



## Format

### Niet-technische samenvatting 202010004-8

#### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Antistof gemedieerde immuuntherapie van kanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar: 2020-2025
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, afweer systeem, therapie, antistoffen, muis

#### 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 maatschappelijke belang)	Kanker is de voornaamste doodsoorzaak in Nederland. Elk jaar krijgen meer dan 100.000 nieuwe mensen de diagnose kanker te horen en sterven er bijna 45.000 mensen aan deze ziekte. Gelukkig wordt de vroege opsporing en de behandelingen steeds beter, waardoor er elk jaar ook meer mensen overleven nadat ze de diagnose te horen hebben gekregen. Sinds enkele jaren beschikken we over immuuntherapie als nieuwe vorm van behandeling. Hierbij pakken we niet direct de kankercellen aan, maar wordt het eigen afweersysteem gestimuleerd, dat vervolgens de tumor moet opruimen. Immuuntherapie laat veelbelovende resultaten zien en steeds meer patiënten met verschillende tumor typen worden hiermee behandeld. In ons huidige onderzoek richten we ons op verdere verbetering van immuuntherapie op basis van therapeutische antistoffen. Antistoffen zijn lichaamseigen medicijnen die belangrijke remmers van het immuun systeem kunnen blokkeren ('checkpoint blokkade') of sommige afweercellen direct kunnen stimuleren ('engagers'). Ons onderzoek richt zich sinds kort op twee nieuwe medicijnen uit deze twee
--	---

categorieën. Met dit project willen we fundamentele kennis vergaren over hoe deze medicijnen werken. De kennis uit dit proefdieronderzoek zullen wij inzetten ter verbetering van immuuntherapie voor patiënten met kanker.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Wij streven naar verbetering van immuuntherapie van kanker. De nieuwe therapeutische antistoffen waar wij aan werken zijn nog in de ontwikkelfase, maar zouden gebruikt kunnen worden als therapie voor patiënten die niet (meer) reageren op huidige immuuntherapieën. Wij richten ons op fundamentele kennis over deze nieuwe medicijnen en elke combinatie therapie het beste werkt. De wetenschappelijke kennis uit dit project zal bijdragen aan een beter inzicht in de mogelijkheden van het afweersysteem om tumoren op te ruimen. Hieruit kunnen toekomstige vormen van immuuntherapie uit ontstaan.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Maximaal **8470** muizen.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De proefdieren kunnen stress ervaren door de verschillende experimentele handelingen en huidirritatie of pijn als gevolg van de groeiende tumor, de operatiewond of het gebruik van bepaalde vaccins adjuvans. **Ook zullen dieren worden gehouden met verminderde afweer, maar vanwege beschermde omstandigheden verwachten we geen infecties.**
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- In totaal betreft het verwachte ongerief in **45%** van de dieren 'licht' (tumor aanbrengen via injectie, uitwendige meting van tumor met een schuifmaat, therapeutische injecties, bloedafnamen) en **55%** 'matig' (kleine operaties onder anesthesie, meten van de inwendige tumoren door middel van beeldvormende technieken, gebruik van vaccins met bepaalde adjuvans
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Alle dieren worden na afloop van het experiment gedood. Er worden weefsels uitgenomen voor analyse in het laboratorium

## 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.
- We testen de therapeutische antistoffen zoveel mogelijk in weefselkweken om te testen of ze specifiek genoeg zijn en de gewenste eigenschappen laten zien. Maar de relatie van het afweersysteem met het tumormilieu is zeer complex en hebben vaak secundaire reacties die niet na te bootsen zijn in een weefselkweek. Daarom zullen deze proeven gedaan moeten worden in een intact organisme. Bovendien zullen we gebruik maken van een selectie aan genetisch veranderde muizen om exact te begrijpen wat de betrokkenheid is van immuun moleculen en hoe we deze kunnen manipuleren voor een efficiënte therapie.
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo
- Door onze jarenlange ervaring met de gebruikte tumormodellen gebruiken we minimale groepsgrootten in dit proefdieronderzoek. Voor nieuw type proeven verminderen we het aantal dieren zoveel mogelijk door statistische berekeningen uit te voeren. Ons hele project heeft een stapsgewijze

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

opbouw, waarbij alleen de meest succesvolle therapeutische protocollen worden getest in tumormodellen. Door gebruik te maken van herkenbare eiwitten en afweercellen kunnen we de afweer reacties zeer goed meten, zodat minder dieren nodig zijn. We werken internationaal veel samen met andere onderzoeksgroepen binnen dit vakgebied, waardoor er geen onnodige herhaling plaatsvindt. Voor training van nieuwe medewerkers worden surplus dieren gebruikt.

#### 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.

De muis heeft een afweersysteem dat lijkt op dat van mensen. De muismodellen bestaan al en zijn geoptimaliseerd. Daarnaast beschikken we over veel kennis en de juiste instrumenten om de werkingsmechanismen van antistoffen te kunnen bestuderen, ook in deze muismodellen. We maken gebruik van tumor cellen die 'licht' uitstralen en daardoor nauwkeurig meetbaar zijn met beeldvormende technieken, in een vroeg stadium en in alle organen.

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

De experimenten zullen worden uitgevoerd door ervaren, goed getraind en bevoegd personeel. Pijnbestrijding en anesthesie zullen worden toegepast bij handelingen die ongerief kunnen veroorzaken

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

9-11-2023

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging.