



Niet-technische samenvatting 20174385

1 Algemene gegevens

| | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Westers dieet en ontsteking als de boosdoeners van dikke darmkanker |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | dikke darmkanker, westers dieet, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, stam- en nichecellen |

2 Categorie van het project

| | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek |
| | <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek |
| | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | <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 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>Dikke darmkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. Per jaar krijgen in ons land ca. 15.000 patiënten de diagnose darmkanker en sterven bijna 6.000 mensen aan deze ziekte. Van alle extrinsieke factoren die aanleg geven voor sporadische dikke darmkanker hebben het westerse dieet (d.w.z. een dieet dat hoog is in calorieën en dierlijke vetten en laag in vezels) en de chronische ontsteking van het spijsverteringskanaal (d.w.z. syndromen als de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) de grootste invloed. Vooronderzoek in ons laboratorium met muismodellen met ontsteking of op een westers dieet toont aan dat het gedrag van stam- en nichecellen aangetast wordt voordat de allereerste en doorslaggevend genetica mutatie plaatsvindt. De hoofdoelstellingen van dit project zijn het ophelderen van de moleculaire en cellulaire mechanismen die darmkanker veroorzaakt in de context van dieet en ontsteking, en de identificatie van de desbetreffende "cel van oorsprong".</p> |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <p>Dikke darmkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. Per jaar krijgen in ons land ca. 15.000 patiënten de diagnose darmkanker en sterven bijna 6.000 mensen aan deze ziekte. Van alle extrinsieke factoren die aanleg geven voor sporadische dikke darmkanker hebben het westerse dieet (d.w.z. een dieet dat hoog is in calorieën en dierlijke vetten en laag in vezels) en de chronische ontsteking van het spijsverteringskanaal (d.w.z. syndromen als de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) de grootste invloed.</p> <p>Vooronderzoek in ons laboratorium met muismodellen met ontsteking of op een westers dieet toont aan dat het gedrag van stam- en nichecellen aangetast wordt voordat de allereerste en doorslaggevendende genetische mutatie plaatsvindt. De hoofddoelstellingen van dit project zijn het ophelderen van de moleculaire en cellulaire mechanismen die darmkanker veroorzaakt in de context van dieet en ontsteking, en de identificatie van de desbetreffende "cel van oorsprong".</p> |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | <p>Muis (<i>Mus musculus</i>): volwassen dieren wildtype en genetisch gemodificeerd. Er zijn 4206 muizen nodig zijn.</p> |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | <p>Lichte welzijnsaantasting wordt verwacht na toedienen van injecties (meestal eenmaal, soms enkele keren). Matige welzijnsaantasting kan verwacht worden na operaties, bij ontstekingsmodellen en bij dieren die tumoren ontwikkelen.</p> |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | <p>64% licht ongerief, 36% matig ongerief</p> |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | <p>Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijk onderzoek te kunnen verkrijgen.</p> |

4 Drie V's

| | |
|--|---|
| <p>4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p> | <p>Het hoofddoel van deze aanvraag is het bestuderen van specifieke intestinale stam- en niche-cellen die onder de invloed van westerse dieetfactoren en ontsteking tot dikke darmkanker kunnen leiden. Hiervoor zijn dierproeven essentieel gezien de zeer grote en niet <i>in vitro</i> te reproduceren complexiteit van de processen waarmee darmkanker ontstaat in westerse, geïndustrialiseerde landen.</p> <p>Er zijn op het moment geen alternatieven (zoals celkweek of computermodellen) die de complexiteit van sporadische darmkanker kunnen nabootsen en zo opheldering zullen geven over de onderliggende mechanismen. Daarnaast geeft onderzoek in proefdieren belangrijke informatie over de werkzaamheid en veiligheid van methodes om deze 'cel van oorsprong' van darmkanker te vinden (diagnose, prognose) en gericht behandelen (therapie) voordat deze in mensen getest kunnen worden.</p> |
| <p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo</p> | <p>Langs verschillende wegen zal gezorgd worden dat het aantal dieren tot een minimum beperkt blijft. Om het ontstaan van darmkanker in het lichaam van de proefdieren te kunnen volgen en meten, zullen we gebruik maken</p> |

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

van eerder vastgestelde dieet- en ontstekingsmodellen. Zodoende zullen de dieren regelmatig onderzocht worden en m.b.v. beeldvormende technieken kan het ontstaan van tumoren in de dikke darm gevolgd worden zonder dat bij ieder tijdstip een aantal dieren opgeofferd moet worden. Dit zal tot een substantiële vermindering van de te gebruiken dieren leiden. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (vergelijkbare genetische achtergrond, vrij van ziekteverwekkers) wordt de benodigde groepsgrootte zoveel mogelijk beperkt. Systematische vooronderzoek (d.w.z. set-up kleinschalige experimenten om optimale cel aantallen en doseringen te bepalen) zal ook toegepast worden om de benodigde groepsgrootte statistisch te bepalen en het minimum aantal dieren te gebruiken.

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 muis is de meest geschikte diersoort om kanker in een fysiologische omgeving te onderzoeken. Ten eerste, is er uitgebreide kennis beschikbaar over de ontwikkeling van verschillende soorten kanker in tientallen inteeltstammen. Ten tweede zijn er voor de studie van de mechanismen die ten grondslag liggen aan darmkanker verschillende dieet- en ontstekingsmodellen en genetische tools beschikbaar die in muizen gebruikt kunnen worden. Zo zijn er enkele relevante lijnen beschikbaar en is het mogelijk om specifieke genetische veranderingen in de muis te introduceren.

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

De dieren zullen zoveel mogelijk in groepen worden gehuisvest, met voedsel en water vrijelijk beschikbaar, en kooiverrijking (nestmateriaal). Experimentele handelingen zullen door bekwaam personeel worden uitgevoerd en toepassing van anesthesie en/of pijnstilling zal waar nodig zo optimaal mogelijk gegeven worden. Het aantal ingrepen zal tot een minimum worden beperkt. Er zal gebruik gemaakt worden van vroege 'Humane Endpoints', zodat het dier niet onnodig zal lijden, ongeacht de oorzaak. Daarbij spelen ook de dagelijkse waarnemingen m.b.t. de conditie van de dieren een belangrijke rol

Verzorgers controleren het welzijn van de dieren dagelijks en de onderzoeker wordt direct geïnformeerd over bijzonderheden. De beeldvormende technieken beschreven bij 'vermindering' zullen ook bijdragen aan verfijning, zo kan voorkomen worden dat de kanker zich verder ontwikkelt dan voor het onderzoek nodig is ('Humane Endpoints'). Pijnbestrijding zal toegepast worden indien nodig

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 juli 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee

