



## Niet-technische samenvatting 20198905

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De combinatie van nieuwe, doelgerichte kankermedicijnen en remmers van DNA-herstel ter verbetering van bestaande kankertherapieën
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, hypoxie, prodrugs, DNA herstel, biomarker

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.  <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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>In veel soorten kanker is er sprake van hypoxie, wat wil zeggen dat er in deze tumoren te weinig zuurstof aanwezig is. Hypoxie is slecht voor de patiënt, omdat het er niet alleen voor zorgt dat de kanker agressiever wordt, maar ook dat behandelingen zoals bestraling en chemotherapie minder goed werken. Het doelgericht aanvallen van de hypoxische gebieden in de tumor is dus een veelbelovende aanpak om de werking van bestaande kankertherapieën te verbeteren en de overlevingskansen van de patiënt te verhogen.</p> <p>Samen met experts in het gebied van scheikunde en het uitvoeren van klinische studies hebben we geneesmiddelen ontwikkeld die we hypoxie-geactiveerde geneesmiddelen, of HAPs, noemen. Deze HAPs worden enkel en alleen actief in de hypoxische gebieden van de tumor, waar ze doelgericht enkel de hypoxische kankercellen, maar niet de gezonde cellen, doden door het DNA aan te vallen.</p>
---	---

De kankercellen kunnen soms echter deze schade in het DNA repareren waardoor ze toch overleven. In deze projectaanvraag willen wij concreet onderzoeken hoe kankercellen dit doen, en hoe we dit kunnen voorkomen. De eerste labresultaten hiernaar zijn al veelbelovend. Toch is verder onderzoek in proefdieren noodzakelijk voor we HAPs kunnen gebruiken om patiënten te behandelen.

Het onderzoek in deze projectaanvraag is kort samengevat in de volgende doelstellingen:

- 1.1** Het identificeren van de DNA-herstelprocessen die de effectiviteit van HAP-behandeling beïnvloeden
- 1.2** Het identificeren van biomarkers die de effectiviteit van HAP-behandeling kunnen voorspellen
- 2** Het combineren van HAPs en remmers van DNA-herstelprocessen ter verbetering van bestaande kankertherapieën

Op basis van onze eigen resultaten, samen met al gepubliceerde data van anderen, kunnen we de principes van de **drie V's** toepassen op de bovengenoemde doelstellingen. Waar gepast en mogelijk, geven we duidelijke go/no-go beslismomenten aan.

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

Met dit onderzoek verwachten we de volgende resultaten te bereiken:

- Het identificeren van DNA-herstelprocessen die de effectiviteit van HAP-behandeling beïnvloeden.
- Identificatie van biomarkers met betrekking tot DNA-herstel die de effectiviteit van HAP-behandeling kunnen voorspellen. Realisatie van dit doel staat ons toe om, in een later stadium, patiënten te selecteren die het meeste baat hebben bij behandeling met HAPs.
- Het vinden van de juiste combinatie van HAP's en remmers van DNA herstelprocessen ter verbetering van bestaande kankertherapieën.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Binnen een periode van vijf jaar, willen we gebruik maken van maximaal 7680 muizen. We willen benadrukken dat dit aantal alleen nodig is als alle mogelijke experimenten daadwerkelijk kunnen worden uitgevoerd. Gezien onze experimenten onderworpen zijn aan zeer strikte go/no-go criteria, is het uiterst onwaarschijnlijk dat dit aantal ook daadwerkelijk nodig zal zijn.

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

We verwachten de volgende negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren:

- Door het introduceren en groei van de tumor kunnen kleine wondjes ontstaan.
- Door de tumorgroei kunnen de proefdieren hinder ondervinden bij het bewegen.
- Door het toedienen van HAPs kunnen bijwerkingen zoals gewichtsverlies optreden.
- De combinatie van HAPs en inhibitoren van specifieke DNA-herstelprocessen kan onverwacht leiden tot neveneffecten

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

De dierproeven voorgesteld in deze projectaanvraag worden ingedeeld als "matig" ongerief

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden op het einde van het onderzoek (conform de richtlijnen) geëuthanaseerd, waarna de tumoren worden verwijderd voor verder onderzoek.



## 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 *in vivo* (in dieren) onderzoek, hebben we zeer uitgebreide *in vitro* (in proefbuisjes) experimenten uitgevoerd om zo de meest veelbelovende HAPs te selecteren. We hebben zo van een grote verzameling met meer dan honderd verschillende nieuwe HAPs twee HAPs geselecteerd om verder te onderzoeken. *In vitro* hebben we ook al specifieke DNA-herstelprocessen geïdentificeerd die bijdragen aan de effectiviteit van HAP-behandeling.

Ons laboratorium zet zich al sinds jaren sterk in op nieuwe technieken die ons toelaten om het aantal proefdieren drastisch te verminderen. Zo testen we onze HAPs in 3D celkweek modellen, sferoïden. Deze sferoïden zijn eigenlijk kleine tumoren die de natuurlijke omgeving van de tumor in de patiënt meer benaderen dan andere celkweek modellen. Toch blijft het testen *in vivo* noodzakelijk, gezien de complexiteit van een organisme tot dusver niet na te bootsen zijn in het laboratorium.

### 4.2 **Vermindering**

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

De opzet van de experimenten gebeurt stapsgewijs. Dat wil zeggen dat een experiment alleen gestart wordt als er voldoende data is die de uitvoering van het experiment ondersteunt en verantwoordt. Door onze strikte go/no-go criteria, die overigens reeds beginnen bij het *in vitro* werk, wordt het aantal dieren sterk verminderd.

### 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 de start van dit project, heeft uitgebreid literatuuronderzoek in combinatie met grondig overleg met onze collega's ertoe geleid dat we uit een grote verzameling (> 100 verschillende HAPs) twee HAPs geselecteerd hebben met het grootste potentieel. We hebben reeds de veiligheid en maximale dosis (MTD) van deze HAPs *in vivo* bepaald in een ander projectvoorstel (zie AVD20184649). Voorts hebben we zeer uitgebreide ervaring met het type proefdierkundig onderzoek omschreven in deze projectaanvraag, waardoor onnodig ongerief vermeden wordt.

In de experimenten die we willen uitvoeren, zullen we gebruik maken van immuunincompetente muizen, wat wil zeggen dat ze geen (volledig) functioneel immuunsysteem bezitten. Dit laat ons toe om tumoren van menselijke oorsprong te gebruiken.

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

Dieren zullen dagelijks gecontroleerd worden op hun welzijn, indien nodig, krijgen ze adequate verdoving en pijnstilling. Indien een humaan eindpunt bereikt wordt, zal het dier geëuthanaseerd worden.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 11-03-2020

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Geen