

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Oncolytische arbovirussen tegen kanker
1.2	Looptijd van het project	1-9-2019-1-9-2024
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	arbovirus, oncolytisch, kanker

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

<p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Ondanks jarenlang onderzoek blijft de behandeling en eventueel genezing van kanker een enorme uitdaging. De vele verschillende types en subtypes van kanker, alsook de grote verschillen tussen patiënten op het gebied van bijvoorbeeld het immuunsysteem zorgen ervoor dat behandelingen meestal maar voor een relatief klein gedeelte van patiënten succesvol zijn. Op dit moment wordt het bestaan van een "heilige graal" voor de behandeling van verschillende types kanker ook niet meer als reëel gezien. De toekomst zit volgens experts in combinatie en gepersonaliseerde therapie. Een belangrijk onderdeel van deze therapieën is wellicht weggelegd voor virussen, en dan specifiek voor virussen die in staat zijn om tumorcellen te doden, zogenoemde oncolytische virussen. Oncolytische virussen kunnen door infectie van en vermenigvuldiging in kankercellen deze direct doden, maar kunnen daarnaast ook indirect de kankercellen aanvallen door middel van het activeren en opschudden van het natuurlijke afweersysteem van de patiënt. In dit project wordt de oncolytische activiteit van een aantal niet eerder geteste maar veelbelovende insect-overdraagbare virussen (arbovirussen) bepaald. De geselecteerde virussen zijn in staat om <i>in vitro</i> (in kweken buiten het lichaam) specifieke kankercellen te infecteren en te doden maar er is nog geen informatie beschikbaar over de effectiviteit van deze virussen om kankercellen te doden in een dier of de mens. Als een opstap voor uiteindelijk studies in mensen zullen in dit project geselecteerde virussen getest worden in muizen waarin tumoren groeien.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Ondanks recente successen in de behandeling van veel voorkomende kankers zoals borstkanker, prostaatkanker en darm- en baarmoederhalskanker zijn er nog vele kankers waarvoor de vooruitzichten zeer slecht zijn. In dit project wordt getracht door het gebruik van oncolytische arbovirussen om de mogelijkheden voor therapie voor moeilijk te behandelen of veel voorkomende kankers zoals alveeslierkanker, glioblastoma (hersenkanker), leverkanker en huidkanker uit te breiden. Bij goede resultaten in muizen zal de therapie verder worden ontwikkeld voor gebruik in de mens.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Immuuncompetente muizen (muizen met een intact immuunsysteem): 1028 Immunodeficiëntie naakte muizen (muizen met gebrek van bepaalde soorten immuuncellen): 1650</p>

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	In pilotexperimenten zal de veiligheid van de oncolytische virussen worden bevestigd in afwezigheid van kankercellen. Aangezien er alleen met verzwakte virussen gewerkt zal worden is de verwachting dat de dieren licht tot matig ongerief ondervinden van de eventuele virus-vermeerdering. Wanneer de dieren toch ziek worden van het virus wordt door correcte implementatie van humane eindpunten voorkomen dat ernstig ongerief ontstaat. In opvolgende experimenten worden muizen geïnjecteerd met tumorcellen en uiteindelijk behandeld met geselecteerde oncolytische arbovirussen. Tumorgroei wordt nauwlettend gemonitord en nog voordat de tumoren ernstig ongerief veroorzaken zullen de muizen worden geëuthanaseerd. Naast de groei van de tumor en reactie op het virus zullen de dieren licht ongerief ervaren als gevolg van de uit te voeren handelingen: injecteren, meten van het volume van de tumor, wegen, en in sommige gevallen prikken van bloed.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief van alle dieren, als gevolg van de biotechnische handelingen, de tumorgroei en de behandelingen met virus, wordt als mild tot matig ingeschaald. Het aantal muizen dat mild ongerief zal ervaren: 552 (21%) Het aantal muizen dat matig ongerief zal ervaren: 2126 (79%)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen aan het einde van de proef worden geëuthanaseerd.

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.	In de beschreven experimenten zullen geselecteerde arbovirussen worden getest in hun capaciteit om tumorgroei in muizen af te zwakken dan wel af te laten nemen. Het testen van nieuwe oncolytische therapieën in diermodellen is essentieel voor eventuele verdere ontwikkeling van de therapie voor mensen. Met name de complexe interactie van de tumor, het immuunsysteem, en het oncolytisch virus kan niet worden nagebootst zonder gebruik te maken van een levend organisme. Extrapolatie van resultaten in muizen naar de mens blijft vervolgens lastig maar in vele opzichten beter dan extrapolatie vanuit alleen <i>in-vitro</i> -experimenten.
-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Alvorens oncolytische activiteit van een virus getest wordt in muizen zal oncolytische activiteit *in vitro* getest en bevestigd moeten zijn. Tevens worden de kandidaat oncolytische virussen, in pilotexperimenten, op veiligheid voor de muizen getest worden alvorens er begonnen wordt aan de therapie-experimenten. Ook in kleinschalige pilotexperimenten worden de beoogde tumormodellen geoptimaliseerd. Door deze optimalisaties en de pre-screening op veiligheid zijn zo min mogelijk dieren nodig. Vervolgens zullen kandidaat oncolytische virussen altijd eerst getest worden in muizen met één enkele tumor voordat er eventueel overgegaan wordt tot het testen in modellen met uitzaaiingen.
-
- 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.
- In dit project zullen twee type muizen worden gebruikt; immuundeficiënte en immuuncompetente. De immuundeficiënte muizen (naakte muizen) missen een bepaald type immuuncellen waardoor tumorcellen afkomstig van een andere soort, zoals de mens, niet meer worden afgestoten en dus uit kunnen groeien tot tumoren. De naaktemuizenmodellen zijn dus zeer geschikt voor het testen van therapieën voor de behandeling van menselijke kankers. Door de oncolytische virussen eveneens te testen in modellen, gebaseerd op immuuncompetente muizen, maar dan met muisspecifieke kankercellen, kan de potentie van een potentieel oncolytisch virus voor gebruik in de mens nog beter in kaart worden gebracht en wordt de stap naar de kliniek kleiner.
-
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De muizen worden elke dag klinisch gescoord en tijdens kritische periodes twee keer per dag om de mate van ongerief goed te kunnen monitoren. Er zijn strikte humane eindpunten geformuleerd om eventueel ernstig ongerief te voorkomen, al is de kans hierop klein. Er wordt ruim kooiverrijking toegepast gedurende de gehele proefperiode en al het dierexperimentele werk wordt uitgevoerd door zeer goed getraind personeel.
-

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 17 oktober 2019

Beoordeling achteraf | Nee

Andere opmerkingen | Nee