

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuwe diagnostische tools en therapieën voor kanker met in vivo click chemie
1.2	Looptijd van het project	1-1-2021-31-12-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, click-chemie, beeldvormingstechnieken, radioimmunotherapie, antilichaam-drug-conjugaten

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

Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

Het ontwikkelen van nieuwe en innovatieve therapie voor kanker is van groot belang om de sterfte aan deze ziekte terug te dringen. Daarbij is het niet alleen nodig nieuwe medicijnen te ontdekken, maar ook om bijwerkingen die optreden bij bestaande medicijnen terug te dringen.

Wij ontwikkelen een technologie waarmee medicijnen -in het lichaam- geactiveerd kunnen worden. Dit geeft de arts controle over het moment waarop een geneesmiddel begint te werken, of stopt met werken. De technologie is moleculair van aard, waarbij een set van chemische reacties de activatie bewerkstelligt.

Met dit principe zijn er verschillende toepassingen mogelijk:

1) Radioimmuno-imaging en -therapie, waarbij een radioactieve stof gebruikt wordt om een tumor goed in beeld te brengen met beeldvormingstechnieken, of om een tumor lokaal te bestralen. Deze methodes zijn het meest succesvol wanneer er een optimale verdeling is van het toegediende geneesmiddel tussen tumorweefsel en gezond weefsel. Immers, wanneer het contrast tussen deze twee plekken zo groot mogelijk is krijgt men de meest heldere beelden (imaging), of kan men rekenen op minder bijwerkingen door bestraling van niet relevante organen (therapie). Met onze technologie hopen we het geneesmiddel na toediening zodanig te kunnen modificeren dat we dit contrast kunnen verbeteren. Voor beeldvormingsdoelinden zal dit leiden tot duidelijkere plaatjes, waardoor het makkelijker wordt een accurate diagnose te stellen. Voor therapie doeleinden zal dit leiden tot minder stralingsblootstelling van organen die geen tumorcellen bevatten, en dus minder bijwerkingen.

2) Op afroep activeerbare complexe medicijnen, waarbij een medicijn in het lichaam 'aan'-gezet kan worden, of waarbij een werkzaam bestanddeel van het medicijn afgesplitst wordt. Deze mogelijkheid zou artsen volledige controle geven over wanneer een stof werkzaam wordt, en er kan gewacht worden totdat het medicijn hoofdzakelijk in de tumor opgehoopt is, terwijl het uit andere organen en bloed verdwenen is. Hiermee kan een hoge specificiteit met minder bijwerkingen bereikt worden.

Om van prototype toepassing naar de vervolgfase in patienten-studies te komen is het van belang de werking van onze technologie te optimaliseren. We zoeken hierbij naar goede reactiviteit, stabiliteit, verdeling over het lichaam, goede compatibiliteit, en natuurlijk effectiviteit. De eerste stappen hierin worden in vitro getest, en alleen de veelbelovende stoffen zullen in muizen worden getest.

De doelstellingen in dit project zijn dan ook:

- 1) In vivo karakterisering van de individuele componenten van de beoogde chemische technologie
- 2) Het onderzoeken van de in vivo effecten van deze componenten tezamen, in toepassingen op het gebied van beeldvorming of therapie van kanker

<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Wetenschappelijk: nieuwe inzichten in het in vivo gebruik van onze chemische technologie. Nieuwe inzichten in de beeldvorming van kanker en therapie.</p> <p>Maatschappelijk: ontwikkeling van effectievere kanker beeldvorming en therapie, met minder bijwerkingen.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen, 3958</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>-Pijn, angst, en/of stress door toediening van de individuele chemische componenten van de technologie. Uit eerdere experimenten is echter gebleken dat veel van de stoffen erg weinig effecten hebben in vivo.</p> <p>-Pijn, angst, en/of stress door herhaaldelijke bloedafname</p> <p>-Het ontwaken uit narcose</p> <p>-Angst, en/of stress door regelmatige monitoring van de tumorgroei.</p> <p>-Ongerief door tumor groei. De dieren worden gevolgd totdat hun tumor de afgesproken maximale grootte behaald, of totdat een van de humane eindpunten bereikt wordt.</p> <p>-Euthanasie</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De verwachte ernst van de welzijnsaantasting is voor 98,5% van de dieren: matig 1,5% van de dieren: ernstig</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>Gedood in het kader van de proef / na de proef, waarna biomateriaal geanalyseerd zal worden.</p>

4 Drie V's

<p>4.1</p> <p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>De verschillende onderdelen van de technologie zullen, alleen en in combinatie, eerst uitgebreid in vitro worden gekarakteriseerd. Alleen veelbelovende componenten en toedieningsprotocolen zullen in dieren worden toegepast. Het doel van de onderzoeken is om het therapeutisch potentieel van de technologie (distributie, toxiciteit, remming van tumorgroei en overleving) te bepalen. Dit kan alleen worden uitgevoerd bij levende dieren en er zijn momenteel geen alternatieve modellen om deze gegevens te verkrijgen zonder het gebruik van dieren.</p>
<p>4.2</p> <p>Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Vóór elk experiment zullen we een literatuuronderzoek uitvoeren om alle informatie te verzamelen die relevant is voor het dierexperiment. Ook zal het potentieel van de individuele verbindingen bestudeerd worden in de eerste delen van het project, zodat alleen de meest veelbelovende stoffen gebruikt zullen worden voor de therapie experimenten. Een biostatisticus zal toezicht houden op de power-calculaties om het minimaal benodigde aantal dieren te bepalen.</p>
<p>4.3</p> <p>Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype(n) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>De experimenten zullen in muizen worden uitgevoerd omdat er geen alternatieven zijn om het therapeutische effect van onze therapie-kandidaten bij 'lagere' diersoorten te bestuderen. De meeste experimentele procedures zullen matig ongerief veroorzaken. Indien nodig worden anesthesie en analgesie toegepast. Tijdens de procedures onder anesthesie worden de dieren op een warmtematras geplaatst om warmteverlies te voorkomen. Om angst te verminderen worden muizen in groepen gehuisvest en niet individueel, met verrijking van de omgeving (beschutting en nestmateriaal in de kooi). De algemene gezondheid van de dieren wordt dagelijks gecontroleerd door de onderzoeker en/of de biotechnici. De experimenten zullen worden uitgevoerd door ervaren onderzoekers.</p>
<p>4.4</p> <p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Bij de experimentele handelingen zal indien nodig anesthesie toegepast worden. Bij tekenen van pijn zal pijnbestrijding gegeven worden. Het dierenwelzijn en tumorgroei worden nauwlettend gemonitord en indien nodig worden de dieren extra verzorgd of uit het experiment gehaald door ze te doden. De muizen zullen sociaal worden gehuisvest en dagelijks worden gecontroleerd.</p>

5 In te vullen door de CCD

29 januari 2021

Publicatie datum

Ja

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen