



Niet-technische samenvatting 20171264

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek en Evaluatie van therapeutische test antilichamen in kanker modellen in muizen en ratten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Antilichamen, kanker, tumor modellen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" 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 checked="" 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>Kanker is een van de belangrijkste doodsoorzaken in westerse landen waaronder ook in Nederland en vele therapieën worden toegepast om deze ziekte te behandelen. De laatste jaren blijkt dat antilichamen, die in het laboratorium specifiek gemaakt zijn om de kankercel te herkennen, succesvol te zijn als therapie bij patiënten met kanker (en/of chronische ontstekingsziekten).</p> <p>Echter, de complexiteit en de heterogeniteit van kanker dragen er toe bij dat niet alle patiënten reageren op de huidige therapie, of dat de kanker na een aantal jaren weer terugkeert. Hierdoor blijft de ontwikkeling van nieuwe en geoptimaliseerde antilichamen nodig om de werkzaamheid te verbeteren en de veiligheid van deze medicijnen bij patiënten te verhogen.</p>
---	--

	<p>Dit project betreft de ontwikkeling van nieuwe verbeterde antilichamen voor gebruik in de behandeling van kanker. In een uitgebreid preklinisch proces worden de beste antilichamen geselecteerd alvorens deze in diermodellen worden getoetst. Het antilichaam met uiteindelijk de beste karakteristieken zal in patiënten getest gaan worden.</p> <p>Het specifieke doel van de experimenten beschreven in dit project is de selectie, analyse en evaluatie van nieuwe verbeterde antilichamen in proefdier modellen voor kanker. Hiertoe worden muizen of ratten ingespoten met kankercellen of kleine stukjes kanker weefsel, waarna groei van deze kankercellen in de muizen of ratten kan plaatsvinden. Door middel van behandeling van de muizen en ratten met de nieuwe verbeterde antilichamen zal geanalyseerd worden of de tumor geheel geëlimineerd kan worden, de tumorgroei geremd kan worden en hoe dit proces bewerkstelligd wordt.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>Kennis over het werkingsmechanisme van de therapeutische effectiviteit van de nieuwe verbeterde antilichamen is belangrijk voor de voorspelbaarheid van de effectiviteit van deze antilichamen in kanker patiënten. Eveneens zal dit onderzoek inzicht geven in de complexiteit en de heterogeniteit van kanker. Wetenschappelijk interessante bevindingen zullen dan ook in publicaties vastgelegd worden</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>In totaal verwachten we dat er 20525 dieren gebruikt gaan worden. Daarvan zijn er 18050 muizen en 2475 ratten.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Omdat er tumor cellen of fragmenten van tumoren bij de muizen en ratten worden ingebracht, kan er ten gevolge van de hieraan gerelateerde tumorgroei, ongerief plaatsvinden. Daarnaast kan er in proeven waar menselijke immuun cellen aan de muizen worden toegediend ongerief plaatsvinden doordat deze menselijke immuun cellen een reactie kunnen aangaan met de muizen cellen. Dit zal alleen in een klein deel van de dieren kunnen plaatsvinden.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Dieren die sterk geremde of geen tumor ontwikkeling laten zien zullen een licht ongerief ondervinden. Dit wordt verwacht in 20% van het totaal aantal dieren.</p> <p>Het grootste deel van de dieren (77%) zal matig ongerief ondervinden door tumorgroei gerelateerde ontwikkelingen, door herhaaldelijke tumorvolume metingen onder anesthesie, of bij herstel uit een operatie onder anesthesie.</p> <p>In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij een snel groeiende tumor, of bij het oefenen van nieuwe technieken kan het ongerief op ernstig uit komen. We schatten in dat dit ongeveer bij 3 % van de dieren kan voor komen.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren worden geëuthanaseerd ter beëindiging van de proef. Een klein deel van de muizen of ratten kan in leven gehouden worden voor het oefenen van technieken. Na het oefenen worden deze dieren eveneens geëuthanaseerd.</p>

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.

Voor de aanvang van de dierproeven worden per project uitgebreide studies gedaan om de bindings-eigenschappen en werkingsmechanismen van de nieuwe verbeterde antilichamen tegen kanker te analyseren. Met laboratorium technieken kan dit goed onderzocht worden en dat maakt een eerste selectie uit een groot antilichaam panel mogelijk. Echter bevindingen met laboratorium technieken alleen, zullen niet een exclusief en volledig inzicht geven in de anti-kanker werkzaamheid van het antilichaam. Daarom zal een klein deel van de geselecteerde antilichamen in dierproeven getest gaan worden.

Tumor modellen in dieren reflecteren een complex systeem dat meer vergelijkbaar is met de kanker van de patiënt, met invloeden van factoren zoals bloedtoevoer, het immuunsysteem en de tumor micro-omgeving. Deze afzonderlijke factoren kunnen met behulp van laboratorium technieken onderzocht worden, echter het is tot op heden niet mogelijk om de combinatie van deze factoren te bestuderen. Het testen van de werkzaamheid van antilichamen in een muis of rat tumor model resulteert dan ook in een breder en vollediger overzicht van de werkzaamheid van de geneesmiddelen en draagt bij aan een betere vertaling naar het gebruik van nieuwe en verbeterde antilichamen bij kankerpatiënten.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Alle individuele tumor modellen worden zorgvuldig ontworpen, waarbij rekening gehouden wordt met de wetenschappelijke vraagstelling van de dierproef, de voorspelde werkzaamheid van het antilichaam en de variatie van de tumorgroei; homogeen (weinig variatie in tumorgroei) of heterogeen (veel variatie in tumorgroei). Gebaseerd hierop is een berekening uitgevoerd en een richtlijn gemaakt om de meest optimale groepsgrootte te bepalen voor homogene modellen en/of heterogene tumor modellen.

Daarnaast is de verblijftijd van het nieuwe verbeterde antilichaam in de bloedcirculatie van belang voor de daadwerkelijke werkzaamheid van het antilichaam ter plaatse van de tumor. Dit wordt in een parallelle projectaanvraag bestudeerd en gebruikt veel minder muizen dan de tumor model experimenten. Met deze gegevens kunnen we goed de verblijftijd van het antilichaam in bloeds- omloop bepalen. Gezamenlijk met gegevens verkregen uit laboratorium onderzoek kunnen wij beter de effectieve dosis in de tumor modellen voorspellen. Dat leidt uiteindelijk tot een gebruik van minder muizen.

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.

Er is veel ervaring met verschillende soorten tumor modellen in muizen en ratten en er is al veel gepubliceerd welke specifieke muis of rat stammen hierbij gebruikt kunnen of moeten worden. Door deze informatie te gebruiken kunnen we de tumor model experimenten zo optimaal mogelijk inrichten.

In een groot deel van de proeven zal gekozen worden voor muisstammen die geen intact immuunsysteem hebben, waardoor een directe afstoting van de ingebrachte menselijke tumor cellen voorkomen wordt. Muizen met een intact immuun systeem worden gebruikt als de bijdrage van het immuun systeem van belang is voor de effectiviteit van het nieuwe verbeterde antilichaam.

Het gebruik van ratten zal voornamelijk toegepast worden indien er herhaalde bloedafname zal plaatsvinden. Dit kan bijvoorbeeld nodig zijn bij het volgen van stoffen in het bloed die gerelateerd zijn aan de tumor ontwikkeling of de effectiviteit van het antilichaam. De betreffende stoffen zullen door middel van laboratorium technieken geanalyseerd worden.

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

Om de tumorgroei gerelateerde gevolgen zo klein mogelijk te houden vindt er gedurende de hele proef intensieve observatie plaats, die op momenten van verwacht of verhoogt ongerief geïntensiveerd zullen worden.

Het tumorvolume wordt minimaal 2 maal per week gemeten. De dieren worden gedood zodra een tumor het maximum toegestane tumorvolume dreigt te bereiken. Zo verminderen we het ongerief van de dieren door een groot tumorvolume. Voor het detecteren van uitzaaiingen of de aanwezigheid van tumoren in inwendige organen gebruiken we beeldvormende technieken. Hierdoor kunnen we ook in deze experimenten anticiperen op het ontstane ongerief door middel van tumorgroei.

Met betrekking tot het ontstaan van open wonden op de plaats van de tumoren hebben wij een instructiehandleiding gemaakt hoe te handelen wanneer een open wond wordt waargenomen. Dit helpt bij het schatten van het ongerief, waarbij er beter en sneller beslissingen genomen kunnen worden zodat het ongerief zo kort mogelijk, en de wetenschappelijke waarde van de proef zo hoog mogelijk gehouden kan worden.

Tot slot zorgen we ervoor dat het betrokken personeel bekwaam blijft door middel van het volgen van trainingen, door deel te nemen aan cursussen of door het leren van nieuwe technieken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 april 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee