



Niet-technische samenvatting 2016576

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Angiostatische combinatietherapieën voor de behandeling van kanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Vaccinatie, tumor, kanker, tumorbloedvaten, therapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	Een tumor heeft zuurstof en voedingsstoffen nodig om te kunnen groeien. Deze worden naar de tumor aangevoerd via bloedvaten. Om verder te kunnen groeien zal een tumor dus de groei van bloedvaten moeten stimuleren. Dit proces heet angiogenese. Tumorbloedvaten verschillen van de overige gezonde bloedvaten in ons lichaam doordat ze unieke eiwitten bevatten. Tegen deze unieke eiwitten (targets) in de tumorbloedvaten willen we een behandeling ontwikkelen om het immunologische afweersysteem aan te zetten om de tumorbloedvaten aan te vallen. Op deze manier kan het lichaam dus specifiek de bloedvaten in de tumor kapot maken en opruimen. Dit heet anti-angiogenese of angiostasis. Dit leidt tot stagnatie van de tumorgroei of zelfs regressie. We hebben deze strategie al succesvol toegepast in proefdiermodellen en laten zien dat de tumorgroei geremd kan worden. Een speerpunt van ons laboratorium is het zoeken naar optimale targets in de tumorbloedvaten. Tegen deze nieuwe targets gaan we ook antilichamen voor diagnostiek maken.
---	---

De nieuw ontwikkelde behandeling gaan we ook testen in combinatie met andere behandelingsstrategieën, zoals optimale combinaties van targeted therapies, chemotherapie en immunotherapie strategieën. Recentelijk hebben we nieuwe targets in de tumorbloedvaten gevonden. Met deze nieuwe targets gaan we de volgende onderzoekslijnen uitvoeren waarvoor proefdieren noodzakelijk zijn:

1. Tegen de nieuwe targets gaan we een afweersysteem (immuunsysteem) activerende behandeling ontwikkelen (vaccinatie, inenting). Wanneer de behandeling in staat is om het afweersysteem te activeren, zal gekeken worden of de behandeling veilig is en of deze de tumorgroei kan remmen. Met behulp van de afweer activerende behandeling worden tevens monoklonale antilichamen tegen onze nieuwe targets gemaakt. Daarna wordt de bruikbaarheid van de ontwikkelde monoklonale antilichamen voor de therapie van kanker getest. In samenwerking met anderen worden ook nanobodies (kleine antilichaam molekulen, die gemaakt worden lama's) gemaakt, welke tevens worden getest op tumorgroei.
2. Er zal een optimale combinatie van targeted therapy (gerichte geneesmiddelen) worden getest in tumordragende muizen.
3. De vaccins, antilichamen/nanobodies worden ook getest in combinatie met (i) chemotherapie, (ii) targeted therapy of (iii) checkpointinhibitors.
4. De nieuwe antilichamen/nanobodies worden getest op de bruikbaarheid voor beeldvormingstechnieken van de tumorbloedvaten ('imaging'). Op deze manier kan een bijdrage worden geleverd voor de verbetering van de diagnostiek van kanker.

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

Wetenschappelijk belang:

Het ontwikkelen van nieuwe afweer activerende behandelingen (vaccinaties) en monoklonale antilichamen en het testen daarvan in muismodellen zal leiden tot een verbeterd inzicht in hoe de tumorbloedvaten een target kunnen zijn in de behandeling van kanker. Ook zal het ontwikkelen van nieuwe monoklonale antilichamen gericht tegen de tumorbloedvaten leiden tot verbeterde diagnostiek van kanker. Daarnaast zal het voorgestelde onderzoek inzicht verschaffen in de biologie van (tumor)endotheelcellen (de cellen die de vaatwand bekleden) en het proces van angiogenese (bloedvat nieuwvorming) in tumoren.

Maatschappelijk belang:

Het voorgestelde project zal leiden tot de ontwikkeling van verbeterde anti-kanker therapie met verminderde bijwerkingen. Dit is de belangrijkste missie van dit onderzoeksvoorstel omdat de huidige mogelijkheden voor de therapie van kanker, zeker in geval van uitgezaaide kanker, nog zeer beperkt zijn. Daarnaast zal beperking van bijwerkingen ten gunste komen aan de kwaliteit van leven van de kankerpatiënt. Het voorgestelde project zal ook leiden tot de ontwikkeling van een verbeterde diagnostiek voor kanker, waardoor patiënten gerichter behandeld kunnen worden. Uiteindelijk zal dit onderzoek leiden tot de ontwikkeling van een nieuwe afweer activerende behandeling en (therapeutische en diagnostische) antilichamen voor de verbetering van de behandeling en diagnostiek van kankerpatiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Volwassen muizen aantal:

Onderdeel 1: 7840
Onderdeel 2: 564
Onderdeel 3: 1980
Onderdeel 4: 480

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Matig ongerief kan optreden als gevolg van de afweer activerende behandeling, dit kan enkele minuten tot dagen duren. De proefdieren zullen matig ongerief ervaren als gevolg van operaties en bloedafnames en licht ongerief als gevolg van injecties, scheren en tumorgroei meting. In de meeste dieren zullen tumoren worden geïnduceerd en het ongerief als gevolg van de tumorgroei wordt geschat op licht. Ook voor de groep, die behandeld zal worden met chemotherapie wordt het ongerief als matig ingeschat.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	24% van het aantal dieren ondervindt matig ongerief en 76% van de dieren ondervindt licht ongerief. Zie bijgevoegde tabel.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Muizen zullen volgens Europese regelgeving worden gedood en de tumoren, organen en organen zullen worden uitgenomen voor analyse. Ook zal er bloed worden afgenomen voor analyse.

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.	Voor al deze proeven is een intact organisme nodig. De reactie van het afweersysteem en hoe de afweer activerende behandeling de tumorgroei en tumorbloedvatvorming beïnvloedt is zo complex dat het alleen in een diermodel kan worden bestudeerd. Datzelfde geldt daarmee voor de combinatie van deze afweer activerende behandeling met andere behandelingsvormen. Voor het ontwikkelen van beeldvormingstechnieken (imaging) is een volledig organisme nodig dat voldoende lijkt op de mens. Muizen worden daarvoor wereldwijd als voldoende geschikt geacht, en kunnen dus niet vervangen worden door eenvoudigere organismen. Niettemin wordt de geschiktheid van de geneesmiddelen pas in muizen getest na een uitgebreide validatie van de targets in <i>in vitro</i> bioassays (proeven met cellijnen). Uitsluitend de geneesmiddelen tegen de meest interessante targets worden in proefdieren getest.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We zullen de ontwikkelde monoklonale antilichamen eerst <i>in vitro</i> testen op endotheelcellen en uitgebreid valideren in <i>in vitro</i> bioassays voordat we verder zullen gaan met de proeven in muizen. Een sluitende statistische analyse zal ook leiden tot vermindering van proefdieren. Op enkele plaatsen in de projecten zitten go/no-go beslismomenten, waarmee het aantal dieren efficiënt kan worden verminderd. Wereldwijd wordt de muis gebruikt voor kankeronderzoek, en vaak ook dezelfde modellen. Dit heeft als voordeel dat proeven kunnen onderling vergeleken worden en dat deze ervaring (met bijvoorbeeld doseringen) kan leiden tot vermindering.
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 noodzakelijke dierproeven zullen uitsluitend uitgevoerd worden in de muis. Er is gekozen voor de muis, omdat dit wereldwijd een goed gevalideerd en erkend proefdiermodel voor kankeronderzoek is gebleken. Dat wereldwijd de muis gebruikt wordt voor dit onderzoek, en vaak ook dezelfde modellen, heeft een ander groot voordeel: proeven kunnen onderling vergeleken worden. Tevens kan deze ervaring (met bijvoorbeeld doseringen) weer leiden tot vermindering van proefdiergebruik. Een ander groot voordeel van de muis is dat er voldoende muisspecifieke reagentia (bijv. antilichamen) beschikbaar zijn om sluitend onderzoek te kunnen

doen.

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

De afweer activerende behandeling (vaccinatie / inenting) en het inspuiten van tumorcellen zijn onderhuidse injecties. Dit is licht ongerief. De behandeling met antilichamen en chemotherapie zal via injecties in de buikholte plaatsvinden. Dit is matig ongerief. Tijdens de experimenten zullen de muizen dagelijks worden gecontroleerd op welzijn. Om het ongerief zoveel mogelijk te beperken zullen de humane eindpunten van de Code of practice voor dierproeven in het kankeronderzoek worden gehanteerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17-08-2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee