

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Kanker bestrijden met metabole therapie
- 1.2 Looptijd van het project 1-5-2020-30-4-2025
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) kanker, leukemie, metabool, bijwerkingen

## 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)

In dit project onderzoeken we de toepassing van metabole therapie. Dit is een vorm van behandelen waarbij de beschikbaarheid van essentiële voedingsstoffen (metabolieten) wordt beperkt. De inzet en optimalisatie van deze vorm van behandeling zou ertoe kunnen leiden dat het gebruik van conventionele chemotherapie kan worden verminderd. Hiermee hopen we meer patiënten te genezen met een mildere therapie.

Het project is opgedeeld in drie delen:

1. Het vermeerderen van leukemie cellen in het lichaam van een muis.
2. Het gebruik van cellen van muizen die een genafwijking hebben die van belang is voor de reactie van (leukemie-)cellen op behandeling.
3. Het testen van nieuw ontwikkelde (combinatie-) therapie.
4. Het fokken van de benodigde immuungecompromiteerde dieren

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

De introductie van chemotherapie is van groot belang geweest voor de behandeling van kanker. Bijvoorbeeld bij de behandeling van kinderen met acute lymfatische leukemie, een vorm van bloedkanker, heeft de ontwikkeling van therapie-schema's die een langdurige behandeling met meerdere soorten chemotherapeutica voorschrijven ertoe geleid dat nu bijna 90% van deze kinderen geneest. Ook voor de behandeling van andere vormen van kanker bij zowel kinderen als volwassenen is chemotherapie van groot belang. Echter, het gebruik van dit soort medicijnen heeft een keerzijde. Patiënten hebben veel last van bijwerkingen. Studies naar volwassenen die op de kinderleeftijd zijn behandeld voor kanker laten zien dat een grote meerderheid van deze mensen nog steeds dagelijks de gevolgen van de behandeling ondervindt. Deze mensen kampen met klachten als onvruchtbaarheid, hartproblemen en groei- en ontwikkelingsstoornissen.

Een vorm van metabole therapie zou het gebruik van chemotherapie, en de bijbehorende bijwerkingen kunnen verminderen. Deze vorm van behandeling grijpt aan op het al lang bekende feit dat de stofwisseling (metabolisme) van tumorcellen anders is dan die van het omliggende weefsel. Tumorcellen gebruiken vaak meer voedingsstoffen, daarom is de verwachting dat het beperken hiervan een groter effect heeft op de tumor dan op het gezonde weefsel. Met metabole therapie beperken we de beschikbaarheid van essentiële voedingsstoffen door deze af te breken voordat ze de tumorcel bereiken, door de inname te beperken (dieet) of door chemische aanpassingen aan deze stoffen te doen waardoor de opname of het gebruik van de natuurlijke variant wordt gehinderd.

In dit project onderzoeken we de mogelijkheid om metabole therapie in te zetten bij diverse vormen van kanker, met een focus op moeilijk te behandelen vormen van kinderkanker. Met onze studies met cellen in het laboratorium onderzoeken wij welke

therapie het meest veelbelovend is. Daarnaast zoeken we naar een combinatie van medicijnen waarmee tumorcellen selectief gevoeliger voor behandeling kunnen worden gemaakt. Voordat we dit soort (combinatie-) therapie bij patiënten kunnen toepassen moeten we eerst in proefdieren testen of de behandeling veilig en succesvol is.

Uiteindelijk willen we met dit project nieuwe behandelingsmethode ontwikkelen waarmee kanker op een effectieve maar mildere manier kan worden bestreden. De resultaten van dit onderzoek zullen niet alleen helpen bij het verbeteren van de behandeling van kinderkanker, maar mogelijk ook vertaald kunnen worden naar behandeling van vormen van kanker die bij volwassenen en ouderen voor komen.

Voor dit project maken we gebruik van muizen. De muis is een veelgebruikt model voor dit soort studies. Het is een van de weinige diersoorten die zowel redelijk nauw verwant is aan de mens als ook genetisch kan worden aangepast. Door muizen met een genetische afwijking te bestuderen, kunnen we de rol van diverse genen in de ontwikkeling van tumoren en de reactie op therapie te onderzoeken. Daarnaast kunnen we gebruik maken van dieren die als gevolg van een genetische verandering geen volledig functionerend immuunsysteem hebben. Daardoor zijn deze dieren niet in staat om menselijke (tumor-) cellen af te stoten, en kunnen we menselijke tumoren laten groeien en behandeling testen. In dit project vragen we toestemming voor het gebruik van 5430 dieren.

Bij de meeste van de voorgestelde experimenten worden tumorcellen ingespoten bij de muizen. De groei en uitzaaiingen van deze tumoren heeft tot gevolg dat aangedane weefsels niet meer goed kunnen functioneren. De muis wordt hierdoor ziek. Bijvoorbeeld kan de bloedaanmaak worden verstoord wanneer leukemie zich ontwikkelt in het beenmerg en uitzaaiingen in de longen kan de ademhaling bemoeilijken. De behandeling met medicijnen kan door werking en bijwerking negatieve gevolgen hebben. Veel medicijnen die tumorgroei remmen, grijpen ook aan op andere delende cellen van bijvoorbeeld huid en slijmvliezen. Dit kan gevolgen hebben voor de voedselinname en verwerking. Daarnaast zullen dieren stress ondervinden van het hanteren. De dieren met een defect aan het immuunsysteem dieren fokken we zelf en maken daarbij gebruik van steriele huisvesting en andere voorzorgsmaatregelen waardoor het risico op infecties waar deze dieren extra gevoelig voor zijn, wordt geminimaliseerd.

