

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|--|
| 1.1 | Titel van het project | Ontwikkeling van reactieve nanomedicijnen voor effectieve kankertherapie met minder bijwerkingen |
| 1.2 | Looptijd van het project | 1-5-2016 - 1-5-2021 |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | Kanker, chemotherapie, reactieve nanomedicijnen, klaringsmiddelen, therapeutische index |

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)	Behandeling van kanker met chemotherapie gaat vaak gepaard met ernstige bijwerking, doordat de medicijnen zich over het gehele lichaam kunnen verspreiden. Hierdoor worden niet alleen tumorcellen aangetast, maar ook gezonde cellen. Als oplossing voor dit probleem kan chemotherapie verpakt worden in nanodragers; medicijnafgiftesystemen die door hun grootte vooral uit de relatief lekke tumorbloedvaten zullen ontsnappen. Op deze manier hopen de medicijnen zich specifiek in de tumor op. Deze medicijnafgiftesystemen zijn vaak echter lange tijd in de bloedbaan aanwezig, waardoor er na verloop van tijd toch afgifte van chemotherapeutische middelen in overige delen van het lichaam is. Dit kan weer voor een ander soort bijwerkingen zorgen, zoals ontstekingen aan handen en voeten en irritaties in de mond. Deze bijwerkingen zijn een belangrijke beperkende factor voor de frequentie en dosis van chemotherapie. Het doel van dit project is om er voor te zorgen dat effectieve kankertherapie met chemotherapeutische nanomedicijnen gegeven kan worden met minder bijwerkingen. Hiertoe ontwikkelen we nanomedicijnen, die na maximale ophoping in het kankergezwel verwijderd kunnen worden uit de bloedbaan door middel van een klaringsmiddel. Dit is een groot deeltje dat aan het nanomedicijn kan binden en deze weg kan vangen uit de bloedbaan. De verdeling van de nanomedicijnen en klaringsmiddelen over het lichaam en klaring uit de bloedbaan worden onderzocht en daarnaast worden de therapeutische effectiviteit en veiligheid bepaald.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijk: nieuwe inzichten in de werking van reactieve nanomedicijnen. Maatschappelijk: ontwikkeling van effectieve chemotherapie met minder bijwerkingen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen. Het geschatte benodigd aantal is 496.

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	- Pijn/angst/stress door toediening van nanomedicijnen en klaringsmiddelen en herhaaldelijke bloedafnames - Angst/stress door regelmatige monitoring van de tumorgroei. Voor de combinatie van deze handelingen wordt matig ongerief verwacht. - Matig ongerief door een mogelijk toxisch effect van de nanomedicijnen. - Matige pijn door het opwekken en groei van de tumoren. Het gebruikte tumormodel kan metastaseren. Doordat er humane eindpunten toegepast worden, wordt voorkomen dat er sprake is van een dodelijke voortschrijdende ziekte met langdurige matige vorm van pijn, waardoor er geen overschrijding van matig ongerief zal zijn.- De dieren worden uiteindelijk onder adequate anesthesie geëuthanaseerd, wat ook pijn/angst/stress kan opleveren.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst van de welzijnsaantasting is 'matig' voor alle dieren.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Gedood in het kader van de proef / na de proef, waarna de tumor, het bloed en organen/weefsels geanalyseerd worden.

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.	De stabiliteit en reactiviteit van de nanomedicijnen en klaringsmiddelen wordt eerst in oplosmiddel en serum onderzocht, waarna alleen de geschikte moleculen geselecteerd worden. Daarna is het belangrijk om te bepalen hoe de verschillende componenten, het nanomedicijn en het klaringsmiddel, zich in het bloed (bloedkinetiek) en over het lichaam (biodistributie) verspreiden. De verdeling over het lichaam en ophoping in de tumor is een complex proces dat afhankelijk is van de fysiologie en het tumor micromilieu. Dit kan niet nagebootst worden in het laboratorium of met computer simulaties. Hiervoor komt dus alleen een diermodel in aanmerking.
-----	---	---

4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	- Vooraf worden de nanomedicijnen en klaringsmiddelen uitgebreid getest, waarna alleen geschikte systemen geselecteerd worden voor dierexperimenten. - In de dierexperimenten wordt gebruik gemaakt van een gefaseerde proefopzet, waarbij alleen de veelbelovende nanomedicijnen en klaringsmiddelen geselecteerd worden voor vervollexperimenten.- Er worden goede statistische analyses uitgevoerd om het aantal benodigde proefdieren te berekenen. Hierdoor wordt voorkomen dat te veel of te weinig (onbetrouwbare resultaten) proefdieren gebruikt worden.
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.	Er worden muizen gebruikt, omdat de effectiviteit van een breed scala aan nanomedicijnen is getest in verschillende muismodellen van kanker. Deze tumormodellen kunnen op een gecontroleerde manier gegroeid worden. Veel van deze tumormodellen zijn ook klinisch relevant. Van het gekozen tumormodel is aangetoond dat de maximale ophoping van het nanomedicijn in de tumor eerder bereikt wordt dan de maximale ophoping in overige delen van het lichaam. Dit is dus een zeer geschikt tumormodel voor dit project, omdat na maximale ophoping in de tumor de resterende nanomedicijnen uit de bloedbaan weggevangen kunnen worden door middel van een klaringsmiddel. Daarnaast is dit tumormodel een relevant borstkankermodel.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Bij de experimentele handelingen zal adequate anesthesie toegepast worden. Bij tekenen van pijn zal adequate pijnbestrijding gegeven worden. Het dierenwelzijn en tumorgroei worden nauwlettend gemonitord en indien nodig wordt adequate actie ondernomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	27 mei 2016
Beoordeling achteraf	Nee

Andere opmerkingen De vergunning loopt van 24 mei 2016 tot en met 1 mei 2021