



Niet-technische samenvatting 2017849

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Veiligheid van kankertherapie met oncolytische virussen voor de patiënt en zijn omgeving |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Kankertherapie, kanker-dodende (oncolytische) virussen, biologische veiligheid. |

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 checked="" 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) | Kanker is een belangrijke doodsoorzaak bij de mens en lang niet altijd goed te behandelen. Een behandelwijze die voor bepaalde typen tumoren ontwikkeld wordt is de toepassing van bepaalde ('oncolytische') virussen die selectief de tumorcellen aanpakken. Dit onderzoek richt zich op bepaalde virussen afkomstig uit dieren die op zichzelf niet bekend zijn als veroorzaker van ziekte bij de mens. Voor het verhogen van het kankercel-dodend (=oncolytisch) potentieel, als ook de veiligheid voor het milieu, worden de virulentie, het gastheer bereik en/of het immuun activerend vermogen van deze virussen |
|---|---|

	<p>aangepast. Voor dit soort virussen is er momenteel weinig tot geen informatie beschikbaar voor wat betreft hun veiligheid voor patiënt en omgeving. Voordat mogelijke klinische studies gestart kunnen worden zal voor dit soort virussen eerst een veiligheids- en milieurisicobeoordeling gemaakt moeten worden. Dit is de doelstelling van dit project.</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>De data uit dit project zullen een belangrijk inzicht geven in de veiligheid van oncolytische virussen, met opzettelijk veranderde biologische eigenschappen, voor de patiënt en zijn omgeving. Uiteindelijk zal deze kennis bijdragen aan het toepassen van viro-immunotherapie in de kliniek en de behandeling van patiënten met solide tumoren. De data voortkomend uit deze beoordeling zal ook gebruikt kunnen worden voor het vaststellen van regelgeving voor andere genetische gemodificeerde virussen die wereldwijd gebruikt zullen gaan worden in de steeds meer toegepaste viro-immunotherapie</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Maximaal 180 kippen, 90 eenden, 360 muizen en 40 eendagskuikens gebruikt.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Het veiligheidsonderzoek wordt vooral voor laag-virulentie virussen uitgevoerd. Directe besmetting van de dieren vindt plaats door middel van het inbrengen van een virus-suspensie achter in de keel of door middel van intraveneuze injectie. Indirecte besmetting gebeurt door overdracht vanuit geïnfecteerde dieren. In de dagen volgend op infectie worden veegmonsters genomen van slijmvliezen (bek, luchtwegen, cloaca). Infectie van kuikens, kippen en eenden of met deze laag-virulente virussen zal naar verwachting niet tot ziekte of mortaliteit leiden en tot maximaal matig ongerief leiden. Mochten deze infecties toch virulenter blijken te zijn, dan zal dit kunnen leiden tot luchtweg infecties en kan het ongerief oplopen tot ernstig en sommige dieren zouden kunnen overlijden. Dat zou in een beperkt aantal van de dieren (de controle groep) kunnen gebeuren.</p> <p>Uit ervaring is gebleken dat infectie van muizen met NDV tot weinig tot geen ziekteverschijnselen leidt. Het ongerief voor de gehele proef zal dan ook maximaal matig zijn. Voor het mutant reovirus is bekend dat het geen ziekte veroorzaakt in immuun competente muizen, maar over het ziektebeeld in immuun deficiënte muizen is niets bekend. Het ongerief voor deze muizen, wordt daarom als maximaal (ernstig) ingeschat.</p> <p>Het ongerief in eendagskuiken na een intracerebrale inoculatie hangt af van de lage tot hoge virulentie van het virus. De controle virussen (virulente virussen) zullen ernstig ongerief veroorzaken, terwijl de verwachting is dat de twee geselecteerde mutant virussen (met verwachte lage virulentie) maximaal matig ongerief zullen veroorzaken.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Matig: 530 Ernstig: 140</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood</p>

om weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te verkrijgen.

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.

Voorafgaand aan de dierproeven, worden de virussen in detail gekarakteriseerd door middel van *in-vitro* experimenten, zodat alleen noodzakelijke dierexperimenten worden uitgevoerd met een zo beperkt mogelijk aantal goed gekarakteriseerde virussen. De biologische veiligheid voor patiënt en milieu kan alleen in een diermodel worden onderzocht, omdat het afweersysteem tegen (oncolytische) virussen niet in een kweekstelsel is na te bootsen.

4.2 **Vermindering**

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

Voorafgaand aan een studieplan, wordt de benodigde groepsgrootte statistisch geschat en voorgelegd aan de Instantie voor Dierenwelzijn. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (vrij van specifieke ziekteverwekkers, zoals vooraf getest) wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. Studies worden in samenhang met elkaar uitgevoerd (go-no-go momenten) waarbij onnodig gebruik van dieren wordt voorkomen. Intensieve uitwisseling tussen partners waarmee wordt samengewerkt, zorgt ervoor dat er volgens de nieuwste inzichten getest wordt, met een zo klein mogelijk aantal proefdieren.

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.

Voor het gebruik van de virusvarianten in toekomstige klinische trials is het noodzakelijk de biologische veiligheid te testen in de oorspronkelijke gastheer, pluimvee.

Tumormodellen in muizen worden wereldwijd gebruikt om behandelingsvormen voor kanker te testen, en zijn goede voorspellers gebleken van werkzaamheid en veiligheid in de mens. Daarom wordt de veiligheid voor de muizen in het onderzoek meegenomen.

De te onderzoeken virusvarianten zijn naar verwachting niet erg ziekmakend voor deze diersoorten, maar muizen kunnen het virus wel uitscheiden. Het doel van het onderzoek is om dat ook aan te tonen

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. De handelingen en het humaan doden vinden plaats onder narcose om het ongerief zo veel mogelijk te beperken. Het verloop van de infectie van de dieren wordt nauwgezet gevolgd, zodat de dieren bij ernstige ziekteverschijnselen op basis van humane eindpunt criteria tijdig uit de proef kunnen worden genomen om ernstig ongerief te vermijden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

3 augustus 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee