

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Hoe worden individuele cellen van hoofd en hals kanker resistent tegen therapie?
1.2	Looptijd van het project	1-5-2020-30-4-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Hoofd/halskanker, individuele cellen, bestraling, Cetuximab

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

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Wereldwijd worden er ongeveer een half miljoen mensen per jaar gediagnostiseerd met hoofd/hals-kanker. Al decennia is de standaard behandeling het (waar mogelijk) operatief verwijderen van de tumormassa, gevolgd door bestraling en/of chemotherapie. De afgelopen 30 jaar is de overlevingskans dan ook nauwelijks veranderd en nog steeds sterven 6 tot 7 van de 10 patiënten aan hun ziekte. Tegenwoordig wordt geprobeerd deze standaardbehandelingen te combineren met andere meer specifieke geneesmiddelen. Een variant hiervan is de combinatie van bestraling met Cetuximab, een medicijn dat voorkomt dat de kankercellen een belangrijk groeisignaal ontvangen. Hoewel deze aanpak veelbelovend is, blijkt dat maar een deel van de patiënten werkelijk baat heeft bij de behandeling en dat bij veel patiënten zelf de ziekte progressert en/of uiteindelijk terugkeert. Dit betekent dat deze patiënten een populatie van cellen in hun tumor moeten hebben gehad die niet gereageerd heeft op de behandeling. Zodoende is het van groot belang dat we proberen uit te vinden waarom deze cellen niet reageren en hoe ze dan wel gestopt kunnen worden in hun groei. In dit project gaan we een nieuwe technologie toe passen waarbij we, cel voor cel, gaan bepalen welke cellen in een tumor wel en welke cellen niet reageren op behandeling met bestraling en/of Cetuximab. Met deze technologie kunnen we bepalen wat voor type cel we aan het bekijken zijn, of deze heeft gereageerd op de behandeling en wat er nog meer met deze cel gebeurt. Hierdoor kunnen we voorspellingen doen over een behandeling/medicijn dat deze resistente cellen wel zou kunnen doden. Voor dit project gebruiken we een muismodel waarbij een menselijke tumor onder de huid groeit, zodat we de natuurlijke menselijke situatie kunnen benaderen. Hierdoor kunnen we de technologie die we toepassen gaan optimaliseren voor een pre-klinische setting. Vervolgens kunnen we de geoptimaliseerde technologie proberen toe te passen op primair humaan materiaal (operatie preparaten)
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Ondanks de beschikbaarheid van behandelmethoden voor hoofd/hals kanker heeft een significant deel van de patiënten hier geen baat bij. De reden hiervoor is dat de behandeling niet aanslaat in een (klein) gedeelte van de cellen van de tumor, waardoor de ziekte terug komt. Het bestuderen van de oorzaak van deze resistentie is van groot belang voor het identificeren van bio-markers die dit kunnen voorspellen. Tevens kan deze kennis ook leiden tot het ontwikkelen van nieuwe behandelings strategieën die wel effectief zullen zijn in deze patiënten.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Bij elkaar worden 776 muizen gebruikt voor deze studie.

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De mogelijke negatieve gevolgen voor de dieren bestaan uit: - Ongemak, pijn en stress door de behandeling (i.e. tumor implantatie, bestraling en Cetuximab injectie) en tumor groei - Ongemak en angst tijdens het bijkomen van narcose tijdens tumor implantatie en bestraling
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het totale ongerief wordt geclassificeerd als licht (10% van de dieren) and matig (90% van de dieren).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen worden gedood aan het einde van het behandelingsregime.

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.	Het micromilieu van een tumor heeft veel invloed op de behandelingsreactie van een tumor. Deze kenmerken zijn aanwezig in een menselijke tumor die in muizen groeien, maar niet in in vitro gekweekte cellen. Hoewel patiëntenmaterial een geschikte micromilieu bieden, is het moeilijk deze omstandigheden te controleren, aangezien elke patiënt zijn/haar eigen klinische (en genetische) kenmerken heeft. Het is ook onmogelijk om experimenten met dergelijk patiëntenmateriaal te repliceren, waardoor het moeilijk is om belangrijke technische aspecten van de toegepaste single-cell techniek te evalueren en te optimaliseren. Doormiddel van de beschreven muiz modellen kunnen we gecontroleerde experimentele omstandigheden creëren, waardoor zowel technische variatie als biologische effecten binnen dit project kunnen worden geëvalueerd. Hierdoor, kunnen we betrouwbare conclusies trekken en inzichten vergaren over hoe deze technologie uiteindelijk toegepast zou kunnen worden in de klinische praktijk.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het voorgestelde aantal dieren is het minimum dat nodig is om het trekken van robuuste conclusies te waarborgen. De experimenten zullen in 6 verschillende ronden plaats vinden, waarbij de resultaten na elke ronde verwerkt worden. Mocht blijken dat na minder dan 6 ronden er statistisch significante effecten tussen subpopulaties van cellen die wel en niet hebben gereageerd op de behandeling waargenomen worden, dan zullen de volgende ronden van experimenten niet worden uitgevoerd om aan het reductie principe te voldoen.

- 4.3 **Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Voor dit onderzoek worden voornamelijk muizen gebruikt met een immuunsysteem met een verminderde werking. Hierdoor is het mogelijk tumorcellen van de mens onder de huid te laten groeien en te onderzoeken. Bij dieren met een volledig werkend immuunsysteem zouden deze cellen aangevallen en afgestoten worden. Muizen zijn verder ook gekozen omdat dit warmbloedige dieren zijn waarin we het tumor micromilieu kunnen bestuderen, hetgeen niet kan bij lagere diersoorten. De tumoren groeien slechts beperkt invasief onder de huid, waardoor de dieren hier zo min mogelijk last van hebben.
- Wij houden al meer dan twintig jaar een uniek panel van hoofd/hals tumoren in stand t.b.v. onderzoek naar klinisch relevante resistentiemechanismen. Deze worden subcutaan geïmplanteerd en bij voldoende grootte doorgezet naar een nieuwe ontvanger (muis). We hebben hier inmiddels zeer ruime ervaring mee opgedaan. In al die tijd is er niet één geval geweest van invasieve groei, waardoor we kunnen zeggen dat invasieve groei in onze modellen uiterst onwaarschijnlijk is.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Om stress te verminderen worden de dieren in groepen gehuisvest. Bij handelingen die leiden tot pijn zullen pijnstillers of verdoving worden toegepast. Tijdens narcose zullen de dieren op warmtematjes geplaatst worden zodat ze niet afkoelen. De tumoren zijn over het algemeen klein, en de tumoren worden uitgenomen bij een grootte ver voordat het dier hier last van kan krijgen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	5 november 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee