



## Niet-technische samenvatting 2017813

**1 Algemene gegevens**

|                                 |                                                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project       | Chromatine regulatie in kinderhersenkanker                                     |
| 1.2 Looptijd van het project    | 5 jaar                                                                         |
| 1.3 Trefwoorden<br>(maximaal 5) | Kinderhersenkanker, epigenetica, chromatine, genexpressie, genoominstabiliteit |

**2 Categorie van het project**

|                                              |                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek                                                                    |
|                                              | <input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek                                                                |
|                                              | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie                                               |
|                                              | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid                             |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort                                                     |
|                                              | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding                                                                         |
|                                              | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek                                                                                 |
|                                              | <input type="checkbox"/> 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) | <p>Hersenkanker is de meest voorkomende kwaadaardige tumor bij kinderen. Bij ongeveer eenderde van de patiënten is deze ziekte fataal. Overlevenden hebben vaak te maken met de levenslange gevolgen, zoals verlies van verstandelijke of geestelijke functies, groeiachterstand, onvruchtbaarheid en uitzaaiingen. Het is dus nodig om betere behandelingen te ontwikkelen.</p> <p>Overigens bestaan er meerdere varianten van hersenkanker die afhankelijk zijn van de locatie van de tumor en de leeftijd van de patiënt. Het is dus belangrijk om precies de juiste celgroepen en kankermodellen te gebruiken voor onderzoek.</p> <p>Het eerste doel van dit project is dus om modellen te maken die specifiek zijn voor het celtype dat de kanker heeft gevormd, en modellen die zeer</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

representatief zijn voor de bestudeerde vorm van kinderhersenkanker

Daarnaast hebben wij als doel om met deze modellen te begrijpen hoe de cel die de tumor heeft gevormd, zich normaliter ontwikkelt (zowel voor als na de geboorte). Hieruit kunnen we vervolgens afleiden wanneer en op welke manier zo'n cel gevoelig is om te transformeren in een tumorcel.

Deze kennis gaan we vervolgens testen in een tumor-muizenmodel om te zien of onze hypothesen standhouden tijdens echte tumorgroei. De nadruk ligt hierbij op de rol van het chromatine (het complex van eiwitten en DNA in de celkern).

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

Door dit onderzoek zullen we komen tot:

- een beter begrip hoe een hersencel, die in theorie kan veranderen in een tumorcel, zich normaliter ontwikkelt;
- een beter inzicht in hoe de normale biologische mechanismen misbruikt worden wanneer een cel transformeert in een tumorcel.

De bevindingen worden getoetst in zeer specifieke modellen voor zowel de oorspronkelijke cel als de specifieke kankersoort en geven aanknopingspunten voor nieuwe therapieën.

Verder zal dit project leiden tot:

- betere modellen voor kinderhersenkanker, die niet alleen voor ons van nut zullen zijn, maar ook voor andere onderzoekers;
- alternatieven voor dierproeven, omdat we ook weefsel/celkweektechnieken gaan opzetten.

Met de modellen kan niet alleen fundamenteel onderzoek worden gedaan, maar ook translationeel, zoals het testen van nieuwe medicijnen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor ons onderzoek zullen we gebruik maken van volwassen, pasgeboren en embryonale muizen. In het totaal vragen we 9674 dieren aan. Hiervan zal ongeveer 15% embryo zijn.

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

Een deel van de dieren zal licht tot matig ongerief ervaren door kleine ingrepen of injecties/operaties, en een deel van de dieren zal beginnende hersentumoren ontwikkelen.

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

Matig.

Meer dan de helft van de dieren zal licht ongerief ervaren (~52%; paringen, wegen, niet-invasieve beeldvorming). Minder dan de helft van de dieren zal matig ongerief ervaren (~46%; tamoxifen injecties, tumorcel injecties, beginnende tumorgroei). ~2% van de dieren kan ernstig ongerief ervaren (tumorgroei).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Euthanasie voor analyse van cellen, weefsel en tumoren.

## 4 Drie V's

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

Proefdieren zijn noodzakelijk om een complexe ziekte als kanker te kunnen begrijpen. Een tumor ondervindt invloeden van een samenspel van tumorcellen, gezonde cellen, cellen van de afweer en de extracellulaire

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

ruimte. Deze omstandigheden zijn wel apart te modelleren buiten een dier, maar de totale complexiteit kan alleen worden benaderd in een levend organisme.

Overigens testen we geen enkele hypothese meteen in een proefdier. Eerst worden uitgebreide experimenten gedaan in reeds bestaande cellijnen. Hiermee onderzoeken we eerst alle mogelijke deelaspecten van onze vraagstelling. Pas als de hypothese klopt, gaan we over naar de muismodellen.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Indien mogelijk zullen we voor elk dierexperiment een statistische berekening uitvoeren om het precies aantal benodigde dieren te bepalen. In andere gevallen zullen we altijd eerst een kleine groep dieren testen om te komen tot de correcte groepsgrootte. Ook houden we ons op de hoogte van het werk van onze collega's om duplicatie van dierexperimenten te voorkomen.

#### 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.

In de afgelopen jaren zijn zeer veel technieken en methodes ontwikkeld, waardoor kankeronderzoek in muizen op zeer specifieke wijze kan worden gedaan. De muis is het meest gebruikte model voor kankeronderzoek, wat de vergelijking met gepubliceerde resultaten vergemakkelijkt.

Ongerief bij hersentumormodellen wordt beperkt door gebieden van de hersenen te gebruiken die niet direct bij vitale functies zijn betrokken.

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

Dieren zullen zeer regelmatig gecontroleerd worden om te voorkomen dat een dier ernstig ongerief zal ondervinden. Daarnaast zullen we indien nodig gebruik maken van pijnstilling en verdoving.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 maart 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee