



Niet-technische samenvatting 20173067

1. Algemene gegevens

1.1 Titel van het project: Het ontcijferen van moleculaire en cellulaire mechanismes die betrokken zijn bij de ontwikkeling van organen en het ontstaan en behandelen van kinderkanker.

1.2 Looptijd van het project: 5 jaar.

1.3 Trefwoorden (maximaal 5: solide kindertumoren, genetisch-gemodificeerde muis modellen (GEMMs), organoïden, in utero electroporatie, Imaging

2. Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project (meerder mogelijkheden kunnen worden geselecteerd):

Fundamenteel onderzoek

Translationeel of toegepast onderzoek

Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier

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).

Door geleidelijke verbeteringen in behandeling (chemotherapie, radiotherapie en operaties) is de overlevingskans voor kinderen met kanker in de Westerse wereld gestegen tot 80%. Echter, deze doorgaans intensieve behandelingen gaan gepaard met ernstige bijwerkingen, zoals onvruchtbaarheid en ontwikkeling van andere tumoren. Dit vermindert de kwaliteit van leven drastisch, in het bijzonder voor jonge patiënten. Daarnaast is er de kans dat als tumoren terugkomen ze ongevoelig zijn geworden voor de bestaande behandelingen. Hierdoor hebben bepaalde hersentumoren en niertumoren een slechte prognose. Deze zijn de focus van dit project. Tumorontwikkeling en tumorgroei in kinderen is anders dan bij in volwassenen. Het ontstaan van de tumor hangt nauw samen met orgaanontwikkeling. Dit maakt tevens de ontwikkeling en het gebruik van therapieën gecompliceerd, aangezien ze desastreuze gevolgen kunnen hebben voor het zich ontwikkelende kind. In dit 5-jaar durende project richten we ons op het vergaren van wetenschappelijke kennis over: het ontstaan van kinderkanker, het ontwikkelen van nieuwe en/of verbeterde therapieën, de effecten na een behandeling (bijvoorbeeld het weer terugkomen van dezelfde of andere tumoren).



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

Met dit onderzoek zullen we nieuwe inzichten krijgen in (i) de ontwikkeling van verschillende organen, zoals nieren, hersenen, het perifere zenuwstelsel, en (ii) de cellulaire en moleculaire veranderingen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van de tumoren. Dit zullen we doen met behulp van een combinatie van technieken die niet eerder in het onderzoeksveld naar kinderkanker gebruikt zijn. Het einddoel is om enkele veelbelovende therapieën getest te hebben in diersystemen. Dit als noodzakelijke voorwaarde om dit soort middelen verder te kunnen testen op kinderen met kanker middels klinische trials.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Wild-type muizen
Immuun-deficiënte muizen
Genetisch-gemodificeerde muizen

Het geschatte aantal muizen voor dit project is $27615 + 1875$ embryos = 29490

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

De muizen die model staan voor tumorontwikkeling zullen ziek worden en verschijnselen van kanker krijgen. Ook het behandelen van deze muizen met bijvoorbeeld chemotherapie of bestraling kan tot ongerief leiden. Voor deze dieren kiezen we voor een humaan eindpunt waarbij muizen worden gedood bij eerste duidelijke ziekteverschijnselen (op dat moment kan er al sprake zijn van matig tot ernstig ongerief).

De muizen die niet direct model staan voor tumorontwikkeling maar gebruikt of gedood worden voor (1) het verzamelen van cellen en organen voor andere onderzoeksdoeleinden, of (2) voor het monitoren van afwijkingen in orgaanontwikkeling, worden gedood voordat ze ziek worden waardoor er sprake is van een lichte mate van ongerief.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? [Bijvoorbeeld: 500 muizen licht ongerief (10%) en 4500 muizen matig ongerief (90%)]

Licht: 17%
Matig: 60%
Ernstig: 23%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? [Worden de dieren gedood? Worden de weefsels gebruikt binnen het onderzoek?]

Dieren worden altijd gedood aan het einde van de proef en in alle gevallen worden organen of cellen verzameld voor gebruik binnen het onderzoek.

4. De 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.



De experimenten sluiten aan bij onze doelen: het begrijpen van de processen die zijn betrokken bij het ontstaan van kinderanker, evenals de ontwikkeling van therapieën. Gebaseerd op huidige literatuur hebben we een hypothese opgesteld voor specifieke tumor types die we eerst in vitro zullen bestuderen. We gebruiken daarvoor gekweekte cellen om onze hypothesen te testen. De effectiviteit van (combinaties van) nieuwe medicijnen of combinatietherapieën zal in eerste instantie ook op deze cellen worden onderzocht. Echter, deze celmodellen hebben ook nadelen, aangezien niet alle componenten die normaal gesproken aanwezig zijn in een tumor aanwezig zijn, zoals bloedvaten en cellen van het afweersysteem. Deze componenten zijn van grote invloed op tumor progressie en lastig in celmodellen na te bootsen, evenals het testen van bijwerkingen van medicijnen op organen of hele organismen. Voor inzicht hierin is het gebruik van muizen essentieel.

4.2 Vermindering

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

Van de vele nieuwe medicijnen die we zullen testen in celmodellen worden slechts de meest veelbelovende getest in muismodellen. Uiteindelijk zijn dierstudies onvermijdelijk om nieuw inzicht te vergaren in de ontwikkeling van het embryo en het ontstaan van kanker. We zullen waar mogelijk starten met pilotstudies met een klein aantal muizen. De experimenten zullen opeenvolgend worden uitgevoerd, waardoor op basis van verkregen resultaten vervolg experimenten zorgvuldig kunnen worden gepland.

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.

Voor dit project zullen wild-type en genetisch gemodificeerde muizen worden gebruikt, omdat eerdere studies hier veelvuldig gebruik van hebben gemaakt en hebben aangetoond dat het een relevant fysiologisch model is om het ontstaan van tumoren en tumorontwikkeling te onderzoeken. De ontwikkeling van humane tumoren en de effecten van behandeling worden in de muis getoetst door menselijk weefsel te transplanteren. Dit kan alleen in muizen met een verminderd immuunsysteem.

4.4 Maatregelen

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

Wij meten ontwikkeling van solide tumoren op vaste momenten en hebben een standaard ethisch eindpunt vastgesteld waarop het experiment wordt beëindigd en de muizen zo min mogelijk door de ziekte worden gehinderd. Tussentijds letten we op ziekteverschijnselen (zoals afwijkend gedrag, gewichtsverlies, verzorging) en zullen muizen vroegtijdig worden geëuthanaseerd voordat de verschijnselen ernstig worden.

Please note that this form is a version to allow for comments using the "track changes" function of Word.

At the last phase of the process when the application is ready to be submitted to the CCD, the text needs to be transferred to the official forms downloaded from the CCD web site.

5 In te vullen door de CCD

<i>Publicatie datum</i>	<i>15 mei 2018</i>
<i>Beoordeling achteraf</i>	<i>Ja</i>
<i>andere opmerkingen</i>	<i>Nee</i>