



## Niet-technische samenvatting 20173068

### 1 Algemene gegevens

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project    | Preklinische ontwikkeling en validatie van nieuwe behandelingsstrategieën voor een persoonsgerichte behandeling van kinderen met solide tumoren |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar  |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Kinderkanker, DNA afwijkingen, Precision medicine   |

### 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 of het welzijn van mens of dier |
|  | <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)
- Het algemene doel van deze aanvraag is het ontwikkelen van betere behandelmethoden voor kinderen met kanker, waarbij we ons vooral richten op kinderen met hersentumoren en vaste tumoren. Kanker bij kinderen ontstaat doordat er in het DNA van zich ontwikkelende cellen, genen kapotgaan. Hierdoor ontsporen deze cellen en groeien ze zo snel dat het kind daaraan overlijdt. Tot op heden wordt dit voornamelijk behandeld met aspecifieke medicijnen die vooral de snelle groei remmen (juist hetgeen wat essentieel is bij jonge kinderen die nog volop in ontwikkeling zijn). Dit heeft tot gevolg dat enorm veel bijwerkingen optreden, terwijl de tumorcellen niet heel effectief worden opgeruimd en dus vaak weer terug komen. Recent hebben wij en andere laboratoria achterhaald wat er nu precies mis gaat in het DNA van de kankercellen bij kinderen. Dat weten we nu vrij goed en dus is het tijd om de volgende vragen te beantwoorden: Hoe kunnen we middelen vinden die specifiek werken tegen deze kapotte genen? En hoe kunnen we die middelen het best combineren? Hiervoor zullen we tumormateriaal van patiënten gebruiken. Dit materiaal kunnen we in muizen zonder immuunsysteem laten groeien tot een echte tumor. Bij deze muizen zullen we vervolgens de middelen testen waarvan wij denken dat ze mogelijk zouden kunnen werken tegen tumoren met specifieke kapotte genen. Als een middel goed werkt zullen we verder testen in welke combinatie met andere medicijnen dit nog beter werkt.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- De behandeling van kinderen met kanker is de laatste decennia enorm verbeterd. Deze verbetering is met name het gevolg van de veel betere genezing van kinderen met bloedkanker (leukemie). Daarentegen is de genezing voor kinderen met solide kinderkanker (de hersentumoren en de tumoren die verder in het lichaam voorkomen) in veel gevallen nog niet mogelijk of slechts mogelijk in een klein gedeelte van de patiënten. In dit project zullen wij bepalen welke middelen het best werken bij tumoren met bepaalde kapotte genen. In een volgende stap zullen we testen hoe we deze middelen het best kunnen combineren met andere medicijnen. Dit levert ons dus informatie op over welke combinaties van nieuwe medicijnen werken bij kankersoorten met bepaalde kapotte genen. Synchron zijn we nu bezig om van alle kinderen met kanker de DNA-afwijkingen in de kankercellen te bepalen. Dat betekent dat we in de loop van dit project informatie gaan krijgen over zowel de combinaties aan medicijnen die goed werken in muismodelsystemen als de DNA-afwijkingen die voorkomen in de tumoren van patiënten. Dit zal direct de leidraad zijn om bepaalde combinaties van medicijnen in patiënten te testen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Wij zullen voor deze proeven muizen gebruiken. Er zijn vier verschillende typen proeven die worden uitgevoerd. In totaal hebben we 23221 muizen in deze proeven gepland.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren kunnen ongerief krijgen door:
- Het inbrengen van de tumorcellen
  - Wanneer de tumoren uitgroeien
  - Het bepalen van de tumorgroei door meten met een schuifmaat
  - Het bepalen van tumorgroei met MRI, CT-scan of met een microscoop
  - Het toedienen van de medicijnen en de bijwerkingen daarvan
- 3.5 Hoe worden de
- Licht ongerief: 3263 muizen

dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig ongerief: 18797 muizen Ernstig ongerief: 1161 muizen
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen worden gedood, waarna weefsels zullen worden verzameld voor verdere analyse of tumoren zullen worden geoogst voor aanhouden of verder expanderen (om uiteindelijk in experimenten te gebruiken).

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Het testen van medicijnen kan zeker op cellijnen gedaan worden, maar dit is een zeer beperkte manier van testen. De complexiteit van een tumor met ondersteunend weefsel, de bloedvaten en de micro-omgeving zijn op dit moment nog niet na te bootsen in kweeksystemen. Ook de distributie van medicijnen naar de tumor en de verwerking van medicijnen vindt in de muismodellen wel plaats, terwijl dat in kweeksystemen niet gebeurt. Daarom moeten we deze medicijnen nog testen in muismodellen. Muismodellen zijn ook goede voorspellers voor effectiviteit in mensen en mede daarom de meest gebruikte diermodellen voor het testen van de effectiviteit van kankermedicijnen.
4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Voor we onderzoek gaan doen in muizen worden de medicijnen uitgebreid getest in kweeksystemen. In ons onderzoeksvoorstel beschrijven wij het zorgvuldige en uitgebreide stappenplan dat uiteindelijk tot het selecteren van de medicijnen met de hoogste potentie leidt. Zo vergroten wij de kans dat een nieuw medicijn in de volgende fase ook daadwerkelijk effect heeft en beperken we het aantal muizen dat nodig is voor de proeven. Daarnaast zullen we op basis van statistische berekeningen zo min mogelijk muizen gebruiken. En tenslotte zullen we van alle muizen materiaal opslaan zodat we voor additionele vraagstellingen terug kunnen gaan naar dit materiaal en niet opnieuw experimenten met muizen hoeven te doen.
4.3 <b>Verfijning</b> 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 muismodellen blijken zeer goede voorspellers voor het effect van medicijnen in mensen. Ook de verwerking van medicijnen in het lichaam komt overeen met die van de mens. Daarnaast is het noodzakelijk om proefdieren zonder immuunsysteem te gebruiken en voor muizen zijn deze uitgebreid getest en voorradig.

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

Tijdens de proeven zullen we de muizen twee keer per week controleren om zo onnodig leiden op tijd te kunnen detecteren. Daarnaast zullen we adequate pijnstilling en sedatie geven bij ingrepen waar de muis last van kan hebben.

### 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

18-01-2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee