



Niet-technische samenvatting 2016876

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Screening van genen die betrokken zijn bij de tumorigenese van maag kanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Mini-organen, maag, kanker

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<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>Maagkanker is de op drie na meest voorkomende en de op een na dodelijkste soort kanker wereldwijd. De 5-jaars overleving is lager dan 25%, mede doordat het pas in een laat stadium wordt ontdekt. Voor maagkanker wordt (nog) niet routinematig gecontroleerd, behalve als de patiënt een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van de ziekte.</p> <p>Er bestaat een erfelijke vorm van maagkanker, overerfelijke diffuse maagkanker (HGDC), waarbij het gen CDH1 betrokken is. Ongeveer 75% van de patiënten die een gemuteerde variant van het CDH1 gen erven, ontwikkelen maagkanker, op gemiddeld 38-jarige leeftijd. In veel gevallen wordt de diagnose diffuse maagkanker te laat vastgesteld (stadium III of IV), waardoor</p>
---	--

de tumor niet meer te behandelen is. Er zou daarom veel winst te behalen zijn als al in een vroeg stadium duidelijk is welke patiënten maagkanker zullen ontwikkelen.

Onderzoeksbenadering:

In dit project willen we onderzoeken welke genen, in combinatie met gemuteerd CDH1, de kwaadaardige verandering van gezond maagweefsel naar tumorweefsel veroorzaken. Ook willen we weten welke genen betrokken zijn bij het ontwikkelen van vroeg- naar laatstadium maagkanker. Deze kennis kunnen we vervolgens gebruiken om dragers van gemuteerd CDH1 beter te screenen op maagkanker en de ziekte in een vroeger stadium vast te stellen. Ook draagt meer inzicht in de genetica bij aan betere patiëntselectie en voorkomt het overbehandeling. Het onderzoek willen we uitvoeren met behulp van het organoid kweekstelsel en CRISPR-CAS9 technologie, welke beide zijn gebruikt om vergelijkbare vraagstukken in long- en darmkanker te beantwoorden.

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

We willen genen in combinatie met CDH1 identificeren welke de overgang van normaal naar maagkanker veroorzaken. Onze hoofddoelen zijn:

1. Het uitvoeren van een genetische screen om genen te vinden die, in combinatie met CDH1, betrokken zijn bij de overgang van gezond weefsel naar maagkanker.
2. Deze kandidaatgenen valideren in een orthotoop model voor maagkanker, (in de maag van de muis).
3. De capaciteit tot invasie vaststellen in een subcutaan (onderhuids) model voor maagkanker.
4. Een diagnostische test ontwikkelen die het mogelijk maakt maagkanker vast te stellen in een vroeg stadium in patiënten waarvan bekend is dat ze drager zijn van een gemuteerd CDH1 gen.

Dit onderzoek draagt bij aan vroegere en nauwkeuriger diagnostisering van maagkanker bij dragers van een gemuteerd CDH1 gen. Dit heeft als gevolg dat vroeg stadium maagkanker adequater wordt behandeld. Tegelijkertijd sluit het patiënten uit die geen maagkanker hebben en voorkomt het overbehandeling.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We zullen gebruik maken van muizen en schatten in maximaal 3950 muizen nodig te hebben over een periode van 5 jaar.

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

Muizen die tumoren ontwikkelen in organen kunnen hiervan last ondervinden, zoals obstructies. Mogelijk kunnen ook uitzaaiingen ontstaan, alhoewel dit niet is beschreven in eerder gepubliceerd onderzoek. Ongerief ten gevolge van tumorgroei kan niet worden voorkomen, maar wel zoveel mogelijk worden beperkt. De muizen worden dagelijks nagekeken op eventueel ongerief en humane eindpunten worden toegepast.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het

Bij de in vivo screen, het orthotope en het subcutane model worden er tumoren gegroeid in interne organen en onder de huid. We verwachten dat

project ingedeeld naar de verwachte ernst?

alle muizen worden opgeofferd voordat een humaan eindpunt is bereikt. Echter, matig ongerief zoals gewichtsverlies, bloed in de ontlasting, diarree of obstructie van het maagdarmkanaal kan voorkomen. Dagelijkse checks door de diervverzorgers garanderen inperking van het ongerief.

Mogelijk ongerief naar aanleiding van handelingen:

We er verwachten dat licht, matig en ernstig ongerief in respectievelijk 6, 94 en 0 % van de muizen voorkomt.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden opgeofferd na afloop van het experiment om een volledig beeld te krijgen van de tumorgroei en eventuele vorming van uitzaaiingen.

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.

Voorafgaand aan elk dierexperiment wordt uitgebreid in vitro getest om het aantal dieren zoveel mogelijk te beperken. Er wordt alleen overgegaan op dierproeven als de in vitro resultaten veelbelovend zijn. Echter, kanker is een zeer complexe ziekte en het uiteindelijke doel is om de resultaten in de kliniek toe te passen. Organoid technologie, celkweek en computermodellen kunnen (nog) geen factoren zoals gradiënten van biomoleculen, het immuunsysteem en interacties tussen de tumor en het omliggende weefsel nabootsen. Deze factoren kunnen met dierproeven worden nagebootst en geven een beter en realistischer beeld van de ziekte kanker.

4.2 **Vermindering**

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

Het voorgestelde aantal dieren per groep (n = 5-16 muizen) wordt ondersteund door statistische analyse en instituut-wijde ervaring met vergelijkbare dierproeven. Het verlagen van het aantal dieren per cohort verlaagt de statistische power van de experimenten. Om het aantal dieren zoveel mogelijk te beperken zullen, waar mogelijk, experimenten eerst in silico of vitro worden getest. Hieronder valt: analysis van mutaties om te voorkomen dat er irrelevante mutaties worden getest in muizen, het testen van de materiaal in vitro en het optimaliseren van de reagentia voordat deze in vivo worden gebruikt.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Muizen worden veelvuldig ingezet in oncologieonderzoek dankzij hun korte levensspan en het vermogen makkelijk genetische modificaties uit te voeren. Ook op genetisch en fysiologisch gebied komen muis en mens erg overeen, waardoor de muis een uitstekend model is om menselijke ziektes na te bootsen. Bovendien is al er veel onderzoek gedaan in muizen, waardoor er veel kennis beschikbaar is, wat de kwaliteit en haalbaarheid vergroot.

Door het uitvoeren van pilots voor het opzetten van de methoden, de methoden te optimaliseren en het personeel goed op te leiden, streven wij ernaar om het ongemak voor de betrokken dieren zoveel mogelijk te

beperken. Daarnaast zullen we pijnstilling toedienen volgens de standaard werkwijze van het NKI en muizen zullen nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van ongemak. Alle invasieve procedures zullen slechts eenmaal worden uitgevoerd, onder verdoving, en in een geschikt volume. Deze procedure geniet de voorkeur boven andere beschreven methoden, omdat het tot minder ongerief zal leiden. Muizen zullen nauwlettend worden gevolgd tijdens de postoperatieve periode.

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

We realiseren ons dat de procedures beschreven in de appendix ongerief en stress veroorzaken bij de dieren. Door ons strikt aan de regels beschreven in 'code of practice of handeling lab animals in oncology' [Workman et. al. 2010] te houden, willen we dit tot het minimum beperken. Wanneer een humaan eindpunt is bereikt zullen de dieren worden opgeofferd om verder lijden te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

6 april 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee