



Niet-technische samenvatting 20173727

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	DNA schade en herstel in kanker en veroudering
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	DNA schade/kanker/veroudering/metabool syndroom

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 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>Ons DNA wordt voortdurend beschadigd door bronnen buiten het lichaam zoals voeding, rook of zonlicht (exogene schade), maar ook door bronnen binnen lichaamscellen, zoals bijproducten van de stofwisseling (endogene schade), of fouten tijdens DNA verdubbeling voorafgaand aan de celdeling. In dit project onderzoeken we de effecten van DNA schade en replicatiefouten voor kanker en verouderingsziekten, en wat we eraan kunnen doen. In het bijzonder focussen we op de rol van DNA verdubbeling in dit proces. We doen dit in gekweekte cellen en mini-orgaantjes ("organoids") afgeleid van muizenweefsel. We hebben daarnaast diermodellen nodig om de effecten van DNA schade op weefsels en het organisme te kunnen bestuderen (kanker en veroudering). Met betrekking tot kanker kijken we in dit project vooral naar darmkanker, in het bijzonder onderzoeken we of patiënten met de erfelijke kankerpredispositie Lynch Syndroom (LS), veroorzaakt door een defect DNA herstelproces, voornamelijk darmkanker ontwikkelen door exogene DNA schade uit voeding.</p>
---	--

Daarnaast willen we onderzoeken wat de relatie is tussen endogene DNA schade en verouderingsziekten, en of farmacologische behandeling een optie is. Ten slotte willen we onderzoeken of kankers met een defect in DNA replicatie behandeld kunnen worden met gepersonaliseerde chemotherapie.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Op wetenschappelijk vlak verwachten we nieuwe inzichten in de rol van endogene en exogene DNA schade voor de gezondheid (met name kanker en veroudering) en de interacties tussen, en bijdrage van, verschillende DNA schade-beschermingsmechanismen hierbij. Op toegepast-medisch vlak verwachten we nieuwe perspectieven voor preventie en behandeling van ouderdomsziektes (zoals metabool syndroom), van LS-gerelateerde darmkanker, en van kanker veroorzaakt door aangeboren of verworven defecten in de DNA verdubbeling. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Muis, maximaal 3091 |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Sommige muizen worden blootgesteld aan kunstmatig zonlicht, andere muizen worden behandeld met een mutagene stof uit voeding. Daarbij kunnen darmtumoren ontstaan. Ook gebruiken we muizen die vroegtijdig verouderingsziekten vertonen. Tenslotte zijn er muizen waarin embryonale cellen onder de huid geplaatst worden om een nieuwe behandeling van kanker te kunnen testen. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Het ongerief is licht (55% van alle muizen) of matig (de overige 45% van de muizen), ook omdat we relatief lage doses exogene mutagentia gebruiken. Bij het bereiken van de humane eindpunten worden de muizen direct gedood. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De muizen worden gedood om weefsels te kunnen isoleren voor analyses. |

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. | Na uitgebreide studies in gekweekte cellen is het nu noodzakelijk om in een diersmodel de rol van DNA schade en beschermingsmechanismen bij veroudering, verouderingsziektes en kanker te kunnen bestuderen, omdat in cellen slechts een beperkt en geïsoleerd deel van deze biologische processen kan worden bestudeerd. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Waar mogelijk gebruiken we van muizen afgeleide, gekweekte huid- en darmorganoids als vervanging van muizenexperimenten. Daarnaast gebruiken we de meest geschikte muismodellen (zie 'verfijning'). We baseren de aantallen muizen op power berekeningen en jarenlange ervaring. |
| 4.3 | Verfijning
Verklaar de keuze voor de | Genetisch gemodificeerde muizen zijn het meest geschikte en gebruikte diersmodel voor kanker en verouderingsziektes. D.m.v. kruisingen ontstaan |

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

zeer gevoelige muismodellen met de ideale combinaties van defecten in DNA schade beschermingsmechanismen (in alle cellen of een specifiek weefsel). In deze modellen kun je door relatief kleine ingrepen DNA schade induceren, en langdurige studies naar de effecten van DNA schade voorkomen.

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

Handelingen zullen uitsluitend worden uitgevoerd door ervaren onderzoekers/biotechnici. Alle dieren zullen met grote regelmaat worden gecontroleerd op welzijn door onderzoekers/dierverzorgers. Wanneer gezondheidsproblemen worden geconstateerd zullen deze direct met de onderzoeker worden besproken en wanneer welzijn in het geding komt zal het dier direct worden gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

19 juni 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee