



Niet-technische samenvatting 2016544

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Gerichte aflevering van geneesmiddelen in kanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Nanomedicijnen, farmacokinetiek, cytostatica, diagnostica,

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☒ 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)	Kankermedicijnen maken niet alleen tumorcellen dood maar richten vaak ook veel schade aan in andere weefsels. Dit geldt niet alleen voor cytostatica maar ook voor nieuwere geneesmiddelen die aangrijpen op de groei van tumoren. De bijwerkingen zijn vaak zo ernstig dat deze stoffen niet verder tot geneesmiddel ontwikkeld worden. In dit project werken we aan nanomedicijnen die we gericht kunnen sturen naar tumoren . De nanomedicijnen vermijden normale weefsels en hopen zich juist op in tumoren. Dat verbetert de werking van de medicijnen en vermindert de bijwerkingen. De afgiftesnelheid van het geneesmiddel vanuit het nanomedicijn en de opname in tumorcellen bepalen ook hoe goed het geneesmiddel werkt. In dit project onderzoeken we welke nieuwe nanomedicijnen geschikt zijn voor het gericht afleveren van antikanker geneesmiddelen in tumoren. Daarbij maken we gebruik van verschillende type nanodeeltjes, omdat de eigenschappen van het deeltje moeten worden afgestemd op die van het geneesmiddel en op het type kanker waarvoor het geneesmiddel bedoeld is. De doelstelling van dit project is om aan te tonen dat het nanomedicijn in de tumor ophoopt en andere weefsels (met name de weefsels waar ongewenste effecten verwacht worden) vermijdt. Als dit zo is kan er namelijk een veiliger doseringsschema ontworpen worden. Een tweede doelstelling van dit project is om vast te stellen hoe snel het nanomedicijn het medicijn afgeeft, en wat voor invloed dat heeft op de werkzaamheid van het nanomedicijn.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De experimenten in dit project geven uitsluitsel of de geteste nanomedicijnen in staat zijn om in tumoren te accumuleren. Zo'n gerichte tumordistributie is met name gunstig als organen vermeden worden waarin het geneesmiddel schade kan aanrichten. Dit project zal inzicht geven welke parameters een rol spelen in de farmacokinetiek van nieuw ontwikkelde nanomedicijnen, zoals verblijftijd in de circulatie, weefseldistributie van het nanodeeltje en de vrijgifte van het ingesloten geneesmiddel na ophoping in de tumor. Deze parameters dragen uiteindelijk bij aan de effectiviteit van het nanomedicijn in het doden van tumorcellen. De nieuwe nanomedicijnen met goede effectiviteit en een veiliger profiel in proefdiermodellen kunnen uiteindelijk bijdragen aan de ontwikkeling van betere medicijnen voor de behandeling van kanker.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	De experimenten zullen in muizen uitgevoerd worden. Het maximum aantal benodigde dieren is 7480, over een periode van 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Licht ongerief als gevolg van toedienen van nanomedicijnen en het verrichten van metingen. Muizen waarbij kanker wordt opgewekt zullen hiervan alleen licht ongerief ondervinden omdat de dieren gedood worden voordat de kanker problemen zal opleveren. De nanomedicijnen in dit onderzoek bevatten cytostatica. Door de gerichte tumordistributie zullen deze formuleringen alleen licht ongerief veroorzaken. Dieren uit de controlegroep die alleen cytostatica toegediend krijgen kunnen matig ongerief ervaren.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	84% licht, 16% matig
3.6	Wat is de bestemming	De muizen worden gedood en hun bloed, organen en de tumor worden geanalyseerd.

van de dieren na afloop?

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.

Voorafgaand aan de voorgestelde experimenten testen we de nanomedicijnen in proefdiervrije systemen, om te kijken of de formuleringen stabiel en effectief zijn. Stabiliteit van de nanomedicijnen wordt getest door ze in contact te brengen met normale cellen en bloedcomponenten zoals plasma en plasmaeiwitten. De effectiviteit en interactie met doelwitcellen wordt getest door ze in contact te brengen met gekweekte tumorcellen. De voorgestelde dierproeven m.b.t. de weefselverdeling en opname in tumoren kan echter alleen onderzocht worden in een levend dier. Alternatieve methodes om dit betrouwbaar te voorspellen, zijn tot op heden nog niet beschikbaar.

4.2 **Vermindering**

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

De opzet van onze studies is gefaseerd. Daarbij onderzoeken we de nanomedicijnen eerst in muizen zonder kanker, zodat alleen veelbelovende nanomedicijnen getest worden in muizen waarin kanker opgewekt is.

Vervolgens doen we een uitgebreider experiment in muizen waarin kanker is opgewekt. Deze dieren krijgen een eenmalige dosering van het nanomedicijn. Tot slot stellen we op basis van de gegevens uit de 2e fase van het onderzoek een doseringsschema op voor een langdurigere behandeling bij een kleiner aantal groepen dieren. In deze laatste fase wordt vooral gekeken naar de effectiviteit van het nanomedicijn in de behandeling tegen kanker, en hun veiligheid ten opzichte van normale weefsels. De dosering en doseringsfrequentie van het nanomedicijn leiden we af uit het tweede deel van het onderzoek en daarom kunnen we in deze fase met minder behandelgroepen toe.

Voor dit onderzoek werken twee onderzoeksgroepen samen, zodat we van de expertise van beide afdelingen gebruik kunnen maken. Hierdoor kunnen we de nanomedicijnen uitgebreider testen op hun geschiktheid voor het gericht afleveren van geneesmiddelen naar tumoren.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de

We kiezen voor muizen vanwege de uitgebreide kennis over en expertise met dit dier. Er is een groot aantal kankermodellen beschikbaar voor muizen. In deze onderzoeksofzet varieert de kankerontwikkeling en -groei niet veel tussen de muizen onderling, wat betekent dat de groepsgrootte beperkt kan zijn.

[

doelstellingen van het project.

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

Om stress tegen te gaan, worden de muizen in groepen gehuisvest en krijgen ze nestmateriaal om zich zo goed mogelijk thuis te laten voelen. Ze worden met grote regelmaat geobserveerd, zodat pijn en ongerief in een vroeg stadium worden opgemerkt. Mocht er pijn optreden dan worden ze uit de studie gehaald.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

30 augustus 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee