



Niet-technische samenvatting 20174386

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoeken of het zenuwstelsel van de darm een invloed heeft op de gezonde en zieke darm
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Darmkanker/darmontsteking, enterisch zenuwstelsel, NDRG4, vesicle transport

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	X Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Ondanks de goed-ontwikkelde screeningprogramma's en behandelingen van dikkedarmkanker, blijft het de derde meest voorkomende kanker-gerelateerde doodsoorzaak. Wij hebben een belangrijke biomarker voor de vroegdetectie van dikkedarmkanker ontdekt, nl gemethyleerd NDRG4. NDRG4 maakt nu deel uit van een screeningstest die momenteel in de VS gebruikt wordt. Verrassend genoeg ontdekten we dat NDRG4 specifiek aanwezig is in de zenuwen van de darm en zagen we dat afwezigheid van NDRG4 leidt tot grotere en agressievere poliepen in de darm. Verscheidene studies toonden aan dat cellen (bijv. immuun cellen) in de
---	---

omgeving van tumoren, "tumor micro-omgeving", betrokken zijn bij de ontwikkeling van kanker. Hoewel ook werd aangetoond in maag en pancreas kanker dat zenuwcellen een rol spelen in kanker, is er nog geen onderzoek gedaan naar de invloed van de zenuwen van de darm op dikkedarmkanker. Toch is het belang van deze zenuwen reeds bewezen in andere, zelfs levensbedreigende aandoeningen, zoals de ziekte van Hirschsprung en de ziekte van Crohn.

In dit project willen wij onderzoeken of deze zenuwen van de darm een rol hebben bij darmontstekingen en darmkanker. Bovendien willen we "als proof of concept" onderzoeken of NDRG4, vanuit deze zenuwen, epitheliale cellen en zo darmontsteking/kanker kan beïnvloeden. Tot slot willen we onderzoeken of het enterisch zenuwstelsel een goede, nieuwe target is voor de behandeling van darmkanker.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

We verwachten dat we hier meer inzicht verwerven in de mechanismen die ten grondslag liggen in het ontstaan/ontwikkeling van darmontsteking/kanker. Ons onderzoek kan de hedendaagse kijk op darmkankerontwikkeling drastisch veranderen en creëert mogelijkheid voor nieuwe therapieën.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We maken gebruik van max 5886 muizen.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren kunnen ongerief (licht-mild) ervaren als gevolg van darmontsteking/kanker (bloedverlies bij de stoelgang), kanker-behandeling en experimentele handelingen. Immun-deficiënte muizen zijn meer vatbaar voor infecties en door chirurgische ingrepen is er een geringe kans op infecties. Meer dan voorzien ongerief wordt vermeden door de dieren minstens dagelijks, en frequenter na experimentele procedures te monitoren.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Non-recovery	+/- 5
Mild	+/- 35%
Moderate	+/- 45%
Severe	+/- 15%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden geëuthanaseerd en organen zullen gebruikt worden voor het maken van cellen die we in het lab kunnen kweken, en waarop we vervolg experimenten op kunnen doen. Ook zullen we op deze organen kijken naar de expressie van eiwitten die belangrijk zijn bij darmontstekingen en darmkanker.

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.	Helaas zijn er geen cellijnen van de zenuwen van de darm beschikbaar- en daarom moeten we cellen gebruiken van de muis waar we in het lab mee kunnen werken (we maken primaire cellijnen en 3D-culturen). We doen eerst uitgebreide experimenten met deze cellen in het lab testen om onnodig dierlijk leed te voorkomen. Uiteindelijk zijn het transplantatie model en dier experimenten nodig om de complexiteit van de fysiologische omgeving na te bootsen, er zijn namelijk meerdere cellen betrokken bij onze vraagstelling (zenuwen, immuuncellen en kanker cellen).
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We beperken het aantal dieren doordat we (1) verscheidene primaire cellijnen/3D-culturen isoleren van eenzelfde dier, (2) de darm van eenzelfde dier gebruiken voor zowel <i>ex vivo</i> als <i>in vivo</i> studies, (3) meerdere parameters kunnen bestuderen in eenzelfde dier en (4) niet-invasieve imaging technieken gebruiken om de biologische response in het dier in de tijd te volgen.
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.	Muizen met darmontstekings/kankersmodellen zijn de meest gebruikte modellen, met enkel in het gecombineerd model (ontsteking+ kanker) kans op matig ongerief. Uit ervaring blijkt dat muizen met een veranderd zenuwstel in de darm (e.g. muis zonder NDRG4) gevoeliger zijn voor het gecombineerd model, dus zij zullen een lichtere variant ondergaan. De organoid/ENS systemen worden geïmplanteerd in de nier, omdat deze daar goed groeien en de kans op uitzaaiingen gering is.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Ervaren personen monitoren de dieren minstens dagelijks, en na een operatie frequenter. Ze worden in gepaste kooien, met de juiste voeding en gegroepeerd gehuisvest (3-5). Enkel tijdens de “darmtransit” bepaling worden de dieren individueel gehuisvest. We proberen stress en pijn te vermijden door het gebruik van voldoende pijnbestrijdingen en anesthesie toe te passen wanneer nodig. Ingrepen worden onder steriele condities uitgevoerd en antibiotica toegediend indien en waar nodig. Bij onverwachte nevenwerkingen nemen we maatregelen, vb. antibiotica en/of analgesie en bij te groot ongerief, zetten we het experiment stop (euthanasie bij het bereiken van de humane eindpunten).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21 februari 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee