



Dierproeven verantwoord

Derde publieksjaarverslag over dierproeven bij het Erasmus MC

THEMA:
KANKERONDERZOEK

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

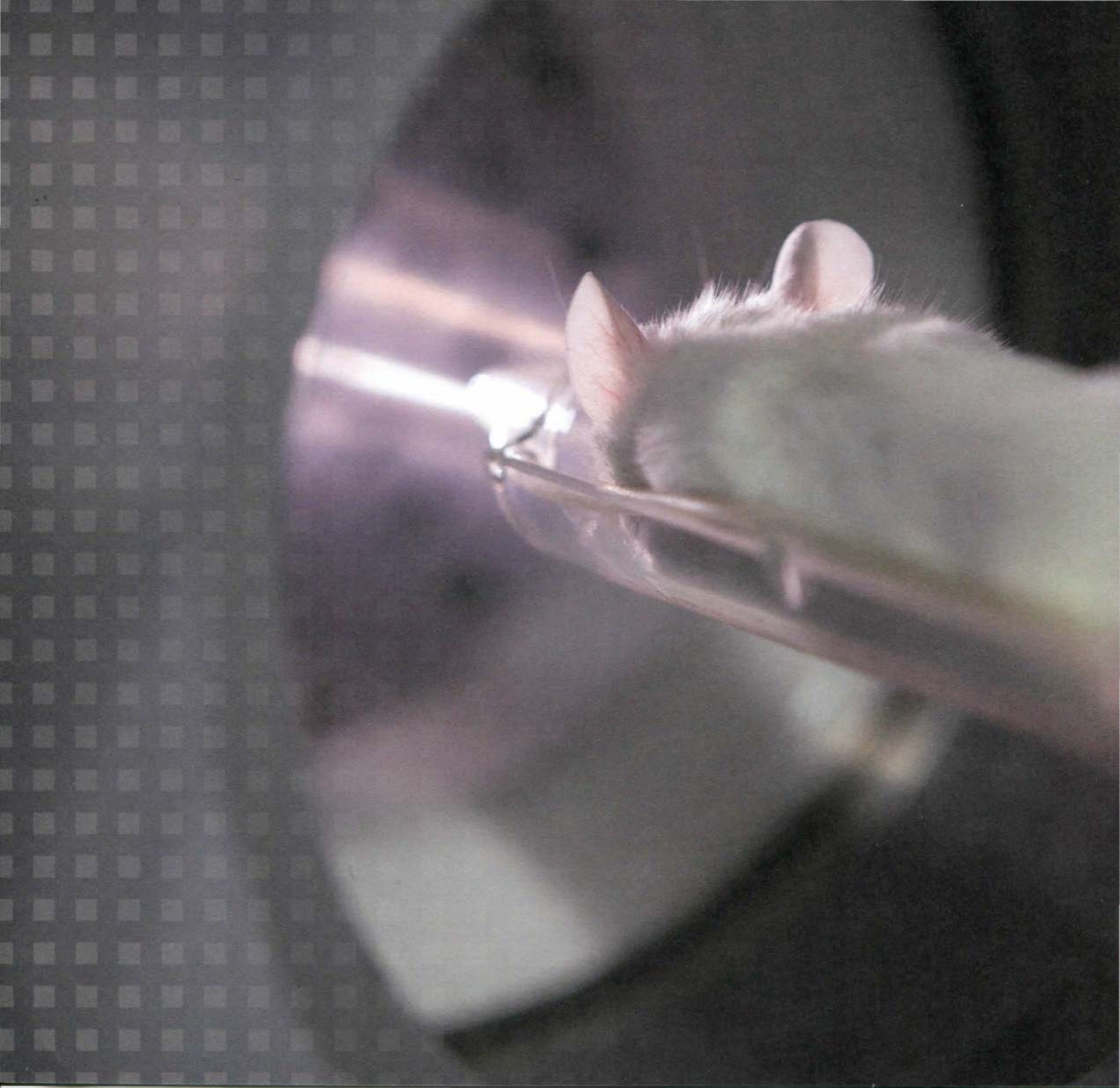






INHOUD

Dierproeven verantwoord	7
Even voorstellen: het Erasmus MC	9
KWF kankerbestrijding steunt onderzoek	10
Kankeronderzoek bij het Erasmus MC	12
Zo doen we onderzoek	14
Benzine van de tumor	17
Gerichte aanpak leukemie	23
Bekijken en van binnenuit bestralen	27
Elk leven telt	31
De cijfers uitgelicht	32
Open en eerlijk	36
Dierproeven gaan iedereen aan	38



DIERPROEVEN VERANTWOORD

Het gebruik van proefdieren schept een ethisch dilemma dat iedereen aangaat. Er wordt altijd gestreefd naar verbetering van de gezondheid van de mens, niet alleen door het ontwikkelen van steeds betere behandelmethoden, maar ook door verbetering van diagnostiek en door het beter voorkomen van ziekten. Dierproeven waren onmisbaar voor de medische vooruitgang in het verleden en zijn dat nog steeds in de toekomst die we kunnen overzien. Daarom is er strenge wetgeving die het onderzoek mogelijk maakt, maar alleen onder strikte voorwaarden.

Het ethische probleem raakt iedereen, we voelen ons betrokken bij lief en leed van mens en dier en streven naar gezondheid en veiligheid. Het dilemma ligt niet alleen bij de onderzoeksinstellingen zoals het Erasmus MC maar eigenlijk bij iedereen. Het Erasmus MC is al lange tijd open over dierproeven. Dit boekje is het derde in een reeks waarin het onderzoek, en vooral het gebruik van proefdieren, nader wordt toegelicht. We hebben er voor gekozen om in de loop van vijf jaar, in een serie van vijf boekjes, een compleet beeld te schetsen van het gebruik van proefdieren in het Erasmus MC. Het eerste boekje, met als thema's hersenonderzoek en onderwijs, is zeer goed ontvangen en heeft ook aandacht gekregen in de media. Het tweede boekje behandelt immunologie en infectieziekten. Dit jaar is de beurt aan het kankeronderzoek.

Martje Fentener van Vlissingen,
directeur Erasmus Dierexperimenteel Centrum



EVEN VOORSTELLEN: HET ERASMUS MC

De hoofdtak van het Erasmus MC is het bevorderen van de gezondheid en de kwaliteit van leven. Dat doen we op drie manieren: we behandelen patiënten, leiden zorgverleners op en doen wetenschappelijk onderzoek. Voor dat onderzoek wordt een scala aan methoden gebruikt, van sociaal wetenschappelijk onderzoek tot experimentele onderzoeken.

Het Erasmus MC is het grootste universitaire medisch centrum van Nederland en heeft alle medische specialismen in huis. We bieden topzorg, van spoedeisende hulp in het centrum van Rotterdam tot zeer gespecialiseerde zorg aan patiënten die worden doorverwezen vanuit andere ziekenhuizen. Het onderzoek met mensen vindt plaats met gezonde vrijwilligers en patiënten. Zo worden in de studies ERGO en Generation R grote groepen jonge en oude Rotterdammers jarenlang gevolgd om meer te weten te komen over hun levensloop en gezondheid. Onderzoek met patiënten kan experimenteel zijn (nieuwe behandelmethoden) of observationeel (het nader analyseren van ziektegegevens en materiaal zoals bloed of uitgenomen weefsels). Uit die analyses komen vragenstellingen voor het experimenteel onderzoek.

Aantrekkingskracht

Een groot deel van het onderzoek in het Erasmus MC is klinisch onderzoek waarbij patiënten en vrijwilligers zijn betrokken. Maar ook het experimenteel biomedisch onderzoek is

vooraanstaand in Nederland en de wereld. Door deze positie hebben we een grote aantrekkingskracht op jonge professionals uit de zorg, maar ook op talentvolle onderzoekers.

Maatschappelijke impact

Medische vooruitgang: het is belangrijk dat de nieuwe medische inzichten die we krijgen uit het onderzoek zo snel mogelijk terecht komen bij de burgers of patiënten. We doen er dan ook alles aan om in samenwerking met anderen de nieuwe kennis zo snel mogelijk maatschappelijk beschikbaar te maken. Dat noemen we kennisvalorisatie.

Maatschappelijke rol: het Erasmus MC staat midden in de samenleving en heeft de maatschappelijke taak om de gezondheidszorg verder te ontwikkelen. Daarbij staan de hoofdtaken patiëntenzorg, onderwijs en wetenschappelijk onderzoek centraal. We leggen maatschappelijke verantwoording af over de invulling van deze hoofdtaken en zijn daarbij open en eerlijk, ook over dierproeven. ■

KWF KANKERBESTRIJDING STEUNT ONDERZOEK

KWF Kankerbestrijding financiert 50% van al het wetenschappelijk onderzoek naar kanker in Nederland. Communicatieadviseur Marsja Meijer vertelt hoe zij tegenover onderzoek met dierproeven staan.

“We hebben bij KWF Kankerbestrijding geen eigen onderzoekstak, maar werken samen met onderzoeksinstellingen. In principe ondersteunen we alle soorten onderzoek. Van fundamenteel tot klinisch toegepast. Ook het psychosociale onderzoek wordt steeds belangrijker omdat meer mensen kanker overleven en weer terug de maatschappij in gaan. Van te voren maken we geen specifieke keuze hoeveel geld we aan welk soort onderzoek toekennen. Wetenschappers komen zelf met een subsidievoorstel. Dat beoordelen we en als we het voorstel goed vinden, kennen we de subsidie toe.

Ons doel is minder kanker, meer genezing en een betere kwaliteit van leven voor kankerpatiënten. De basis daarvoor is wetenschappelijk onderzoek en daar gaat 80% van ons budget naar toe. In 1949 overleefden een kwart van de kankerpatiënten hun ziekte, nu is dat al 60%. Dat is genoeg bewijs dat onderzoek heel belangrijk is. De overige 20% van ons budget gaat naar preventie en het ondersteunen van patiënten.



Vragen

Veel onderzoek wordt met dierproeven gedaan. Bij het beoordelen van de subsidieaanvragen kijken we hier altijd heel kritisch naar want we zijn tegen onnodig proefdiergebruik. We stellen de vragen of er geen alternatieven zijn en of het met minder dieren kan. Maar soms kom je er niet omheen en zijn dierproeven echt nodig. We financieren ook onderzoeken die gericht zijn op het ontwikkelen van alternatieven.

Van onze donateurs krijgen we ook wel vragen over onderzoek met dierproeven dat wij ondersteunen. We zijn hier eerlijk en transparant over. Als we vertellen dat we er verantwoordelijk mee omgaan en de medicijnen anders niet op de markt verschijnen, begrijpen ze wel dat het soms onvermijdelijk is. Maar ik snap heel goed dat het omstreden is.

Voor de komende jaren is één van onze speerpunten om het onderzoek snel naar de patiënt te brengen. Op dit moment blijven er nog veel onderzoeksresultaten op de plank liggen. Samen met onderzoekers gaan we ons inzetten om de knelpunten op te lossen en zo de doorvertaling van kennis naar de praktijk te versnellen.” ■



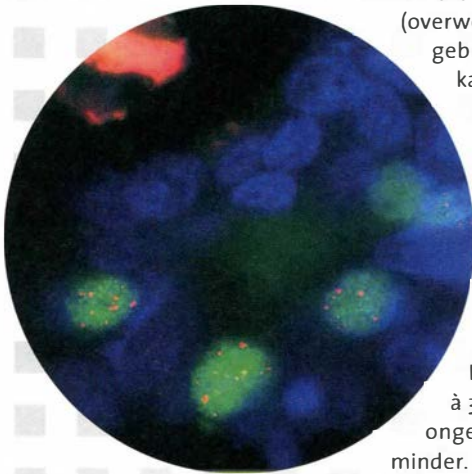


NIEUWE TYPEN LEUKEMIE ONTDEKT

KWF Kankerbestrijding (mede)financiert ook onderzoeken in het Erasmus MC. Bij één van deze onderzoeken ontdekten onderzoekers van het Erasmus MC in 2011 twee nieuwe typen van leukemie bij kinderen met een T-cel acute lymfatische leukemie (ALL). Deze ontdekking kan leiden tot een betere diagnose van dit type bij het begin van de ziekte, waardoor de verdere behandeling hierop kan worden toegepast. ALL is de meest voorkomende vorm van kanker bij kinderen.

KANKERONDERZOEK BIJ HET ERASMUS MC

Het aantal proefdieren dat voor kankeronderzoek wordt gebruikt neemt steeds verder af. Betekent dit nu dat er minder kankeronderzoek nodig is? Helaas niet. Maar door meer kennis van de ziekte en steeds betere technieken, hebben we wel minder dieren nodig.



In de jaren '98 – 2004 werden landelijk jaarlijks 60.000 tot 100.000 dieren (overwegend muizen en ratten) gebruikt voor kankeronderzoek. Dit totaal aantal is daarna gestabiliseerd op ongeveer 50.000 per jaar. Muizen zijn 95% van de gebruikte dieren. In dezelfde periode nam het aantal dieren gebruikt voor kankeronderzoek bij het Erasmus MC af van 20.000 à 30.000 jaarlijks naar ongeveer 10.000 en later nog minder.

Kanker is niet één bepaalde ziekte maar een groep van ziekten waarbij cellen onbegrensd gaan groeien. Verschillende soorten kanker zijn inmiddels veel beter op te sporen, te diagnosticeren en te behandelen. Dit komt door een beter begrip van de ziekte en sterk toegenomen kennis over welke eiwitten en genen daarbij een rol spelen. Deze worden gevonden bij patiënten en experimenteel onderzocht in het laboratorium en met proefdieren. Daarbij hebben verschillende innovatieve technieken een rol gespeeld, met name moleculaire- en beeldvormende technieken.

