



## Format

### Niet-technische samenvatting 2017858-6

#### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Identificeren van nieuwe therapeutische aangrijpingspunten om tumorgroei en uitzaaiingen te verminderen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Dikke darmkanker, alvleesklierkanker, TGF- $\beta$ , leverkanker

#### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" 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 checked="" 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>Bij het ontstaan, de groei en de uitzaaiing van tumoren zijn meerdere celtypen betrokken: de eigenlijke tumorcellen, bloedvatcellen en bindweefselcellen in de tumor en immuuncellen die zich rond de tumor verzamelen. Al die cellen wisselen signalen (boodschappen) met elkaar uit op moleculair niveau. Om te begrijpen hoe een tumor ontstaat, groeit en uitzaait hebben we inzicht in de signaalroutes nodig. Dat kan vervolgens aanknopingspunten opleveren voor een behandeling die de kanker remt door in te grijpen in de celcommunicatie.</p> <p>Binnen dit project willen we een van de signaalroutes ontrafelen: de transforming growth factor-<math>\beta</math> pathway (TGF-<math>\beta</math>). We willen dat eerst doen voor dikke-darmkanker en vervolgens voor lever- vulva- oesophagus- maag-</p>
---	---

en alvleesklierkanker. Bovendien willen we medicijnen testen die aangrijpen op moleculen die een belangrijke rol spelen in deze signaalroute. We testen die medicijnen zowel alleen als in combinatie met andere therapieën, met name therapieën die het immuunsysteem stimuleren om de kanker te bestrijden.

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

Wij denken dat het haalbaar is om binnen dit project meer inzicht te krijgen in hoe de TGF- $\beta$  signaalroute bijdraagt aan de groei en het uitzaaien van tumoren. Ook verwachten we te achterhalen welke therapeutische combinaties het meest veelbelovend zijn om bij mensen te testen. Hierdoor hopen wij bij te dragen aan het ontwikkelen van nieuwe therapieën tegen tot nu toe moeilijk te behandelen vormen van kanker.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor deze experimenten zullen we gebruik maken van genetisch gemodificeerde muizen. In totaal verwachten wij maximaal 7626 muizen te gebruiken, verdeeld over vijf verschillende soorten dierproefmodellen.

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

De dieren kunnen last ondervinden van de groei van de tumoren, operaties die we uitvoeren om tumoren te verwijderen of juist tumorcellen in te brengen en het hanteren tijdens de behandelingen.

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

Wij verwachten maximaal matig ongerief voor de dieren in deze experimenten.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop van het experiment gedood om het materiaal voor analyses te kunnen verzamelen en om verder niet-noodzakelijk ongerief te beperken.

## 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.

We hebben veel voorwerk gedaan aan celkweken. Maar de interacties tussen verschillende celtypen in tumoren en immuuncellen kunnen we alleen in een volledig organisme bestuderen. Daarbij is het proces van uitzaaien erg complex en tot op heden kunnen we dat niet nabootsen in een celkweek.

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

Alleen de medicijnen die in ons laboratorium het meest hoopgevend blijken worden in proefdieren getest.

We combineren experimenten zodat we minder controledieren nodig hebben.

Omdat we de tumorgroei in de dieren kunnen volgen dankzij in vivo beeldvorming hoeven we niet voortijdig dieren op te offeren en hebben we minder dieren nodig.

Na elk experimenten wordt bekeken of de effecten sterk genoeg zijn om een vervollexperiment te rechtvaardigen.

#### 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 muismodellen die we gebruiken komen qua ziektebeeld goed overeen met patiënten, waardoor een betrouwbare vertaling naar de kliniek mogelijk is.

De dieren krijgen voor de operaties pijnstilling om post-operatieve pijn te verminderen en worden uitsluitend gehanteerd en behandeld door goed getraind en ervaren personeel.

Alle imaging- en operatiehandelingen vinden plaats onder kortdurende narcose.

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

De dieren worden nauwkeurig gemonitord, dagelijks door de proefdierversorgers en minimaal twee keer per week door de onderzoekers.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13-1-2023

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Betreft een melding.