



Niet-technische samenvatting 20184984

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | De rol van APRIL in darmkanker in vivo |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | APRIL darmkanker |

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)
- | APRIL is een eiwit dat wordt uitgescheiden door kankercellen en stimuleert de groei van bloedkanker en darmkanker. In dit project willen we onderzoeken of het remmen van APRIL de groei van darmkanker kan remmen en of dit de gevoeligheid voor chemotherapie verhoogt. Daarnaast willen we het werkingsmechanisme van APRIL onderzoeken. |

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project geeft nieuwe inzichten in de rol van APRIL in darmkanker en leidt tot nieuwe therapeutische toepassingen voor de behandeling van darmkanker. Op dit moment testen wij humane anti-APRIL antilichamen in klinische trials voor B cel maligniteiten. De voorgestelde studies in dit projectvoorstel (epitheliale groei en omgevingsfactoren) zijn van groot belang in een eventuele uitbreiding van het klinische werk naar darmkanker patiënten.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen, 460 muizen
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De grootste groep muizen krijgen tumoren onder de huid. Dit leidt nauwelijks tot ongerief. Injecties met chemotherapeutica veroorzaken kortdurende stress, pijn of ongemak. Indien de tumoren worden behandeld met chemotherapie kunnen de muizen last hebben van bijwerkingen. In de groep waarbij de muizen een ontstekingsreactie en tumorontwikkeling in de darmen krijgen kan gewichtsverlies optreden. Daarnaast kunnen de dieren zich hierdoor ook ziek voelen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht: 31,3%; matig: 45,2%; ernstig: 23,5%.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Gedood voor het verzamelen van weefsel.

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.	Het bestuderen van het ontstaan van kanker, en de rol van het immuunsysteem hierin, is zo complex en afhankelijk van zoveel verschillende factoren, dat een andere aanpak dan met diermodellen niet mogelijk is. Het gebruik van in vitro culturen (bijv. organoïds) is niet haalbaar, omdat de interacties tussen tumorcellen en de grote verscheidenheid aan factoren uit het micromilieu hierbij zeer van belang zijn en deze samenhang in vitro niet goed na te bootsen is. Zowel afweersysteem als ook stromale cellen zijn afwezig in organoïds
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Er wordt een zo gering mogelijk aantal dieren gebruikt door gebruik te maken van statistische afwegingen en kennis van eerdere experimenten die in het kader van darmkanker zijn uitgevoerd. Daarnaast zal er na elk experiment een goede overwogen evaluatie plaatsvinden alvorens de volgende stappen worden genomen.
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	Voor experiment 1 zijn muizen die geen immuunsysteem hebben essentieel voor de subcutane injectie van menselijke cellijnen. Hierbij wordt voorkomen dat deze cellen door de muis worden afgestoten. Deze gebruikte modellen zijn de best beschikbare, omdat het is gebleken dat in immuun deficiëntie muizen de kankercellen goed uit kunnen groeien tot een tumor die qua structuur en kenmerken de menselijke situatie zeer goed benaderen. Voor experiment 2 zijn gewone muizen noodzakelijk, om zo het gehele immuunsysteem te kunnen analyseren. Voor experiment 3 is voor

project.

een darmontstekings en tumoropwekkend muismodel gekozen, aangezien deze gebruikt worden in het onderzoek naar de ontwikkeling van darmtumoren. |

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

| De muizen zullen in groepen worden gehuisvest in verrijkte kooien met vrije toegang tot voedsel en drinkwater. Er zal een goede controle op het welzijn van de dieren zijn en indien nodig worden de dieren gedood. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 12 juli 2018

Beoordeling achteraf

| Ja

Andere opmerkingen

| Nee