



Format

Niet-technische samenvatting 202013796-3

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	<i>Immunotherapie en vaccinatie tegen kanker</i>
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, immunotherapie, vaccin, bio-imaging

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 wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Kanker is een potentieel dodelijke ziekte die zich kan openbaren in veel verschillende vormen. Onze lichaamscellen kunnen door mutaties ongeremd gaan delen tot kwaadaardige woekeringen die kunnen uitzaaien in gezonde organen. Elk celtype kan in principe ontsporen tot een kwaadaardige cel met zijn eigen karakteristieken wat het heel moeilijk maakt om een simpele eenduidige therapie toe te passen. Naast klassieke behandelmethoden als chemotherapie en bestraling heeft de zogenaamde immunotherapie de laatste jaren een sterke opmars gemaakt. Deze therapie blijkt heel succesvol bij bepaalde vormen van kanker zoals huidkanker en longkanker die doorgaans weinig baat hebben bij de klassieke therapieën. Immunotherapie beoogt ons eigen afweersysteem te richten tegen kankercellen met het voordeel dat het heel specifiek is en minder schade aanbrengt aan de gezonde cellen dan de klassieke methoden.
---	---

Echter, veel vormen van kanker zijn in staat om het afweersysteem juist te onderdrukken waardoor tumorcellen aan de afweer ontsnappen en zich ongestoord kunnen vermenigvuldigen en verspreiden in het ons lichaam. Het doel van dit project is het ontwikkelen en optimaliseren van immunotherapieën die het afweersysteem sterk en specifiek activeren en in staat stellen om kankercellen op te ruimen. Voor de ontwikkeling van verbeterde immunotherapieën is fundamenteel onderzoek met betrekking tot de werking van het immuunsysteem in relatie tot kanker onontbeerlijk. Onze focus ligt met name op immunotherapie met specifieke kankervaccins. Zo'n vaccin op maat is gericht tegen unieke kenmerken die alleen voorkomen in de tumorcellen. Hierdoor zal een sterke afweerreactie tegen de kankercellen worden opgewekt en niet tegen gezonde cellen waardoor de bijwerkingen minimaal zullen zijn. In dit project zal ook worden onderzocht of het combineren van verschillende immunotherapieën een klinisch betere afweerreactie tegen kanker teweeg kan brengen.

- | | |
|---|--|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Het beschreven fundamentele onderzoek zal leiden tot betere inzichten in de werking van ons immuunsysteem. Deze nieuwe kennis zal worden gebruikt voor de ontwikkeling, optimalisatie en verbeterde toepassing van immuuntherapie en kankervaccins. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | 16'588 muizen + 840 muizen die worden gebruikt voor het fokken van stammen met maximaal licht ongerief. Totaal aantal dieren: 17'428. |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Dieren die behandeld worden met een kankervaccin kunnen een lichte vorm van stress ervaren. Dit geldt eveneens voor het toedienen van tumorcellen of antilichamen, bloedafname en het meten van tumoren met een schuifmaat. Het injecteren van een vaccin, medicatie of immuuncellen via de staartvene kan door de gevolgen zorgen voor lichte of matige stress en ongemak. <i>In vivo</i> imaging vereist narcose van dieren welke zorgt voor lichte of bij herhaling matige stress en mogelijke duizeligheid/desoriëntatie. |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | In dit project is het maximale ongerief voor de dieren matig. Tijdens de vaccinatie studies zullen de dieren een licht ongerief ervaren (42%). Tijdens profylactische/therapeutische vaccinatie-experimenten en immunotherapie-experimenten hebben de dieren een tumor en zullen ze matig ongerief ervaren (58%). Daarnaast fokken een aantal T cel receptor transgene muizenstammen, die worden gebruikt in dit project, met maximaal licht ongerief (zie bijlage 2). |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Aan het eind van de proef worden de dieren gedood. In sommige gevallen zullen organen en/of tumoren worden geïsoleerd en geanalyseerd 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.

Kanker is een verzamelnaam van meer dan 100 verschillende kwaadaardige aandoeningen. Kanker kan ontstaan door veranderingen in het DNA door onder andere roken, overmatig zonlicht of kankerverwekkende virussen, maar in de veel gevallen is de precieze oorzaak onduidelijk en vereist in veel gevallen therapieën op maat. Immunotherapie is recentelijk een veelbelovende behandeling geworden in de kliniek maar vereist nog veel specifiek onderzoek. De afweercellen van ons immuunsysteem gaan een zeer complexe interactie met tumorcellen aan, die in een reageerbuis of met behulp van een computermodel niet na te bootsen is. Vanwege de complexiteit en grote diversiteit aan tumoren kan deze alleen bestudeerd worden in levende dieren.

4.2 **Vermindering**

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

Het gebruik van zo min mogelijk dieren wordt gegarandeerd door een goede statistische basis en jarenlange ervaring met de muizentumormodellen die we gebruiken. De dosering en kwaliteit van nieuwe kankervaccins zullen eerst in vitro worden getest of gevalideerd voordat ze bij dieren worden gebruikt. Na vaccinatie of immunotherapie worden de dieren op verschillende manieren in detail geanalyseerd op de immunorespons in de verschillende organen, om zo veel mogelijk informatie per dier te verzamelen. Verder zullen we ons recent ontwikkelde reporter muismodel gebruiken om live kinetiek studies uit te voeren. Het gebruik van dit model in onze studies is een goed voorbeeld voor vermindering van het aantal dieren.

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.

Een aantal redenen heeft ons doen besluiten om de muis als proefdiermodel te gebruiken:

- we hebben voor 97% dezelfde genen als een muis; het immuunsysteem komt sterk overeen met dat van de mens
- door de korte generatietijd kunnen we relatief snel de benodigde aantallen dieren verkrijgen voor immunisatie/tumor/imaging experimenten
- er bestaat een arsenaal aan transgene muizen welke een onmisbaar hulpmiddel zijn in het wetenschappelijk onderzoek
- inteelt muizenstammen maken het mogelijk om experimenten met elkaar te vergelijken

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

Het adequaat uitvoeren van proefdierproeven door goed opgeleide onderzoekers voorkomt onnodig langdurige blootstelling aan stress. Indien nodig krijgen dieren anesthesie en analgesie. Om het welzijn van het dier nauwlettend te volgen, worden dagelijkse routinecontroles uitgevoerd. Verschillende humane eindpunten worden gedefinieerd met behulp van een numeriek scoreformulier. Hierdoor kan een dier niet lijden omdat deze meteen uit de studie zal worden verwijderd. Indien nodig wordt er contact opgenomen met de dierenarts voor verder advies en begeleiding. De dieren worden gehuisvest in kooien met verrijking (inclusief nestmateriaal, plastic/kartonnen tunnels, houten blokjes) wat gunstig is voor het fysiologische en psychologische welzijn van de dieren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

9-11-2023

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging.