

## 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het verbeteren van de anti-kanker immuniteit door middel van combinatie therapieën
1.2	Looptijd van het project	1-4-2021-31-3-2026
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, Immunologie, tumor micro-omgeving, combinatietherapie

## 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	<p>Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Het aangevraagde onderzoek richt zich op het begrijpen van de werking van ons afweersysteem tegen kanker met als uiteindelijk doel het opzetten van meer succesvolle therapieën voor patiënten met kanker.</p> <p>Het immuunsysteem (ook wel het afweersysteem genoemd) beschermt het lichaam tegen ziekteverwekkers, maar ook tegen kwaadaardige cellen zoals kankercellen. Het immuunsysteem zoekt naar kankercellen in ons lichaam en verwijderd ze zodat ze niet meer kunnen uitgroeien. Echter, kankercellen kunnen ontsnappen aan de aanval van het immuunsysteem. Het immuunsysteem is dan niet sterk genoeg om de strijd met een kanker te winnen en heeft daarbij hulp nodig. Het sterker maken van het immuunsysteem door middel van immunotherapie kan helpen om deze strijd te winnen.</p> <p>Met ons onderzoek willen we onderzoeken hoe we het immuunsysteem optimaal kunnen inzetten om kankercellen op te ruimen. Ons onderzoek is erop gericht om immuun cellen te activeren maar ook op het wegnemen van alle obstakels die immuun cellen tegenkomen in de buurt van kankercellen.</p> <p>Kanker is een zeer complexe ziekte waarvan we nu weten dat een enkele vorm van therapie vaak niet voldoende is voor volledige genezing. Het combineren van verschillende soorten therapie, zoals radiotherapie gecombineerd met immunotherapie, heeft een betere kans om patiënten te genezen. Naast het beter begrijpen van kankerimmunitet, willen we ons ook richten op het ontwikkelen van nieuwe en het verbeteren van bestaande combinatietherapieën voor optimale vernietiging van kankercellen door het immuunsysteem.</p> <p>In totaal bestaat het project uit vier onderdelen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Activatie van kanker immunitet Doel: activatie van immuun cellen die kankercellen kunnen herkennen en verwijderen</li> <li>2. Wegnemen van remmende factoren aanwezig in de omgeving van kankercellen Doel: het weghalen van specifieke belemmeringen voor het immuunsysteem aanwezig in de buurt van kankercellen</li> <li>3. Bestuderen hoe specifieke moleculen en cellen bijdragen aan kanker immunitet Doel: vaststellen en/of valideren van de rol van specifieke moleculen en cellen bij kankerimmunitet door middel van genetische gemodificeerde muizen</li> <li>4. Immuno-combinatietherapieën Doel: onderzoeken welke therapieën het beste met elkaar kunnen worden gecombineerd voor optimale vernietiging van kankercellen door het immuunsysteem.</li> </ol>
-----	--	--

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Kanker is de meest voorkomende doodsoorzaak in Nederland. Kanker immunotherapie, waarbij het immuunsysteem wordt ingezet om kankercellen te herkennen en te vernietigen, is een veelbelovende strategie om kanker te behandelen. Kanker immunotherapie draagt bij aan een betere kans op genezing en verbeterde kwaliteit van leven voor kankerpatiënten. Het onderzoek in dit project heeft als doel om beter inzicht te krijgen in hoe we kanker immunotherapie optimaal kunnen laten werken en combineren met andere therapieën. Ook zullen deze nieuwe inzichten een betere selectie van patiënten mogelijk maken, wat het aantal onnodige behandelingen met bijbehorende bijwerkingen en de gezondheidszorgkosten vermindert.
- 
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Over het gehele project worden maximaal 19.540 muizen gebruikt.
- 
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Voor het aangevraagde onderzoek zijn muizen met een tumor nodig. Tumorcellen worden geïnjecteerd onder narcose. Voor sommige proeven worden de tumoren behandeld met ablatie, het specifiek kapot maken van tumorweefsel door middel van hitte of juist bevriezing van de tumor. De dieren zijn tijdens de ablatie behandeling onder narcose om de negatieve gevolgen voor het welzijn zo veel mogelijk te beperken. Daarnaast worden voor sommige proeven de muizen bestraald en/of geplaatst in een SPECT/CT of MRI-scanner. Medicatie en/of andere behandelingen die niet toegediend kunnen worden via het voer en/of water zullen geïnjecteerd worden. De tumor injecties, tumorgroei, ablatie behandeling, bijkomen uit narcose, bestraling, de SPECT/CT of MRI-scans en overige injecties zullen het welzijn van het dier negatief beïnvloeden.
- 
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Per onderdeel zullen de volgende dieren licht of matig ongerief ervaren:
- |               | Onderdeel 1 | Onderdeel 2 | Onderdeel 3 | Onderdeel 4 | Totaal       | % van totaal |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Licht         | 236         | 423         | 187         | 684         | 1530         | 7,8 %        |
| Matig         | 4493        | 3804        | 3557        | 6156        | 18010        | 92,2 %       |
| <b>Totaal</b> | <b>4729</b> | <b>4227</b> | <b>3744</b> | <b>6840</b> | <b>19540</b> |              |
- Over het gehele project zullen de muizen licht (7,8%) tot matig (92,2%) ongerief ervaren.
- 
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Na afloop van elk experiment zullen de dieren gedood worden. Dieren gaan niet dood door de proef zelf, maar worden aan het eind actief gedood zodat onderzoek kan worden wat het effect is geweest van de therapie op de tumor, organen en het immuunsysteem.

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Waar mogelijk wordt inzicht verkregen met behulp van experimenten die uitgevoerd worden in het laboratorium zonder gebruik van dieren zoals celkweken. Echter, de complexe interactie tussen kankercellen en het immuunsysteem is vooralsnog onmogelijk volledig na te bootsen in celkweken of door computermodellen. In de omgeving van kankercellen bevinden zich fysiologische omstandigheden, zoals o.a. bindweefsel en groeifactoren, die een belangrijke rol spelen bij kankerimmuniteit. Dit maakt het gebruik van proefdieren noodzakelijk.</p>
4.2	<p><b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Eerdere studies hebben ons ruime ervaring gegeven met diverse in vivo muistumormodellen. Hierdoor kunnen we doelgerichte keuzes maken met betrekking tot type tumormodel en het invullen van de power-analyse voor bepaling van aantal proefdieren nodig per experimentele groep. Daarnaast worden, waar mogelijk, experimenten gecombineerd zodat het aantal (controle) muizen dat gebruikt moet worden, zo laag mogelijk gehouden kan worden.</p>
4.3	<p><b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Een aantal experimentele procedures, zoals o.a. ablatie behandeling en beeldvormingsmethoden, worden uitgevoerd onder narcose in een verwarmde omgeving. Deze verfijning verbetert het dierenwelzijn en de kwaliteit van de experimenten. Wanneer in de loop van het project andere methoden beschikbaar komen om verdere verfijningen te bereiken, streven wij ernaar om deze te implementeren.</p>
4.4	<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- De gezondheid en het welzijn van de proefdieren wordt gecontroleerd door gecertificeerde, getrainde onderzoekers en dagelijks gecontroleerd door ervaren dierverzorgers/biotechnici.</li><li>- Sociale structuren van de dieren zullen zo min mogelijk verstoord worden door randomisatie zo vroeg mogelijk plaats te laten vinden en worden, indien mogelijk, voorkomen.</li><li>- In de meerderheid van de experimenten zullen we de tumorgroei niet door laten lopen tot het humane eindpunt van 2cm<sup>3</sup>. Waar mogelijk zetten we het eindpunt op 1,5cm<sup>3</sup>, hiermee krijgen we eenzelfde wetenschappelijk inzicht, maar verminderen we het ongerief voor de dieren.</li><li>- Tussentijdse evaluaties en ervaringen worden gedeeld binnen onze gehele onderzoeksgroep en met biotechnici.</li></ul>

## 5 In te vullen door de CCD

19 maart 2021

Publicatie datum

Nee

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Nee