Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2015271

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Ontwikkeling van combinatie therapie voor solide tumoren, gebaseerd op vaccinatie en immuunmodulatie
1.2	Looptijd van het project	1-12-2015 tot 30-11-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, afweersysteem, T-lymfocyt, vaccinatie, immuuntherapie, muis

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	Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Kanker is de voornaamste doodsoorzaak in Nederland. Elk jaar krijgen meer dan 100.000 nieuwe mensen de diagnose kanker te horen. De behandelingen worden steeds beter en er zijn steeds meer mensen die deze levensbedreigende ziekte overwinnen. De belangrijkste vormen van behandeling zijn chemotherapie, bestraling, chirurgie, hormoon therapie en steeds meer 'targeted' therapie met gerichte medicijnen. Sinds enkele jaren beschikken we ook over immuuntherapie. Bij immuuntherapie wordt het eigen afweersysteem gestimuleerd om kankercellen te doden. Op dit moment krijgen vooral patiënten met pigmentcel kanker een immuuntherapeutische behandeling, maar de verwachting is dat ook voor andere kanker typen zo'n therapie beschikbaar komt. Immuuntherapie laat veelbelovende resultaten zien die bij geen enkele andere behandelvorm van kanker zijn waargenomen. Wij werken al meer dan twintig jaar aan immuuntherapie voor kanker en streven ernaar deze behandeling ook effectief te krijgen voor patiënten met andere kanker typen zoals baarmoederhalskanker, darmkanker en alvleesklierkanker. In ons huidige onderzoek richten we ons op verbetering van kanker vaccins en het aanpakken van afweer-onderdrukkende mechanismen in de tumor. Tijdens dit onderzoek komen we meer te weten van de interactie tussen het afweersysteem en kanker. Deze kennis uit 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?	Dit project betreft een samenwerking van meerdere onderzoeksgroepen die ervaring hebben om basale vindingen naar de klinische praktijk te brengen, zodat wetenschappelijke kennis wordt toegepast in betere therapieën voor kanker patiënten. Ons streven is dus gericht op ontwikkeling van immuuntherapie voor de toekomstige patiënt. Als opbrengst verwachten wij een verbeterd ontwerp en toepassing van kanker vaccins en vooral sterke verbetering van de tumorbehandeling door doordachte combinaties tussen vaccins en immuun-modulerende stoffen. De wetenschappelijke kennis uit dit project zal bijdragen aan een beter inzicht in de mogelijkheden van het afweersysteem om tumoren op te ruimen, waar toekomstige vormen van immuuntherapie uit kunnen ontstaan.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Maximaal 14300 muizen
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De meeste dieren ondergaan injecties met vaccins en andere immuun-actieve stoffen en zullen een onderhuidse tumorgroei krijgen, zij kunnen daardoor lichte kortdurende pijn en stress ondervinden. Deze procedures worden als licht ongerief omschreven. Een klein aantal dieren ondergaat een lichte operatie onder narcose en met pijnbestrijding, een uitgezaaide tumorgroei en een behandeling met chemotherapie. Daardoor kunnen zij matige pijn en stress en desoriëntatie door de narcose ondervinden. Het ongerief van deze handelingen zijn te beschouwen als matig.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	68% van de dieren zullen licht ongerief ervaren en 32% van de dieren zullen matig ongerief ervaren.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden tijdens of na afloop van de proef gedood om de effectiviteit van de behandeling te bepalen in lymfoide organen en tumoren.

[

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 vaccins en adjuvans kunnen ten dele in kweeksystemen getest worden. Zulke kweeksystemen hebben wij op ons laboratorium en worden gebruikt als een eerste selectie van stoffen die de immuun cellen kunnen activeren. Het afweersysteem en therapie-gerichte afweer reacties zijn echter niet in een kweeksysteem na te bootsen, omdat daar vele tientallen celtypen en signaalstoffen bij betrokken zijn, waarvan de interacties en secundaire reacties niet na te bootsen zijn zonder proefdieren. De effectiviteit van tumor opruiming en het mechanisme van de biologische respons kan alleen in een geheel organisme onderzocht worden.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	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 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 dieren niet onnodig gebruikt hoeven te worden. Dit project is een samenwerking tussen een aantal wetenschappelijke groepen. De intensieve uitwisseling tussen deze groepen zorgt ervoor dat er volgens de nieuwste inzichten getest wordt, met een zo klein mogelijk aantal proefdieren.
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.	Tumormodellen in muizen worden wereldwijd gebruikt om behandelingsvormen voor kanker te testen. Hierdoor is er veel kennis voorhanden om een groot aantal parameters te volgen tijdens het proefdieronderzoek. Deze modellen zijn goede voorspellers van werkzaamheid in de mens. De tot nu toe meest succesvolle nieuwe immuuntherapie zijn allemaal voortgekomen uit basaal onderzoek in muizen tumormodellen. Door onze jarenlange ervaring met dit type onderzoek hebben wij een zeer ervaren groep van biotechnici die zeer nauwkeurig en betrouwbaar proefdierwerk uitvoert. Hierdoor vinden handelingen zoals injecties, kleine operaties en tumorplaatsing met zo min mogelijk ongerief plaats. De tumormodellen die we gebruiken zullen we stapsgewijs toepassen, waardoor de meeste proefdieren een tumorgroei onder de huid ondergaan met licht ongerief en een kleiner deel van de dieren een matig ongerief ondergaat door uitgezaaide tumorgroei.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve	Bij kleine operatieve ingrepen zal anesthesie en tijdelijke pijnbestrijding worden toegepast. Het welzijn van de dieren zal dagelijks gecontroleerd worden en zullen dieren met te grote tumoren of afwijkende tumorgroei uit het proefdieronderzoek worden genomen en gedood om verder ongerief te voorkomen, evenals dieren met andere gezondheidsproblemen zoals

[

(schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	bijvoorbeeld ademhalingsproblemen of ernstig gewichtsverlies. Dieren zullen worden gedood door middel van een methode met minst mogelijk ongerief.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	21 januari 2016
Beoordeling achteraf	