Nieuwe technieken

Bij het Erasmus MC wordt veel onderzoek gedaan aan patiënten en aan gezonde vrijwilligers. Door bevolkingsstudies (zoals de nationale kankerregistratie en ERGO) verkrijgen we veel informatie over het voorkomen van kanker en de voorgeschiedenis ervan. Onderzoek aan patiënten en materialen van patiënten geeft inzicht over het afwijkende karakter van de tumoren, over het effect van bestaande behandelingen en de werkzaamheid van experimentele behandelingen, over het verschil tussen de uitzaaiingen en de oorspronkelijke tumor, en nog veel meer. De ideeën en inzichten die hieruit voortkomen moeten we toetsen, bij grote aantallen mensen (epidemiologisch) en experimenteel, in het laboratorium en bij proefdieren. De mogelijkheden om weefsels en cellen in het laboratorium te onderzoeken zijn in de laatste decennia spectaculair toegenomen. Dit betekent dat proeven met dieren heel gericht in een later stadium van het onderzoek worden gedaan. Daarbij worden moleculaire en beeldvormende technieken toegepast waardoor er veel meer informatie per gebruikt dier beschikbaar komt en minder dieren gebruikt worden. Dat zijn optische technieken (de detectie van lichtgevend moleculaire labels in het levende dier, of het microscopisch kijken naar tumorweefsel via venstertjes) of technieken die gebruik maken van andere signalen, zoals ultrasound, radioactieve labels, röntgen, CT of MRI.

Het voordeel is dat je de tumorontwikkeling en het effect van een experimentele therapie in de tijd kunt vervolgen. Het scheelt enorm in de aantallen dieren als er niet voor elke tijdspunt een ander dier nodig is. Daarnaast maakt het nauwkeurige inzicht in het verloop van de tumorontwikkeling het mogelijk om het dier te doden voordat het ernstig te lijden heeft. Deze ontwikkelingen geven dus vermindering en verfijning van het proefdiergebruik.

Gemodificeerd

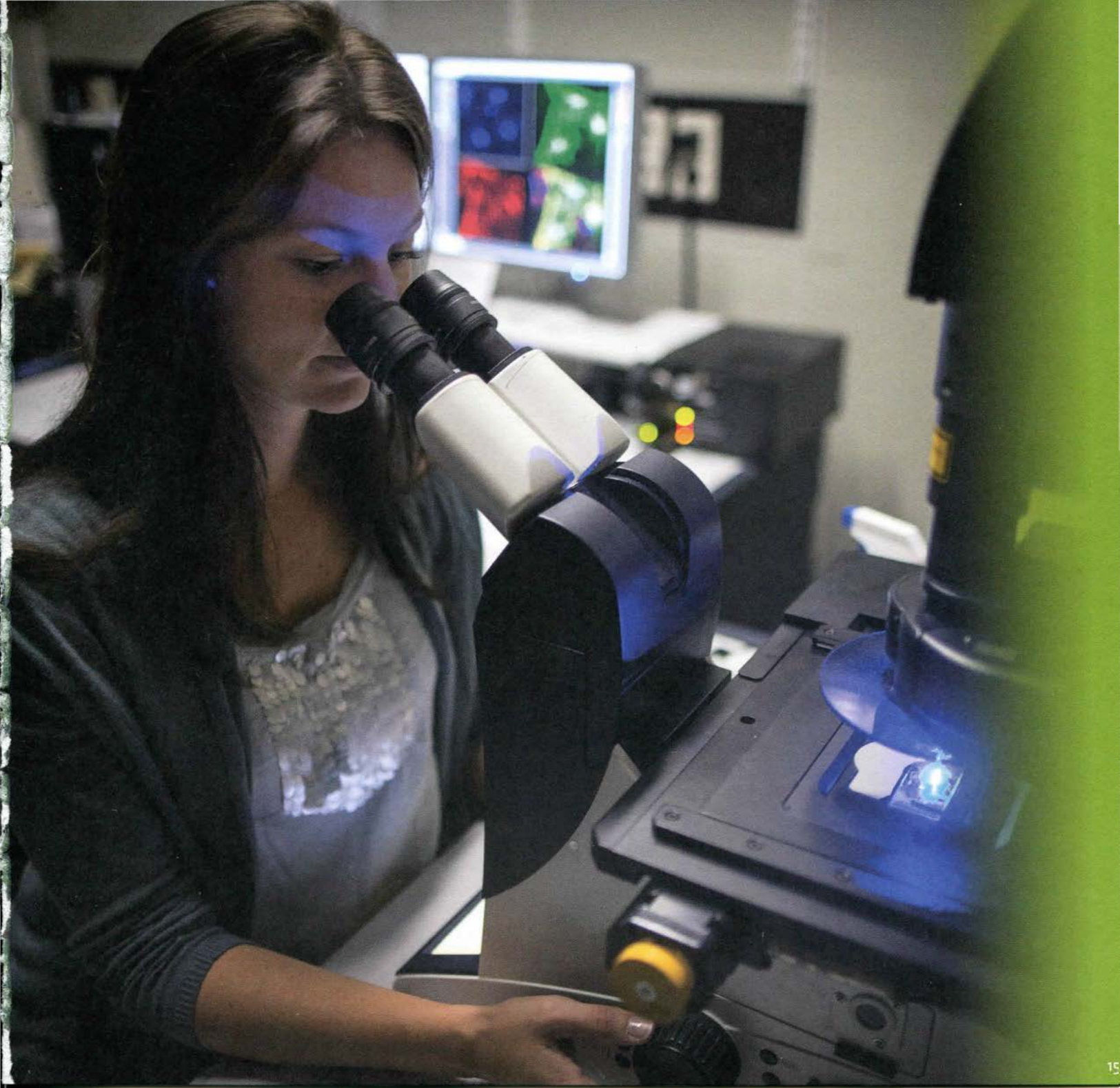
Er zijn verschillende benaderingen bij het kankeronderzoek bij dieren. In alle gevallen volgen we het verloop nauwkeurig, met beeldvormende of laboratorium technieken. Kankercellen afkomstig van menselijke tumoren, of cellijnen daarvan, kunnen worden getransplanteerd naar proefdieren. Het afweersysteem van deze dieren is platgelegd, waardoor er geen afstoting van het transplantaat plaatsvindt. Bij oppervlakkige transplantatie kan de uitgroei van de tumor relatief eenvoudig worden vervolgd en kan tijdig worden ingegrepen om te voorkomen dat de tumor te groot wordt. Als het veel uitmaakt waar in het lichaam de tumor precies belandt, kan het nodig zijn om deze direct in een bepaald orgaan te plaatsen. De uitkomsten van het onderzoek geven inzicht in de ontwikkeling van het tumorweefsel maar dergelijke modellen zijn ook geschikt om experimentele behandelingen te onderzoeken.

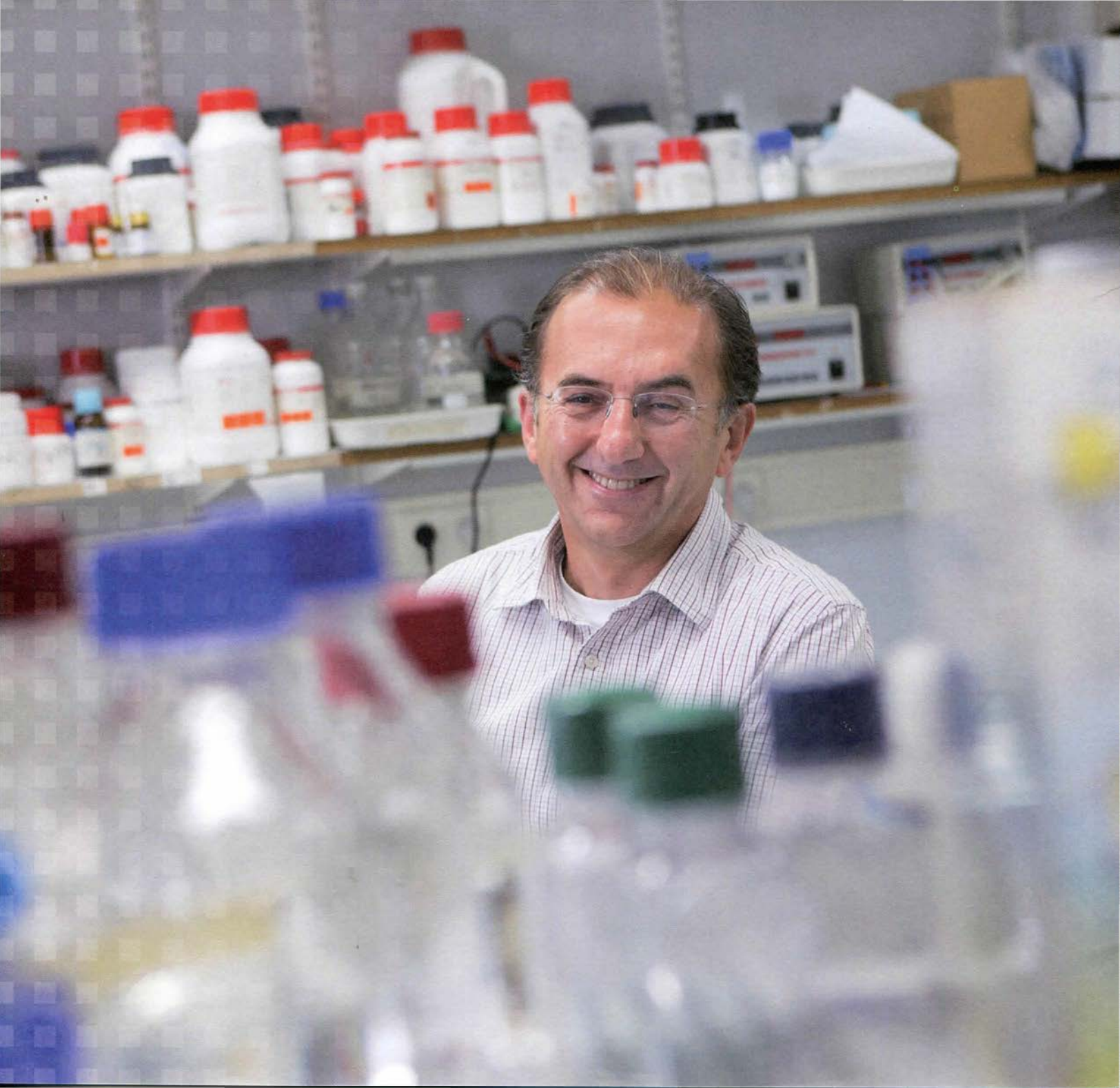
Een tweede belangrijke groep wordt gevormd door genetisch gemodificeerde muizen. Deze worden gebruikt omdat ze een bepaald type tumor ontwikkelen of om te onderzoeken of bepaalde genetische afwijkingen die in kankercellen worden gevonden, op zichzelf leiden tot

kanker. Dergelijke muismodellen zijn in de loop van het afgelopen decennium sterk verfijnd waardoor de fokdieren geen last hebben van de mutatie, maar alleen die nakomelingen die speciaal voor de proef gefokt of behandeld worden. In die gevallen dat een bepaald type tumor ontstaat zijn dergelijke modellen ook geschikt om heel vroege stadia van tumorontwikkeling of nieuwe experimentele behandelingen te onderzoeken. ■

ONGERIEF

Bij het kankeronderzoek wordt tegenwoordig meer onderzoek gedaan met minder dieren. In 2011 werden hiervoor bij het Erasmus MC 6.289 (van in totaal 48.785) dieren gebruikt. Dit betrof 6.034 muizen en 255 ratten. Het ongerief van de betrokken dieren was bij 42% gering of gering / matig, bij 45% matig, bij 13% matig / ernstig en 1% ernstig. We spreken van gering en gering / matig ongerief bij handelingen waar het dier weinig last van heeft, zoals bloedafname. Hier zijn verder geen ingrijpende interventies of ziekten aan de orde. Matig ongerief is vergelijkbaar met bijvoorbeeld het castreren van een kater met goede anesthesie. Een hogere mate van ongerief is het gevolg van tumorontwikkeling of complicaties. In die gevallen grijpen we altijd in en wordt een dier geëuthanaseerd.





BENZINE VAN DE TUMOR

Op de afdeling Pathologie van het Erasmus MC onderzoekt het team van prof. dr. Riccardo Fodde de drijvende krachten achter tumoren: kankerstamcellen. Hoewel dit basaal fundamenteel onderzoek van aard is, kunnen hieruit de grootste doorbraken voor in de kliniek ontstaan.

“Ik heb biologie gestudeerd in Italië. In Nederland is mijn belangstelling voor kankeronderzoek begonnen toen ik in het LUMC aan darmkanker werkte. Toen ik ongeveer tien jaar geleden in het Erasmus MC ging werken, was ik een van de eersten in Nederland die dacht dat tumoren door stamcellen worden gedreven. Dat was toen veel minder vanzelfsprekend dan het nu is. We denken nu dat dit concept zo goed als universeel is en niet alleen voor darmkanker geldt, maar ook voor andere soorten tumoren zoals borst-, baarmoeder-, en slokdarmkanker. Het onderzoek dat wij doen is fundamenteel van aard, maar heeft natuurlijk ook klinische relevantie. Als blijkt dat de kankerstamcellen inderdaad de drijfveer van de tumor zijn, kun je ze gericht aanvallen en zo hopelijk de kanker genezen. Je kunt de tumor zien als een rijdende auto: als je de benzine eruit haalt stopt hij na een tijdje. Dat is wat we met kankerstamceltherapie denken te bereiken. Als we de specifieke stamcellen kunnen aantasten, zal de tumor nog even aanwezig blijven of zelfs doorgroeien, maar na een tijdje valt hij uit elkaar.

Boosdoeners

We weten nu dat de kankerstamcellen verantwoordelijk zijn voor het in stand houden van de primaire tumor, maar de vraag is of diezelfde cellen ook verantwoordelijk zijn voor de uitzaaiingen. Dat is heel belangrijk om te weten omdat de patiënt meestal niet dood gaat aan de primaire tumor, maar aan de uitzaaiingen. Ondertussen zijn we er bijna zeker van dat, tenminste voor bepaalde tumorsoorten, het antwoord ‘ja’ is.

Cellen kunnen zich losmaken van de primaire tumor en gaan ‘lopen’ in het lichaam. Dat zijn dus de cellen die we vooral moeten aanvallen. Helaas zijn de kankerstamcellen vaak maar een heel klein gedeelte van de gehele kankercel-populatie. Dat betekent dat we opzoek zijn naar een speld in de hooiberg. Daar komen ook technische problemen bij kijken.

Want hoe vind je die cellen? Waar moet je ze zoeken? In het bloed? In de organen? Maar we weten nu dat ons doel een *moving target* is.

