



## Niet-technische samenvatting 2016598

**1 Algemene gegevens**

- 1.1 Titel van het project | Eierstokkankerstamcellen: hun rol in therapieresistentie en als doelwit voor nieuwe geneesmiddelen |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | eierstokkanker, kankerstamcellen, therapieresistentie, nieuwe geneesmiddelen |

**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)
- Eierstokkanker is de meest dodelijke vorm van kanker aan de vrouwelijke geslachtsorganen en komt in Nederland bij ongeveer 15 op de 100.000 vrouwen voor (vaak op oudere leeftijd). Het hoge overlijdensrisico komt doordat bij 70% van de vrouwen de ziekte pas in een laat stadium ontdekt wordt, namelijk wanneer de ziekte is uitgezaaid in de buikholte. Behandeling met chirurgie en chemotherapie geven tijdelijk verlichting. Echter, uiteindelijk zal de tumor niet meer reageren op behandeling, waardoor de 5-jaars overleving slechts 30-40% is.
- Volgens de laatste inzichten is eierstokkanker een ziekte die ontstaat uit stamcellen die kwaadaardig zijn geworden. Dit gebeurt doordat de signaalroutes in de cellen die normaal in stamcellen aanwezig zijn afwijkende

signalen doorgeven. Deze afwijkende signalen spelen naast het ontstaan van eierstokkanker ook een rol in het vorderen van de ziekte en de chemotherapieresistentie. Het doel van dit project is de rol van eierstokkankerstemcellen te onderzoeken, waarbij kennis wordt verkregen in de ziekte en nieuwe strategieën voor diagnostiek, therapie, en de bepaling en hopelijk verbetering van de vooruitzichten voor de patiënt. |

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

|Wetenschappelijk opbrengsten en belang: het identificeren van veranderde signalen in stamcellen (signaalroutes) die leiden tot het ontstaan, progressie en therapieresistentie van eierstokkanker.

Maatschappelijk opbrengsten en belang: kennis vergaren voor verbeterde diagnostiek, nieuwe strategieën voor therapie, en betere voorspelling van de vooruitzichten voor de patiënt. |

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

|Muizen, tijdens de looptijd in totaal **4139**. |

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

|Lichte tot matige welzijnsaantasting wordt verwacht na toedienen van injecties (van cellen en ascites-afkomstige factoren; meestal eenmaal, soms enkele keren). Matige welzijnsaantasting kan verwacht worden bij buikoperaties, bij dieren die tumoren ontwikkelen en die m.b.v. conventionele en nieuwe therapieën behandeld worden. |

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

|De verwachte ernst is licht in 25% en matig in 75% van de dierproeven |

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

|Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood. De weefsels die hiermee verkregen worden zullen gebruikt worden voor verdere wetenschappelijke 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.

|Het hoofddoel van deze aanvraag is het bestuderen en ophelderen van de mechanismen die een doorslaggevende rol spelen bij het ontstaan van kankerstemcellen en het ontwikkelen van (chemo)therapieresistentie in eierstokkanker. Hiervoor zijn dierproeven essentieel gezien de zeer grote en niet inkweeschalen te te reproduceren complexiteit van de buikholte. Deze buikholte is een omgeving waar allerlei interacties tussen de kankercellen met groeifactoren en immuun cellen uit de omgeving plaatsvinden. Tevens is dit de plek waar eierstokkankerstemcellen zich verspreiden en therapieresistentie ontwikkelen.

Er zijn op het moment geen alternatieven (zoals celkweek of computermodellen) die de complexiteit van eierstokkanker kunnen nabootsen en zo opheldering zullen geven over de mechanismen die betrokken zijn bij therapieresistentie. Daarnaast geeft onderzoek in proefdieren belangrijke informatie over de werkzaamheid en veiligheid van de therapie voordat deze in mensen getest kunnen worden. De cellen die in het project worden gebruikt worden in vitro geselecteerd en gekarakteriseerd. |

#### 4.2 **Vermindering**

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

Langs verschillende wegen zal gezorgd worden dat het aantal dieren tot een minimum beperkt blijft. Om de groei van eierstokkanker in het lichaam van de proefdieren te kunnen volgen en meten, zullen we gebruik maken van tumorcellen die gemerkt zijn met fluorescente en lichtgevende markers. Zodoende zullen de dieren regelmatig onderzocht worden. Daarnaast kan met behulp van de beeldvormende technieken tumorgroei en het ontstaan van uitzaaiingen gevolgd worden zonder dat bij ieder tijdstip een aantal dieren opgeofferd moet worden. Dezelfde methode zal ook gebruikt worden om de effectiviteit van bestaande en nieuwe medicijnen te bepalen. Dit zal tot een substantiële vermindering van de te gebruiken dieren leiden. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (vergelijkbare genetische achtergrond, vrij van ziekteverwekkers) wordt de benodigde groepsgrootte zoveel mogelijk beperkt. Systematische vooronderzoek (d.w.z. set-up kleinschalige experimenten om optimale celaantallen en doseringen te bepalen) zal toegepast worden om het minimum aantal dieren te bepalen waarmee een bepaald effect gemeten kan 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 is de meest geschikte diersoort om kanker in een fysiologische omgeving te onderzoeken. Ten eerste, is er uitgebreide kennis beschikbaar over de ontwikkeling van verschillende soorten kanker in tientallen inteeltstammen. Ten tweede zijn er voor de studie van de mechanismen die ten grondslag liggen aan eierstokkanker verschillende genetische tools beschikbaar die in muizen gebruikt kunnen worden. Zo zijn er enkele relevante lijnen beschikbaar en is het mogelijk om specifieke genetische veranderingen in de muis te introduceren. |

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

De dieren zullen zoveel mogelijk in groepen worden gehuisvest, met voedsel en water ad libitum, en kooiverrijking (nestmateriaal). Experimentele handelingen zullen door bekwaam personeel worden uitgevoerd en toepassing van anesthesie en/of pijnstilling zal waar nodig zo optimaal mogelijk gegeven worden. Het aantal ingrepen zal tot een minimum worden beperkt. Er zal gebruik gemaakt worden van vroege 'Humane Endpoints', zodat het dier niet onnodig zal lijden, ongeacht de oorzaak. Daarbij spelen ook de dagelijkse waarnemingen m.b.t. de conditie van de dieren een belangrijke rol.

Verzorgers controleren het welzijn van de dieren dagelijks en de onderzoeker wordt direct geïnformeerd over bijzonderheden. De beeldvormende technieken beschreven bij 'vermindering' zullen ook bijdragen aan verfijning, zo kan voorkomen worden dat de kanker zich verder ontwikkelt dan voor het onderzoek nodig is ('Humane Endpoints'). In het bijzonder zal veel aandacht besteed worden aan de verfijning bij de dieren waarbij we uitzaaiingen verwachten. Pijnbestrijding zal toegepast worden indien nodig. |

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 23 februari 2017 |

Beoordeling achteraf

|Nee |

---

Andere opmerkingen

|Nee |

---