



Niet-technische samenvatting 2016694

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Het begrijpen van de rol van onevenwichtige verdeling van chromosomen bij de celdeling in kanker. |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Kanker, chromosomale instabiliteit, kankertherapie |

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)
- Een veelvoorkomende eigenschap van kanker is dat kankercellen vaak niet de juiste aantallen chromosomen hebben. Dit wordt veroorzaakt door een ongelijke verdeling van de chromosomen tijdens de celdeling: chromosomale instabiliteit (CIN). Ongeveer 70% van de menselijke tumoren bestaat uit dergelijke cellen, wat samenhangt met de mate van kwaadaardigheid, het aantal uitzaaiingen en de prognose na behandeling. Het is echter nog niet duidelijk in hoeverre dit verschijnsel bijdraagt aan tumorgroei, of hiervan juist een gevolg is.
- Aangezien CIN kenmerkend is voor moeilijk te behandelen tumoren, wordt het verschijnsel onderzocht als mogelijk doelwit voor behandeling. Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat alhoewel lage CIN levels kunnen bijdragen

aan tumorgroei, hoge CIN levels juist leiden tot celdood. We denken daarom dat verhoging van het CIN level in tumorcellen kan leiden tot remming van tumorgroei. Met andere woorden: Om de potentie en gevaren van een op CIN gebaseerde therapie te onderzoeken is het van belang dat we precies de effecten van verschillende gradaties van CIN op tumorgroei en -remming kunnen inschatten. Hierbij is ook van belang dat de effecten mogelijk sterk variëren tussen soorten weefsels en tussen mensen. Bovendien is waarschijnlijk ook de timing van een dergelijke behandeling van belang.]

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?]
[We verwachten dat we door dit onderzoek een veel duidelijker en completer beeld zullen krijgen van de effecten van verschillende gradaties van CIN in verschillende omstandigheden op kanker. Dit zal dus niet alleen bijdragen aan fundamentele kennis over tumorgroei, maar ook aan de zoektocht naar kankertherapieën. De resultaten zijn van groot belang voor vervolgonderzoek waarbij veelbelovende kankerbehandelingen op basis van CIN getest zullen worden.]
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?]
[Muizen (volwassen, wild en genetisch gemodificeerd). We schatten over een periode van vijf jaar maximaal 13.676 muizen te gebruiken.]
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?]
[Kortdurend licht ongerief als gevolg van het toedienen van stoffen, bijvoorbeeld via injecties (niet door de gevolgen hiervan) en in een aantal gevallen matig ongerief door kleine operaties.
Matig ongerief als gevolg van meetbare tumorvorming en het uitlokken van CIN. Dieren zullen uit het experiment genomen worden voordat pijn/ongerief ten gevolge van tumorgroei ernstig kan worden.
Ernstig ongerief als gevolg van onzichtbare tumoren, zoals hersentumoren, of uitzaaiingen.]
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?]
[Licht ongerief: 27%
Matig ongerief: 70.3%
Ernstig ongerief: 2.7%]
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?]
[De muizen worden gedood, waarna de organen gebruikt worden voor verder onderzoek en analyse.]

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.]
[Er zijn geen alternatieve methoden voor het bestuderen van complexe processen (o.a. ontwikkeling, instandhouding, herstel, ziekte) in een levend organisme. Ook de processen die betrokken zijn bij kanker, eveneens complex, kunnen op dit moment alleen nog in een levend organisme worden bestudeerd. Voordat gestart wordt met proefdierstudies analyseren we weefselmateriaal, patiëntmateriaal, gekweekte cellijnen en gekweekte weefsels (mini-orgaantjes ofwel organoïden). De resultaten uit deze experimenten bepalen of het wetenschappelijk zinvol is om definitieve bewijzen te zoeken met behulp van dierexperimenten.]
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal]
[Door een goede statistische onderbouwing en gefaseerde uitvoering van de experimenten in combinatie met jarenlange ervaring zijn we in staat wetenschappelijk verantwoorde studies uit te voeren met een minimum aantal muizen.

dieren wordt gebruikt.

Ook zullen we weefsels van de proefdieren (organoïden) in kweek nemen om de effecten van CIN op tumorgroei en -remming en het effect van de combinatie van op CIN gebaseerde therapieën met bestaande behandelwijzen tot in detail te kunnen bestuderen. Alleen behandelingen die veelbelovend lijken testen we op muizen. De organoïden kunnen jarenlang in het lab blijven groeien waardoor een onbeperkt aantal experimenten gedaan kan worden op organen van een beperkt aantal muizen.]

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 dierproeven worden uitgevoerd met muizen. De hoeveelheid kennis over dit zoogdier is ongekend groot. Dat maakt de muis uitermate geschikt voor het bestuderen van biologische processen. Aangezien ook veruit het meeste kankeronderzoek aan muizen is gedaan, is de muis voor de doelstellingen van dit project de geschiktste diersoort.]

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

[De experimenten worden uitsluitend uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

De muizen worden dagelijks gecontroleerd op welzijn.

Indien nodig krijgen de dieren adequate verdoving en pijnstilling, maar zullen te allen tijde uit het experiment gehaald worden zodra humane eindpunten bereikt zijn.]

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[14 februari 2017]

Beoordeling achteraf

[Ja]

Andere opmerkingen

[Nee]