Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20174168

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Experimentele longkanker cachexie: Mechanismen en nutritionele interventie mogelijkheden
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Longkanker, cachexie, spieratrofie, voeding

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)

Cachexie, de lichamelijke uitmergeling (verlies van gewicht en spiermassa) als gevolg van ziekte of ondervoeding, is een aandoening die bij 60% van de longkanker patiënten voorkomt, en is de directe oorzaak van minimaal 20% van de kanker gerelateerde sterfgevallen. Daarnaast blijkt uit klinisch onderzoek dat gewicht- en spiermassaverlies gedurende de huidige behandeling (combinatie van chemo- en radiotherapie) de overlevingstijd verkort. Het is echter nog onduidelijk wat de onderliggende oorzaak is van spiermassaverlies bij longkanker en effectieve behandelingen zijn niet beschikbaar. Ons doel is om meer inzicht te krijgen in het cachexieproces en nieuwe soorten medische diëten te testen op hun vermogen de ontwikkeling van cachexie af te remmen of voorkomen, zonder de anti-tumor behandeling te beïnvloeden. Met dit onderzoek willen we nieuwe kennis verkrijgen over de

		achterliggende mechanismen van longkanker cachexie en hopen we nieuwe voedingsinterventies te ontwikkelen die na afloop in de klinische setting toegepast kunnen worden. Voedingsinterventies zullen bestaan uit een diëten, samengesteld uit nutriënten, gericht op het stimuleren van eiwit synthese en het tegengaan van eiwitafbraak en ontsteking. De voedingsinterventies die worden getest in deze studie zijn vertaalbaar naar een dieet voor mensen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Cachexie is een veel voorkomend probleem, niet alleen bij longkanker maar ook andere chronische aandoeningen zoals COPD. De ontwikkeling van voedingsinterventies gericht tegen cachexie zal de effectiviteit van de behandeling van kanker verbeteren en daarmee de levensduur en kwaliteit van leven van longkankerpatiënten vergroten. Daarnaast zal dit onderzoek fundamentele kennis opleveren over de onderliggende mechanismen betrokken bij de ontwikkeling van cachexie, als gevolg van longkanker en/of radio-chemotherapie. Deze kennis is van groot belang niet alleen voor de ontwikkeling van een behandeling gericht tegen cachexie, maar ook voor de invloed ervan op reguliere anti-tumor behandelingen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In het voorgestelde onderzoek maken we gebruik van muizen. Het onderzoek is verdeeld in twee onderzoeksvragen. Door gebruik te maken van een gefaseerde onderzoeksopzet, beogen we beide onderzoeksvragen in eenzelfde longkankermodel te beantwoorden. Onderzoek 1: 203 + 354 (of 344 in geval van alternatief model) muizen Onderzoek 2: 444 muizen In het totaal zijn maximaal 1001 muizen nodig.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren kunnen ongerief ondervinden door: - Het inbrengen van tumorcellen in de long en uitgroei tot longtumoren; - De ontwikkeling van een verschillende mate van cachexie; - Het meten van tumor groei m.b.v. micro-CT en toedienen radiotherapie (bestraling); - Toedienen van chemotherapie; - Het afnemen van bloed.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	**Onderzoeksvraag 1:** Maximaal 56% van de muizen zal ernstig ongerief ondervinden t.g.v. de ontwikkeling van tumoren en cachexie. De overige 44% van de muizen zal maximaal matig ongerief ondervinden t.g.v. de operatie. **Onderzoeksvraag 2:** Maximaal 59% van de muizen zal tot ernstig ongerief ondervinden t.g.v. de ontwikkeling van een long tumor, cachexie en/of CT/RT. De overige 41% van de muizen zal maximaal matig ongerief ondervinden t.g.v. de operatie. **Alternatief model voor onderzoeksvraag 1:** Maximaal 75% van de muizen zal ernstig ongerief ondervinden t.g.v. de ontwikkeling van tumoren en cachexie. De overige 25% van de muizen zal maximaal matig ongerief ondervinden t.g.v. het ondergaan van anesthesie en micro-CT.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden geëuthanaseerd en de weefsels worden verzameld voor verdere 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.	In dit onderzoek is de communicatie tussen tumor, spier, immuunsysteem en voeding heel belangrijk. Deze complexiteit is op dit moment niet na te bootsen in celsystemen of computermodellen. Daarnaast kunnen de voedingsinterventies, ontwikkeld om spiermassa verlies te herstellen of voorkomen, als gevolg van hun anabole eigenschappen ook tumorgroei stimuleren. Gezien dit risico is het van groot belang dat dit eerst in een dierenmodel wordt onderzocht alvorens klinische trials uit te voeren bij deze kwetsbare patiëntengroep.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Gedurende het onderzoek wordt gebruik gemaakt van een micro-CT scan om de tumorgroei en spiermassaverlies non-invasief te monitoren. Hierdoor wordt het aantal benodigde dieren aanzienlijk verminderd. Het stapsgewijze ontwerp van onze studie vermindert het aantal variabelen per proef sterk, wat het maken van de juiste keuzes in de opzet van het diermodel garandeert. Daarnaast zijn onze experimenten zo ontwikkeld dat met een minimale hoeveelheid dieren statistische uitspraken gedaan kunnen 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.	We gebruiken muizen voor de experimenten, omdat het immuunsysteem van de muis in grote mate overeenkomt met dat van de mens. Dit is van groot belang bij het bestuderen van de onderlinge communicatie tussen tumor spier en voeding. In proef 1 gebruiken we een tumor model dat genetisch grote overeenkomsten heeft met humane longkanker. In proef 2 ontwikkelen we een tumor model dat het mogelijk maakt om het effect van gecombineerde chemo-radiotherapie op cachexie te monitoren.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Het operatief toedienen van de tumorcellen, de tumor- en spiermassametingen, en injecties ten behoeve van bloedafnames en/of chemotherapie zullen uitgevoerd worden door ervaren personen. Voor de toediening van tumorcellen en de tumorgroei monitoring zullen we algehele anesthesie toepassen met effectieve pijnbestrijding voor en na de operatie. De muizen zullen na de operatie en tijdens de tumorgroei frequent worden gemonitord, met name gewicht, welzijn en gedrag, met specifieke aandacht voor de ontwikkeling van cachexie. Wanneer het ongerief van de dieren boven gestelde waarden zal uitkomen, wordt een humaan eindpunt toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23 januari 2018
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee