



Niet-technische samenvatting 20171066

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Interacties tussen kankercellen en het stollingssysteem in ziekteprogressie
1.2 Looptijd van het project	01-12-2017 tot 01-12-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Bloedstolling, kanker, metastase, signaal transductie, trombose

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)	Kanker en de bloedstolling hebben een invloed op elkaar. Kankerpatiënten hebben een 7x hoger risico op veneuze trombose, de term voor het ontstaan van bloedproppen in de aderen. Het optreden van trombose bemoeilijkt de kankerbehandeling en leidt tot een lagere kwaliteit van leven. Daarnaast hebben kankerpatiënten met veneuze trombose een 5x hogere kans om te overlijden. Waarom kankerpatiënten een hogere kans hebben op veneuze trombose en waarom kankerpatiënten met veneuze trombose vaker overlijden is grotendeels onbekend. Er zijn aanwijzingen dat tumoreigenschappen bijdragen aan het optreden van veneuze trombose. Genexpressie en genetische mutaties in de tumor lijken een rol te kunnen spelen in het optreden van trombose. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de bloedstollingsfactoren die trombose veroorzaken,
---	---

evenals het optreden van een bloedprop zelf, kanker celgedrag beïnvloeden. Deze bloedstollingsfactoren en bloedproppen lijken met name het ontstaan van kankerstamcellen te stimuleren, een celtype dat geassocieerd wordt met uitzaaiingen, chemoresistentie en het terugkeren van kanker na behandeling.

In dit project gaan we onderzoeken welke tumoreigenschappen bijdragen aan het risico op veneuze trombose. Tevens onderzoeken we of bloedstollingseiwitten en het ontstaan van bloedproppen kankerstamcellen beïnvloeden en via welke cellulaire processen ze dat doen. Dit zou uiteindelijk de mogelijkheid kunnen bieden om therapeutische strategieën te ontwikkelen die i) het risico op veneuze trombose verminderen in kankerpatiënten en ii) de kanker remmen met antistollingsmiddelen (bloedverdunners).

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

Maatschappelijk belang:

Het is grotendeels onbekend welke factoren veneuze trombose in kankerpatiënten beïnvloeden en welke kankerpatiënten trombose gaan krijgen. Dit maakt het moeilijk in te schatten welke patiënten baat hebben bij het toedienen van bloedverdunners om trombose te voorkomen. Alle patiënten bloedverdunners geven is ook geen optie aangezien deze therapie fatale bloedingen kan veroorzaken. Dit onderzoek moet uiteindelijk leiden tot een manier om die patiënten met de hoogste kans op veneuze trombose te selecteren voor therapie met bloedverdunners.

Anderzijds overlijden nog steeds te veel mensen aan kanker. Dit project beoogt duidelijk te krijgen of remming van de bloedstolling ook kan leiden tot verminderde kankerprogressie.

Wetenschappelijk belang:

Hoe kanker ingrijpt op veneuze trombose en hoe stolling ingrijpt op kanker is grotendeels onbekend. Dit project zal nieuwe kennis opleveren over hoe processen die niet direct gerelateerd zijn aan kanker, deze ziekte beïnvloeden en welke biologische en genetische factoren daarbij betrokken zijn.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor het onderzoek gebruiken we muizen. In totaal zijn er maximaal 7640 muizen voor de studie nodig.

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

Injectie van tumorcellen en het toedienen van siRNA zal leiden tot een mild ongerief. Door het ontstaan van tumoren, veneuze trombose en oogbloedingen als gevolg van de trombose, zou een matig ongerief kunnen ontstaan in de vorm van verminderde eetlust of geringe ademhalingsproblemen.

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

Matig ongerief: (100%)

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden gedood, waarna de organen uitgebreid uitgenomen en geanalyseerd worden

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het

Voordat het besluit wordt genomen om een dierstudie uit te voeren wordt eerst gekeken of er alternatieve manieren zijn om de onderzoeksvraag te

gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

beantwoorden. De ontwikkeling van kanker, metastase en het optreden van trombose is zeer complex waarbij meerdere organen, het bloed en meerdere celtypen een rol spelen. We kunnen deze processen momenteel nog niet nabootsen in celkweek of computer modellen.

4.2 **Vermindering**

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

In het ontwerp van de studies wordt uitvoerig gekeken naar manieren om het aantal benodigde dieren te minimaliseren. Dit doen we door een goede statistische onderbouwing van de studies te maken op basis van onze eerdere experimenten en de beschikbare literatuur. Tevens passen we nieuwe non-invasieve methoden toe om trombose te meten, wat leidt tot een verminderd gebruik van proefdieren ten opzichte van de invasieve modellen die nu gebruikt 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.

De muis wordt gebruikt om de biologische processen achter de interactie tussen bloedstollingssysteem en kanker beter te begrijpen. De muis is een zeer geschikt model omdat er zeer veel ervaring is in tumormodellen in muizen en deze modellen veel overeenkomsten hebben met het ziekteproces in de mens. We passen tevens nieuwe non-invasieve methoden toe om trombose te meten, wat gevoeligere en minder stressvolle metingen oplevert.

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

Bij ongerief krijgen de proefdieren altijd adequate verdoving en pijnstilling.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12 december 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee