



## Niet-technische samenvatting 20198744

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Kleine moleculen met grote impact: Een nieuwe methode voor immuuntherapie tegen kanker.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	kanker, immuuntherapie, T-killer cellen, kleine moleculen, PROTACs

## 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 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>Belangrijke immuuncellen in kanker zijn de T-killer cellen. Deze cellen herkennen het verschil tussen gezonde cellen en kankercellen. Wanneer een cel zich in het lichaam dreigt te ontwikkelen tot een kankercel is het immuunsysteem in 95% van de gevallen in staat om deze succesvol op te ruimen. Bij patiënten die kanker ontwikkelen lukt dit niet, waardoor de kanker kan groeien.</p> <p>Killercellen herkennen kankercellen door fysiek contact via specifieke structuren op de buitenkant van de cel. Dit zorgt ervoor dat killercellen geactiveerd en kankercellen opgeruimd worden. Echter, kankercellen kunnen</p>
---	---

aan het immuunsysteem ontkomen, door zich onzichtbaar te maken.

In ons project bieden wij een nieuwe methode om de immunologische zichtbaarheid van kankercellen te vergroten, waardoor deze door het lichaam kunnen worden opgeruimd. Dat kan met een nieuw type behandeling die gebaseerd is op het gebruik van bi-specifieke kleine moleculen. Onze methode werkt als volgt: door de kwantiteit van herkenbare structuren op kankercellen te vergroten, zullen killercellen beter in staat zijn kankercellen te herkennen en op te ruimen. Tot dusver is onze nieuwe methode alleen getest in celweekexperimenten. Wij streven er echter naar om in de toekomst deze methode te vertalen naar een succesvolle therapie voor de behandeling van kankerpatiënten.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

We hopen met dit project te bewijzen dat deze methode werkt in levende wezens, primair in een wetenschappelijke context. In de toekomst kan deze nieuwe werkwijze leiden tot een betere behandeling voor patiënten met kanker.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er wordt gebruik gemaakt van maximaal 4068 muizen.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Muizen krijgen een tumor en worden behandeld met een nieuwe immuuntherapie. Door deze behandeling zullen de dieren mild tot matig ongerief ervaren en mogelijk gewichtsverlies hebben. Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd en indien een muis een humaan eindpunt bereikt, zal deze op humane wijze gedood worden om ernstig ongerief te voorkomen.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De verwachting is dat de muizen cumulatief milde (13.3%) tot matige (86.7%) klachten hebben.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het einde van het experiment worden alle muizen opgeofferd om de activiteit van afweercellen te kunnen onderzoeken.

## 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.

De immuunrespons is een complexe wisselwerking tussen verschillende celtypen, receptoren en moleculen, die nog niet volledig begrepen is. *In vitro* studies met menselijke monsters of cellijnen kunnen deze complexe interacties niet vervangen en er bestaat ook geen *in vitro* systeem voor het hele immuunsysteem. Ook is er geen computermodel beschikbaar dat de immuunrespons in een levend dier kan voorspellen en nabootsen. Daarom wordt gebruik gemaakt van muizen.

4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden

Voor ieder experiment zijn berekeningen uitgevoerd om het minimum aantal dieren per groep vast te stellen dat nodig is voor het verkrijgen van

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

statistisch significante informatie. Om variatie te verminderen tussen experimenten worden inteelt muizenstammen gebruikt.

#### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diemodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De experimenten zijn verfijnd door de laagste dosis van tumorcellen te gebruiken en de laagste aantal behandelingen uit te voeren die leiden tot zowel een reproduceerbare tumor als immuunrespons in de muizen. De muizen worden in groepen gehouden in kooien, verrijkt met nest materiaal. Aan het einde van het experiment zullen de muizen geëuthanaseerd worden op humane wijze.

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

Muizen worden in groepen gehuisvest om zoveel mogelijk stress te voorkomen. Alle dieren worden in een erkende faciliteit verzorgd met optimale omstandigheden en verzorging voor de dieren. De muizen worden geëuthanaseerd volgens de procedures die beschreven staan in de "Annex IV of Directive 2010/63/EU".

## **5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

31-01-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

-