



## Niet-technische samenvatting 20198832

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De eigenschappen van T-cel activatie na vaccinatie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Antigeenpresentatie, immuuntherapie, kankervaccinatie

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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 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 momenteel de voornaamste doodsoorzaak binnen de Westerse wereld. Veel van de huidige therapieën tegen kanker werken slechts matig levensverlengend en geven heel veel bijwerkingen. Eén van de meest hoopgevende ontwikkelingen in de strijd tegen kanker is het inzetten van het immuunsysteem van de patiënt zelf om de tumor te doden. Het immuunsysteem moet dan heel selectief tegen de tumor aangezet worden. Recentelijk is aangetoond dat het mogelijk is door middel van een vaccinatie deze anti-tumor respons te activeren (tot nu toe alleen geslaagd bij melanoma). Door fundamenteel onderzoek naar de werking van vaccins op het immuunsysteem willen we meer inzicht en aanknopingspunten voor succesvolle vaccins tegen kanker verkrijgen.</p>
---	--

Een belangrijk celtype in immuuntherapieën is de *T-cel*. Deze cellen kunnen kankercellen direct kapot maken. Ze moeten hier echter wel voor geactiveerd worden door het vaccin, maar het gecontroleerd activeren van deze cellen is momenteel erg moeilijk. Er is nieuwe fundamentele kennis over de onderliggende processen nodig om zo T-cel activatie beter en preciezer in te kunnen zetten voor verschillende soorten kanker.

Het doel van dit onderzoek is om chemische verbindingen te gebruiken om de T-cel activatie aan te kunnen zetten op het moment en de locatie die wij zelf bepalen om zo dit activatie proces te kunnen bestuderen en vaccins te verbeteren. Als eerste, willen we *in vivo* de route volgen die deze vaccins nemen en dit correleren aan het succes van het vaccin. Ten tweede willen wij te weten komen hoe snel de activatieprocessen beginnen, en hoe lang deze duren voor verschillende soorten vaccins. Zo willen we kijken of een lange, dan wel korte, activatieduur een sterkere T-celactivatie geeft.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Met dit project hopen we een directe bijdrage gaan leveren aan de anti-tumor vaccin ontwikkeling. Door fundamenteel inzicht hoe vaccins verwerkt worden door het immuunsysteem, en hoe dit zich verhoudt tot het succes van het vaccin, willen we opties creëren om anti-tumor vaccins te verbeteren.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	1290 muizen
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Wij verwachten dat de muizen licht ongerief kunnen ervaren door stress van het geven van injecties en het hanteren van de dieren. Gedurende de korte periode van de proeven verwachten wij geen andere negatieve effecten.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle experimenten worden ingedeeld als licht ongerief, een deel van de muizen wordt doodgemaakt en een deel krijgt ook een of meerdere injecties.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden aan het einde van de experimenten op humane wijze gedood, om weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te verkrijgen.

## 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	Voordat vaccins in muizen getest worden zullen deze eerst op gekweekte en primaire cellen uitgebreid getest worden. Hiermee kunnen we een eerste indicatie krijgen over hoe bepaalde systemen werken. Dit is echter een eerste benadering. De mechanismes van activatie zijn namelijk sterk afhankelijk van verschillende weefsels. Allereerst is de plek waar wordt gevaccineerd van invloed. Verder worden er dan ook nog signalen afgegeven waardoor er systemische effecten optreden, die ook weer van
-----	---	--

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

invloed zijn op de immuunreactie. Kortom, om het effect van een vaccin goed te kunnen bestuderen hebben we uiteindelijk dieren nodig, aangezien cellijnen alleen niet voldoende informatie geven.

#### 4.2 Vermindering

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

Om het aantal dieren te verminderen, testen we alle strategieën eerst op de beschikbare cellijnen. Deze cellijnen kunnen zeer goed worden gebruikt om de basisparameters van de proeven te bepalen. Hierna kijken we naar de reactie van primaire immuuncellen op de stoffen. En pas na de karakterisatie van de responsen met deze cellen zullen we naar de in vivo toepassingen overstappen met de vaccins die aan de criteria voldoen.

#### 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 gekozen voor muizen (*mus musculus*), omdat wij en collega's deze soort in eerdere kankervaccinatie onderzoeken gebruikt hebben waardoor dit onderzoek daar op aan zal sluiten. De muis is ook een zeer geschikt dier vanwege zijn kleine grootte, het gemak waarmee ze te fokken zijn, en het de brede bestaande kennis over de werking van hun immuunsysteem.

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

De dieren worden sociaal gehuisvest in groepen van 4-5 dieren per kooi. In de kooi zijn altijd kooi verrijkingmaterialen aanwezig zoals nestmateriaal en tunneltjes. Regelmatig worden de dieren gecontroleerd op hun gezondheidsstatus door de proefdierversorgers en bij eventuele gezondheidsproblemen worden de verantwoordelijk onderzoekers direct ingeschakeld.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 december 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee