

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Verbetering van dendritische cel functies in anti-kanker therapieen
1.2	Looptijd van het project	1-9-2015 - 1-9-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, Immunologie, vaccinatie, dendritische cel

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 of het welzijn van mens of dier
- 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)	<p>Dit onderzoek wordt gedaan om meer inzicht te krijgen in de werking van het afweersysteem onder invloed van kanker. Deze kennis zal gebruikt worden voor het ontwikkelen van nieuwe en/of verbeterde immuuntherapieën tegen kanker. In deze aanvraag staat specifiek het functioneren van dendritische cellen centraal.</p> <p>Het immuunsysteem is een erg complex systeem dat op zoek gaat naar micro-organismen die het lichaam binnengedrongen zijn, zoals bacteriën en virussen. Dit verdedigingssysteem bestaat uit verschillende witte bloedcellen die samenwerken tegen deze pathogenen. Dendritische Cellen (DCs) zijn belangrijke spelers van het afweersysteem: zij zijn in staat om pathogenen of afwijkende cellen (kanker) te herkennen en vervolgens de rest van het immuunsysteem te instrueren om tegen deze pathogenen op te treden. DCs staan daarmee aan het begin van een immuunrespons en vormen dus een logische target wanneer men als therapie een immuunrespons zou willen opwekken. Een belangrijk kenmerk van kankercellen is dat zij verminderd herkend worden door het immuunsysteem. Daarmee ontsnappen zij dus aan de reguliere controle die er is op ongeremde celgroei. Deze aanvraag is erop gericht therapieën te ontwikkelen die het immuunsysteem helpen (opnieuw) kankercellen te herkennen en op te ruimen. Zoals uitgelegd is de DC hierbij een centraal aanvangspunt.</p> <p>Het project kent vier onderdelen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Identificatie en modulatie van genetische opbouw van DCs2. Modulatie van DCs in vivo via biologicals3. Modulatie van DCs via het lokaal vrijmaken van antigenen4. Modulatie van DCs via het elimineren van suppressieve factoren
---	--

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Kanker, de meest voorkomende doodsoorzaak in Nederland, is een aandoening die wordt gekenmerkt door de ongebeheerde groei van weefsels door een aanhoudende celdeling. Immunotherapie is een veelbelovende geneeskundige strategie om verschillende soorten kanker te bestrijden. Dit draagt bij aan betere kansen op genezing en betere 'quality of life' van kankerpatienten. Het fundamentele en translationele onderzoek in dit project is erop gericht meer inzicht te krijgen in de functie van zogenaamde dendritische cellen en hoe deze de afweer tegen kanker organiseren. Door de dendritische cel beter te begrijpen wordt het mogelijk om betere vormen van immunotherapie op te zetten voor patiënten met kanker.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen; 16000
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Over het gehele project zijn er verschillende effecten op het welzijn te rapporteren. Voornamelijk zal het hierbij gaan om het ongerief wat veroorzaakt wordt door de groei van tumoren in de muizen. De groei van deze tumoren zal echter zodanig opgezet en gecontroleerd worden dat pijn, angst en gewichtsverlies vermeden worden. Andere negatieve gevolgen kunnen bijvoorbeeld pijn bij de injectie van cellen of stoffen, of bijkomen uit anesthesie zijn.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Over het gehele project zullen de muizen verschillend scoren mbt ongerief: Terminaal: 9.1% Mild: 23.7% Matig: 67.2%
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen worden gedood na afloop van het experiment.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Een deel van de vraagstelling is of wordt op celniveau onderzocht met in vitro celkweken. Het immuunsysteem is echter een complex netwerk van dynamische/plastische cellen en mediators. Het is vooralsnog onmogelijk dit volledig na te bootsen in vitro, in "lagere" diersoorten, of computermodellen. Het afweer systeem van muizen wordt gezien als voldoende vergelijkbaar met dat van de mens.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De experimenten worden opgesteld met het minimale aantal dieren nodig om de vraagstelling te beantwoorden. De groepsgrootte van de experimenten wordt bepaald door de power analyse waarbij het aantal benodigde muizen zo laag mogelijk gehouden wordt, maar waarbij toch nog statistische significantie bereikt kan worden.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype model(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Alle handelingen in de experimenten worden door ervaren onderzoekers/dierverzorgers uitgevoerd om het ongerief voor de dieren zo laag mogelijk te houden. De muizen worden eerst gewend gemaakt met het handelen door de onderzoeker alvorens een proef in te gaan. De staat van de muizen wordt frequent gecontroleerd. Mocht een dier teveel pijn of stress hebben dan wordt het dier uit de proef gehaald. Dieren zullen waar mogelijk samen gehuisvest worden.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Naast de items genoemd onder "verfijning" zijn extra maatregelen om negatieve gevolgen te voorkomen: -Dieren zullen waar mogelijk samen gehuisvest worden. Randomisatie zal zo vroeg mogelijk in het experiment gedaan worden en re-randomisatie zal indien mogelijk worden voorkomen. Dit om de sociale structuren zo min mogelijk te verstoren. -Het frequent checken van de dieren voor en tijdens het experiment zal onnodig ongerief beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum + gYdhYa VYf &\$%)

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

De vergunning is afgegeven van 3 september 2015 t/m 1 september 2020.