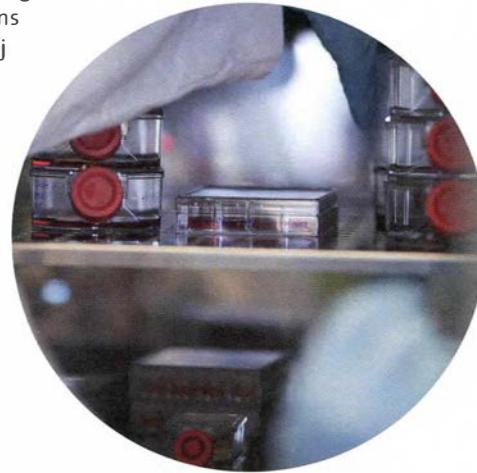


In ons lab hebben we bewezen dat de kankerstamcellen ook verantwoordelijk zijn voor de uitzaaiingen in een specifiek type borstkanker. We hebben een muismodel ontwikkeld waarbij de muis na drie tot zes maanden borstkanker krijgt. We isoleren dan de stamcellen van de andere kankercellen en spuiten deze in de bloedbaan van een gezonde muis. Het blijkt dat alleen de kankerstamcellen uitzaaiingen kunnen veroorzaken, andere type kankercellen kunnen dit absoluut niet. De kankerstamcellen zijn dus echt de boosdoeners.”

Hypocriet

Om te voorkomen dat de dieren te veel lijden, ligt wettelijk vast dat we ze moeten laten inslapen als de tumor maximaal twee centimeter groot is. Voor ons onderzoek is dat soms wel een probleem. Omdat de muizen vroeg worden geëuthanaseerd missen we de belangrijke fase van uitzaaiingen. Daarom moeten we altijd oplossingen bedenken om ons onderzoek toch goed uit te voeren. Dit is een eeuwige strijd. Aan de ene kant realiseren we ons dat we pijn en ongerief veroorzaken bij de dieren, maar aan de andere kant willen we iets bestuderen dat voor patiënten heel relevant is.

De critici denken dat er altijd alternatieven bestaan. Maar dat is, zeker in het geval van kankeronderzoek, gewoon niet zo. Als je kanker wilt bestuderen in een fysiologische omgeving, moet dat in een levend dier. Niemand vindt dat leuk. We weten heel goed dat we ongerief bij de dieren veroorzaken. Onze dieren lijden pijn. Het probleem is het gebrek aan alternatieven. De maatschappij mag ook beslissen dat het dier dezelfde intrinsieke waarde heeft als de mens. Dat vind ik prima en daar zou ik ook mee eens kunnen zijn. Maar dan moet je ook accepteren dat het moment dat je ziek wordt, het pilletje dat je slikt om beter te worden is getest op dieren. Mensen die zo kritisch zijn en op het moment dat ze griep krijgen meteen medicijnen slikken, vind ik heel hypocriet. Zelf heb ik gemengde gevoelens bij het doen van dierproeven. Het is niet leuk om pijn en ongerief te veroorzaken, maar het belang van het onderzoek is door de jaren heen bewezen.” ■











GERICHTE AANPAK LEUKEMIE

Prof. dr. Ivo Touw is hoogleraar bloedziekten op de afdeling Hematologie van het Erasmus MC. Met onderzoek in mensen en dieren richt hij zich op het ontstaan en de behandeling van leukemie.

"Mijn hele wetenschappelijke carrière richt ik me al op leukemie. Ik wil weten hoe het ontstaat en waarom sommige vormen wel goed te behandelen zijn en andere niet. In de 25 jaar dat ik bij dit onderzoek betrokken ben zijn er heel veel goede resultaten behaald. Maar nog steeds overlijdt meer dan de helft van de volwassenen met acute leukemie aan deze ziekte. Leukemie is een dodelijke ziekte die je moet behandelen met hele zware middelen. Dat is met alleen chemotherapie, of met chemotherapie gecombineerd met stamceltransplantatie waarbij eerst het hele bloedvormende systeem (de leukemie maar ook de gezonde bloedvormende stamcellen) wordt vernietigd. Deze behandeling is succesvol maar ook risicovol. Een aanzienlijk percentage mensen overlijdt aan de gevolgen van complicaties van de transplantatie. Je wilt zo'n behandeling dus niet toepassen als het niet hoeft.

Mutaties

Tegenwoordig kunnen we patiënten, op basis van de moleculaire eigenschappen van de leukemiecellen onderscheiden en vrij behoorlijk voorspellen hoe ze zullen reageren op verschillende behandelingen. Wij richten ons wetenschappelijk onderzoek op het type leukemie dat helemaal niet reageert op therapieën. We hadden altijd de verwachting dat we kanker op basis van mutaties in het DNA, de

genetische code van onze cellen, in een aantal simpele klassen konden indelen. Maar uit onderzoek van de afgelopen jaren blijkt dat kanker veel complexer is dan we ooit hadden kunnen vermoeden. Er komen honderden mutaties voor en in sommige patiënten vinden we wel 30, 40, 50 mutaties in de leukemiecellen. Een aantal mutaties komt vaker voor, daarvan denken we dat ze belangrijk zijn voor het ontstaan van de ziekte.

Voorzichtig zou je kunnen zeggen dat een goed behandelbare leukemie relatief simpel is en dat de kankercel door twee of drie gebeurtenissen in de bloedvormende stamcellen leukemisch is geworden. Omdat deze leukemiecellen relatief simpel zijn in hun genetische defecten, reageren ze ook nog goed op de behandeling. Maar als een leukemie is ontstaan door veel mutaties, zijn er heel veel aanpassingen geweest en is het proces heel complex geworden. De cellen zijn dan resistent tegen de behandeling. Wij onderzoeken welke processen er in de loop der tijd plaatsvinden en proberen de eerste mutaties die de leukemie veroorzaken op te sporen. Het is belangrijk om daar de therapie op te richten. De latere mutaties zijn niet onbelangrijk, maar de oorsprong raak je er niet mee. De vroegere cellen kunnen weer de kop opsteken en opnieuw leukemie veroorzaken. We willen dus de vroege stappen vinden en daarop de therapie richten.

Slimme modellen

Om dit te onderzoeken hebben we een muis-model ontwikkeld waarin we de afzonderlijke stappen goed kunnen bestuderen. Als de muizen leukemie krijgen worden ze snel geëuthanaseerd. De belasting voor de muis blijft daardoor beperkt. Voordat de muizen ziek worden hebben ze niet veel ongerief. Nadat de muizen zijn ingeslapen onderzoeken we tot in detail het beenmerg en de leukemiecellen. Zo achterhalen we de mutaties en onderzoeken we wat ze functioneel teweeg brengen in het ziekteproces, waarom ze vroeg dan wel later voorkomen en wat de consequenties ervan zijn. Vervolgens brengen we die informatie terug naar de patiënt. Dat noemen we translationeel onderzoek.



Ik vind het heel belangrijk dat er een goede bewaking is op hoe proefdieren worden gebruikt. Vroeger werden er relatief veel proefdieren gebruikt, ook in ons onderzoek. Om in een proef bijvoorbeeld het aantal stamcellen in muizen te meten had je voor elk meetpunt acht muizen nodig. Door alle nieuwe technieken is dat nu niet meer zo. Ik vind dat een zeer goede ontwikkeling. Tegenwoordig werken we met hele slimme modellen waardoor je het aantal dieren en het ongerief ver kunt terugdringen. Maar het is ook heel belangrijk dat proeven toch mogelijk blijven waar het absoluut essentieel is. Uiteindelijk is het de maatschappij die bepaalt of we dit wel of niet moeten blijven doen.” ■



Wash!

20 mM Tris HCl pH 8.0

2 mM EDTA

1% Triton

150 mM NaCl.



BEKIJKEN EN VAN BINNENUIT BESTRALEN

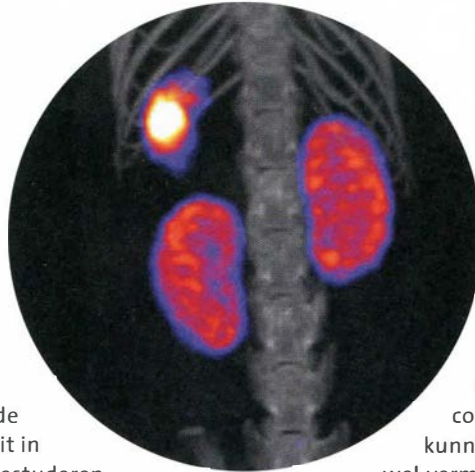
Prof. dr. Marion de Jong doet met haar team onderzoek naar het zichtbaar maken en behandelen van tumorcellen. Ze doet dat op de afdelingen Nucleaire Geneeskunde en Radiologie van het Erasmus MC. Grote delen van onder andere dit preklinische onderzoek waren al zo succesvol dat de behandelingen ook op mensen worden toegepast.

“Na mijn promotieonderzoek ben ik in 1994 op de afdeling Nucleaire Geneeskunde in het Erasmus MC terecht gekomen. We verrichten op deze afdeling kankeronderzoek met als doel het zichtbaar maken en bestrijden van tumorcellen. Tumorcellen hebben een soort antennes waaraan zogenaamde ‘peptiden’ kunnen binden. Een peptide is een chemische verbinding zoals eiwit, maar dan kleiner. Als je zo’n peptide in het bloed spuit, dan zoekt het de tumorcellen op en bindt eraan. Als wij een radioactief deeltje vast maken aan een dergelijk peptide, kunnen we de tumoren zichtbaar maken en ook bestralen, de cellen worden dan van binnenuit kapot gestraald. Deze therapie is vooral bij neuro-endocriene tumoren (zoals endocriene alveleskliertumoren) heel werkzaam. Zulke tumoren zijn bij de diagnose van de patiënt vaak al uitgezaaid en in dat geval is een operatie meestal geen optie meer. Met deze nieuwe therapie voer je eigenlijk radiotherapie in de tumorcel uit.

Elk type kanker heeft andere receptoren (de ‘antennes’), wat betekent dat daar weer andere peptiden aan hechten. Onze onderzoeken richten zich op het ontwikkelen van nieuwe peptiden voor deze tumorreceptoren zodat we meer soorten kanker op deze manier kunnen visualiseren en behandelen, maar ook op het verbeteren van bestaande producten.

Muizenscan

Behalve het bestrijden van tumorcellen, werken we dus ook aan methoden om ze te identificeren en lokaliseren. Vroeger werden daartoe in de kliniek twee scans gemaakt: een PET of SPECT-scan om te zien of er een tumor aanwezig was en een MRI of CT-scan om te zien waar de tumor precies zat. Nu kunnen deze scans in één keer worden gemaakt met gecombineerde scanners. Sinds 2005 hebben we ook dergelijke gecombineerde scanners voor kleine proefdieren en kunnen we veel meer gegevens uit een enkel dier verkrijgen.



Voorheen moesten we het dier open maken om de opname van radioactiviteit in de organen en tumor te bestuderen. Nu hoeft dat niet meer en gebruiken we minder dieren om dezelfde en zelfs meer gegevens te verkrijgen. Waar de dieren nu het meeste last van hebben is dat ze vaker onder narcose gaan, maar dat houden we heel goed in de gaten.

We hebben al veel inzichten verkregen door te werken met menselijke tumorcellen in kweekbakjes, maar als je dan je nieuwe peptide nog verder test in een muis of rat blijkt soms dat het deze niet stabiel genoeg is of hoge en ongewenste opname heeft in normale organen.

Het lichaam is een heel complex systeem, daarom kunnen we het gebruik van dieren wel verminderen, maar nooit helemaal vermijden. Ik vind het belangrijk dat we ook steeds blijven nadenken over hoe we de opzet van de dierstudies kunnen verbeteren, net zoals we dat in de kliniek doen. Daar is nog winst te behalen.

Dat we essentiële informatie uit dierproeven kunnen halen maakt deze proeven helaas noodzakelijk, het zal nooit een hobby worden. Wat één van mijn analisten hierover zei, vind ik heel sprekend: 'Dierproeven zijn niet leuk om te doen, maar ik weet dat ik het zo goed mogelijk doe. Laat mij het dus maar doen.' ■





ELK LEVEN TELT

Het Erasmus MC hecht groot belang aan het verantwoord gebruik van proefdieren, want mens of dier, elk leven telt. Er zijn duidelijke regels die ervoor zorgen dat proefdieren alleen gebruikt worden als het echt nodig is en dan met zo min mogelijk last voor de dieren.

Bij wetenschappelijk onderzoek voor de ontwikkeling van de geneeskunde (biomedisch onderzoek) is het gebruik van proefdieren in bepaalde gevallen onvermijdelijk. Dan is zorgvuldigheid heel belangrijk. Elk onderzoek met proefdieren wordt vooraf getoetst door een onafhankelijke ethische commissie. Deze commissie beoordeelt het belang van het onderzoek en de wijze waarop de proefdieren daarvan deel zullen uitmaken. Alleen onderzoek van voldoende wetenschappelijke kwaliteit en zwaarwegend belang kan het gebruik van dieren rechtvaardigen. Het moet vast staan dat het doel van het onderzoek niet op andere wijze gerealiseerd kan worden en dat de belasting voor de dieren in het onderzoek zo min mogelijk is. Er wordt steeds weer getoetst of er alternatieve methoden van onderzoek mogelijk zijn, die proefdieren kunnen ontlasten.

Beter leven

We streven altijd naar de 3 V's: Vervanging, Vermindering en Verfijning. Er wordt steeds gezocht naar onderzoeksmethoden die dierproeven met levende dieren kunnen vervangen. Een goede kwaliteit van leven voor de dieren wordt bereikt door verfijning. Voor de dieren wordt door een optimale huisvesting, voeding en verzorging gestreefd naar vermindering van het ongerief. Daarnaast wordt er per dier steeds meer informatie verkregen waar door er minder dieren nodig zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden.

Goede verzorging

Een goede verzorging en huisvesting bevorderen het welzijn van de dieren. In het Erasmus MC werken speciaal opgeleide diervverzorgers en dierenartsen die dagelijks de gezondheid en het welzijn van de dieren in de gaten houden. De verblijven van de dieren zijn zo comfortabel mogelijk ingericht. Zo worden waar mogelijk altijd bodembedekking en interessante voorwerpen in de verblijven gelegd en de dieren worden het liefst in groepjes gehouden.