Het inspuiten van tumorcellen en de groei van tumoren, gecombineerd met het regelmatig hanteren, toedienen van medicijnen, beoordelen van tumorgroei met beeldvormende technieken en/of bloedafname zorgt voor een matig ongerief voor 4810 muizen. Behandeling van muizen met klassieke vormen van chemotherapie zorgt

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

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

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

mogelijk voor ernstige bijwerkingen waardoor voor 180 dieren ernstig ongerief wordt verwacht. De 200 muizen die gebruikt worden voor het isoleren van weefsels ondergaan licht ongerief.  
De fok van immuungecompromiteerde dieren kan gepaard gaan met ongerief. Door de gebruikte voorzorgsmaatregelen om infecties te voorkomen komt dit in de praktijk bijna niet voor. Als dit sporadisch wel voorkomt is het ongerief voor deze dieren gering.

3.6

Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen worden gedood om de dodelijke afloop van de ziekteontwikkeling voor te zijn of om tumorcellen te isoleren.

## 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.

Veel van ons werk richt zich op in vitro analyses, het onderzoeken van cellen in het laboratorium. Met grote genetische- en medicijnstudies zoeken we naar de ideale combinatietherapie. Hier maken we gebruik van cel-modellen en patiëntencellen. Echter, patiëntencellen zijn schaars en kunnen in veel gevallen niet buiten het lichaam worden vermenigvuldigd. Het gebruik van proefdieren is hier essentieel om voldoende cellen te verkrijgen voor de laboratoriumstudies.

Een van de doelen van onze studies is het onderzoeken van de rol van diverse genen die vaak gemuteerd zijn in tumoren en waarvan we verwachten of weten dat ze een rol spelen bij de reactie op de behandeling. We maken hierbij gebruik van cellijnen die genetisch worden aangepast met behulp van de CRISPR/Cas9 techniek die ons in staat stelt de functie van een gen naar keuze uit te schakelen. Dit stelt ons in staat om de functie van dit gen te onderzoeken. Echter, we hebben ook gezien dat deze cell-modellen zich niet altijd op dezelfde manier gedragen als cellen van patiënten of muismodellen. Door gebruik te maken van muizen met alleen een defect in het gen van interesse, is er de mogelijkheid om de rol van een dergelijk gen nauwkeurig te onderzoeken.

Tenslotte worden de behandelingen eerst uitgebreid getest op laboratorium-modellen en in het laboratorium gekweekte patiëntencellen. Pas als hier voldoende suggestie is voor een succesvolle therapie zullen proefdiereperimenten worden ontworpen.

4.2

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

Door waar mogelijk gebruik te maken van laboratorium-studies minimaliseren we het gebruik van proefdieren. Menselijk tumorcellen die in proefdieren groeien tot bruikbare aantallen kunnen succesvol worden in gevroren en worden gebruikt in meerdere experimenten. Daarnaast combineren we zoveel mogelijk experimenten zodat cellen die uit dieren met een genetische afwijking worden geoogst, zo efficiënt mogelijk worden gebruikt. Daarnaast zullen we voor de medicijnstudies vooraf een berekening

4.3

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

Uitvoeren waarmee we het minimaal aantal dieren bepalen dat nodig is om een betrouwbaar antwoord te krijgen op de gestelde onderzoeksvragen.

Onderzoek met de muis wordt gezien als de gouden standaard. Dit dier heeft een lichaamsbouw die sterk lijkt op dat van de mens, en in de meeste gevallen hebben genen dezelfde of een sterk vergelijkbare functie in mens en muis. Dat stelt ons in staat om de resultaten behaald in muizenstudies te extrapoleren naar de mens. Door de sterke gelijkenis zijn we ook in staat om menselijke cellen te groeien in muizen. Dit geldt ook voor cellen die niet groeien in het laboratorium.

4.4

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

De groei van tumoren kan leiden tot de ontwikkeling van een dodelijk ziekte. Bij de hier voorgestelde experimenten zullen gebruik maken van geavanceerde detectiemethoden (flowcytometrie, IVIS, PET-CT en SPECT-CT) waarmee we de groei en ontwikkeling van de tumoren kunnen volgen. Dit stelt ons in staat om de onderzoeksvragen te beantwoorden op basis van deze metingen en de dieren te euthanaseren voordat de ziekte zich openbaart met ernstige klachten. Daarnaast zullen de dieren nauwkeurig in de gaten gehouden worden en bij tekenen van lijden worden geëuthanaseerd. Bij injectie van tumorcellen in het beenmerg zal pijnbestrijding worden toegepast. Tenslotte zullen bij alle experimenten waarbij gebruik gemaakt wordt van dieren met een defect immuunsysteem, voorzorgsmaatregelen worden getroffen waardoor de kans op een infectie geminimaliseerd wordt.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28-9-2023

Beoordeling  
achteraf