Een eigen mapje

Elk dier in het Erasmus MC heeft een eigen elektronisch dossier. Hierin staat waar het dier vandaan komt of welke ouders het heeft, in welk onderzoek het betrokken is en eventuele bijzonderheden over de gezondheid van het dier (welzijnsdagboek). Zo wordt precies bijgehouden wat er wanneer met welk dier is gebeurd. Maar niet alleen de dieren worden goed in de gaten gehouden. Ook de veiligheid van mens en milieu wordt door goede voorzieningen en interne en externe toezichthouders gewaarborgd. ■

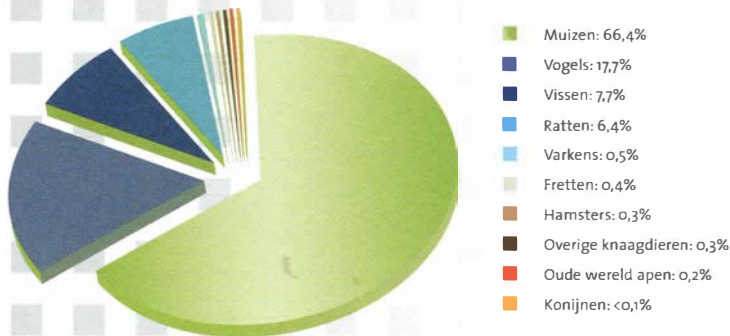


DE CIJFERS UITGELICHT

In 2011 heeft het Erasmus 48.785 dierproeven uitgevoerd. Dat zijn niet alleen proeven die met levende dieren zijn gedaan. In Nederland valt het doden van een dier voor het verkrijgen van materiaal voor reageerbuistesten ook onder dierproeven, terwijl dit in het buitenland een vervangingsalternatief is. Ook zijn binnen dit aantal ruim 8.000 trekvogels in het wild bemonsterd voor monitoring op vogelgriep. Die vliegen nog rond.

Dierproeven gebruiken we alleen als het echt niet anders kan. We zijn altijd op zoek naar alternatieven. Soms met subsidies, maar meestal op eigen kracht. Daardoor kan onze wetenschappelijke opbrengst groter worden, terwijl het aantal dierproeven niet toeneemt. Een mooi voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van een dierproefvrije methode voor onderzoek naar de uitzaaïng van kanker in bot, gesubsidieerd door Proefdiervrij en ZonMw / NWO. In 2012 kreeg de afdeling Genetica van het Erasmus MC

een meerjarensubsidie van ZonMw (Alternatieven voor dierproeven) voor het verder ontwikkelen en toepassen van een methode om menselijke tumoren (plakjes) dagenlang vitaal te houden en zo tumorgroei en interventies te kunnen bestuderen. Door nieuwe, slimme modellen neemt ook de wetenschappelijke opbrengst per dier toe, terwijl steeds minder dieren echt last hebben van de proeven. Toch kan het voor de buitenwereld lijken alsof het aantal dierproeven helemaal niet afneemt. De ontwikkeling van het experimenteel kankeronderzoek, zoals beschreven in dit boekje, illustreert dat.



Verdeling van diersoorten voor dierproeven in het Erasmus MC

Welzijn

Het belangrijkste om in gedachten te houden is dat het aantal dierproeven alleen maar iets zegt in combinatie met het welzijn van de dieren. We vinden dat de dieren zo min mogelijk last van de proeven moeten hebben, maar daar zijn vaak wel meer dieren voor nodig. Zo kunnen we ervoor zorgen dat de dieren korter aan proeven meedoen en minder stress hebben. Door inzet van de onderzoekers, de kritische evaluatie door de Dierexperimentencommissie en de verdere verbeteringen, zoals betere narcosemethoden, wordt het ongerief van de dieren nog verder verlaagd.





Bloed afnemen

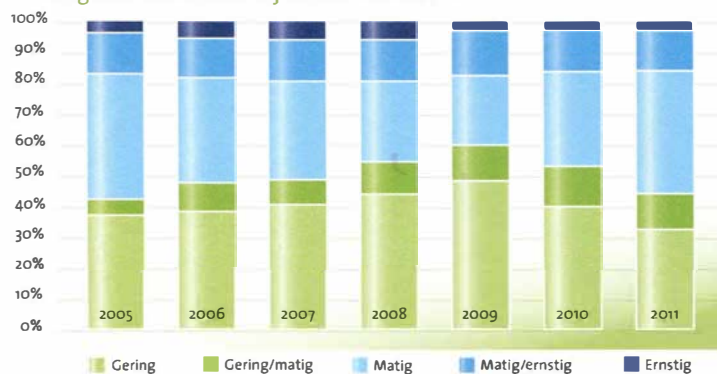
De meerjarentrend van het welzijn van de dieren bij het Erasmus MC laat een stijgende lijn zien. Bij meer dan de helft van de dierproeven is het ongerief voor de dieren minder dan 'matig'. Een voorbeeld van gering / matig ongerief is het in de loop van tijd enkele keren bloed afnemen. Het totale percentage tot en met matig ongerief is ongeveer 80%. Matig ongerief is bijvoorbeeld een ingreep onder volledige narcose waarbij weinig weefselschade ontstaat. Bij matig / ernstig of ernstig ongerief gaat het om behandelingen waar het dier duidelijk last van heeft, zoals grotere operaties. Uiteraard wordt daarbij goede narcose en pijnbestrijding toegepast. Bij onderzoek naar ernstige aandoeningen bij de mens laten we de dieren niet zieker worden dan strikt noodzakelijk om het onderzoek te doen.

Muizen

Het grootste deel van de proefdieren in het Erasmus MC zijn muizen. Muizen zijn makkelijk te houden en zullen minder snel last hebben van hun omgeving dan bijvoorbeeld apen. We weten ook al heel veel over het muizen-

genoom en kunnen muizen daardoor gebruiken om een model voor een ziekte te maken. Voor sommige onderzoeken verschilt een muis toch te veel van de mens en moeten we overgaan op een andere diersoort. Gerbils hebben bijvoorbeeld een gehoor dat veel lijkt op dat van een mens en kunnen daarom voor onderzoeken naar het gehoor worden gebruikt. Het komt ook wel eens voor dat een techniek al helemaal is ontwikkeld voor een bepaalde diersoort. Er zouden dan meer dieren nodig zijn om deze techniek te ontwikkelen voor muizen, dan om de onderzoeken bijvoorbeeld met konijnen te doen. Na muizen worden ratten het meest gebruikt voor onderzoek. Als ratten worden gebruikt is dat omdat ze groter en daardoor beter te onderzoeken zijn. Je kunt bijvoorbeeld wat meer bloed afnemen dan bij de muis. Ook zijn veel geneesmiddelen in het verleden ontwikkeld met ratten zodat er op dat terrein veel over bekend is. Bij elk onderzoek wordt een afweging gemaakt om dieren te gebruiken waar we zoveel mogelijk van te weten komen, maar die tegelijkertijd zo min mogelijk last hebben van het onderzoek. Meestal zijn dat muizen, maar soms ook varkens of apen. ■

Het ongerief van dieren bij kankeronderzoek



OPEN EN EERLIJK

Het Erasmus MC heeft een open houding over dierproeven. We ervaren dagelijks het ethisch dilemma dat dierproeven met zich meebrengen, maar we erkennen ook het maatschappelijk belang van dierproeven en brengen dat actief onder de aandacht. Dat doen we op verschillende manieren.

We vinden het belangrijk dat mensen hun mening over dierproeven kunnen baseren op betrouwbare informatie. Daarom vertellen we zo vaak mogelijk wat we doen en waarom we dat doen. Zo wordt in onze eigen media veel over dierproeven geschreven. We vertellen hoe dierproeven aan een bepaald onderzoek hebben bijgedragen, maar geven de lezer ook regelmatig een kijkje achter de schermen.

Muizenhuis

Ook externe journalisten krijgen in het Erasmus MC regelmatig de mogelijkheid om een onderzoek van dichtbij te bekijken. Als bij zo'n onderzoek dierproeven worden gedaan, laten we ook zien hoe we met de dieren omgaan. Door de strenge veiligheidsomstandigheden waarin de dieren worden gehouden is het vaak lastig om er mensen van buitenaf bij te laten. Een van buiten meegebrachte bacterie of virus kan alle dieren ziek kan maken waardoor het onderzoek mislukt. Toch is het van grote waarde om serieuze journalisten beperkt toe te laten, omdat we zo aan het grote publiek kunnen laten zien hoe we te werk gaan en wat er allemaal bij komt kijken. Zo kregen in 2011 journalisten van onder andere het Financieele Dagblad, De Volkskrant en BNR Nieuwsradio de gelegenheid om het muizenhuis te bezoeken. Hier worden muizen gehouden voor onderzoek naar de ontwikkeling van menselijke antilichamen. Een ander voorbeeld is het inter-

view dat de directeur van het Erasmus Dier-experimenteel Centrum gaf aan het ANP over proeven met apen. Dit was naar aanleiding van het rapport 'Zodoende', over het gebruik van proefdieren in Nederland.

Maar ook het gebruik van dieren bij kanker-onderzoek is in 2011 onder de publieke aandacht gebracht. In de documentaire 'All My Tomorrows', opgenomen in het Erasmus MC, komen naast patiënten, artsen en onderzoekers ook de muizen uitgebreid in beeld. Met deze documentaire willen we het volledige proces van kanker-onderzoek aan het publiek tonen: van cel tot patiënt.

Doorbraak

We willen verantwoording afleggen over het onderzoek en het gebruik van dieren daarbij. Regelmatig nemen onderzoekers van het Erasmus MC deel aan debatten en geven ze informatie over dierproeven in hun onderzoek in landelijke kranten en op publieke televisie. Wij vinden dierproeven niet vanzelfsprekend. Integendeel, er kleven ethische bezwaren aan en elk onderzoek wordt dan ook van tevoren ethisch getoetst. Alleen door open en eerlijk te zijn over dierproeven kunnen we aanspraak maken op draagvlak en begrip voor dierproeven. Veel onderzoeken en medische doorbraken zijn niet mogelijk zonder dierproeven en dat leggen we uit. ■



DIERPROEVEN GAAN IEDEREEN AAN

Niemand is een voorstander van dierproeven. Iedereen heeft het recht uitgesproken tegen dierproeven te zijn, maar wij vinden dat die mening wel op juiste informatie gebaseerd moet zijn. Want we kunnen er niet omheen dat we de resultaten van dierproeven overal om ons heen terug vinden: veilige producten, veilige werkomgeving, milieubescherming en natuurlijk geneeskundige vooruitgang voor mens en dier.

De veiligheid van veel middelen die we gebruiken is ooit getest met dierproeven. Dan gaat het niet alleen om medicijnen maar ook om andere producten waar mens en dier mee in aanraking komen. Gelukkig kan de veiligheid van producten steeds beter worden getest met alternatieve methoden. Het is een verantwoordelijkheid van de overheid om geen producten op de markt of in het milieu toe te laten als de risico's niet voldoende onderzocht zijn. Hierbij wordt veel internationaal samengewerkt, binnen Europa maar ook daarbuiten, zodat niet ieder land zijn eigen dierproeven voorschrijft.

Bijwerkingen

Dierproeven zijn nog steeds nodig voor medische vooruitgang. Verbetering van diagnostiek en behandeling begint met meer kennis over de oorzaak, het ontstaan en het verloop van ziekten. Veel daarvan kan onderzocht worden aan de hand van patiënten en met behulp van bijvoorbeeld gekweekte weefsels en computermodellen, maar om te onderzoeken hoe een ziekte zich in een levend organisme gedraagt zijn proefdieren nodig. Ook om de werkzaamheid en veiligheid van medicijnen en nieuwe therapieën te testen, zijn diermodellen onmisbaar. Wie zou een nieuw medicijn willen gebruiken waarvan nog niet bekend is of het ook echt werkt en wat de eventuele bijwerkingen zijn?

Activisten

Je kunt als persoon niet kiezen voor een dierproef-vrije life-style, zoals je wel kunt kiezen voor een vegetarische leefwijze. Zelfs als iemand afziet van een nieuwe medische behandelmogelijkheid omdat die ontwikkeld is met behulp van dierproeven, geeft dat nog niet het recht om die behandeling, of het perspectief op nieuwe behandelingen, aan anderen te ontfeggen. Niet voor niets treedt de overheid hier regulerend op, om dierproeven binnen duidelijke kaders en met hoge eisen aan de kwaliteit van leven van de dieren, mogelijk te maken. Dit doet niet af aan de verantwoordelijkheid van instellingen, onderzoekers en natuurlijk degenen die dag in dag uit met de dieren werken, om hier heel zorgvuldig mee om te gaan. De mensen die dit doen hebben oog en hart voor dieren en verdienen daarom respect. Dierenactivisten staan vooral voor de belangen van de dieren. Dat is niet alleen hun goed recht, het dient ook een maatschappelijk belang. Naast wetenschappelijke noodzaak heeft maatschappelijke druk geleid tot grote verbeteringen op het gebied van dierenwelzijn. Maar het is jammer dat hun 'voorlichting' te vaak bestaat uit schokkende plaatjes uit dikwijls lang vervlogen tijden die geen realistisch beeld geven van dierproeven in Nederland en dat ze de onderzoekswereld in een kwaad daglicht plaatsen. Het onderzoek wordt gedaan uit collectief belang en bevordert gezondheid en kwaliteit van leven van mens en dier. Daarnaast komen de meeste geneesmiddelen voor dieren oorspronkelijk ook uit de menselijke apotheek. ■



COLOFON

Uitgave:	Erasmus MC
Productie:	Erasmus MC, Afdeling Communicatie
Redactie:	Reanne van Kleef, Martje Fentener van Vlissingen
Fotografie:	Levien Willemse
Met dank aan:	Commissie Communicatie Dierproeven
Vormgeving / drukwerk:	B&T Ontwerp en advies, Rotterdam

Het gezwel
de schrik
het verzorgen



Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Erasmus

de patiënt prominent

het herstel
dat ben ik
minder zorgen

www.erasmusmc.nl