1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Preklinische ontwikkeling van innovatieve adoptieve celtherapie tegen kanker met Natural Killer cellen
1.2	Looptijd van het project	1-9-2016 - 31-8-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Immuunceltherapie, Natural Killer cellen, Kanker, Translationeel onderzoek, Combinatietherapieën

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

[X] Fundamenteel onderzoek
[X] 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)	Bij immuuntherapie voor de behandeling van kankerpatiënten wordt het menselijk afweersysteem ingezet in de aanval tegen tumorcellen. De huidige immuuntherapieën zijn nog niet optimaal en bij te veel patiënten komt de ziekte weer terug. In dit project willen we natural killer cellen gebruiken in combinatie met andere behandelingen, om een nieuwe, krachtiger aanpak tegen kanker te ontwikkelen. Natural killer cellen zijn afweercellen die zich van nature tegen kankercellen richten, en daardoor veelbelovend zijn om in te zetten als aanvullende therapie. De natural killer cellen die wij willen inzetten zijn gekweekt vanuit bloedvormende stamcellen en hebben een hoge cytotoxische werking tegen kankercellen. Het onderzoek is deels fundamenteel om meer inzicht krijgen in onderliggende werkingsmechanismen en deels gericht op het ontwikkelen van nieuwe/betere immuuntherapieën. De doelstelling van ons onderzoek is inzicht krijgen in de werking en effectiviteit van gekweekte natural killer cellen tegen verschillende soorten kankers zoals bloedkanker en eierstokkanker in proefdieren.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Kanker is een aandoening die wordt gekenmerkt door de onbeheerste groei van abnormale cellen door aanhoudende celdeling en is de meest voorkomende doodsoorzaak in Nederland evenals in andere landen. Een veelbelovende aanvullende therapie tegen kanker is immuuntherapie. Het wetenschappelijke en maatschappelijke belang van onderzoek naar betere en doelgerichte immuuntherapie tegen kanker draagt bij aan verbeterde overleving en mogelijk genezing met behoud van kwaliteit van leven.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek zullen in totaal maximaal 4750 muizen worden gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De negatieve effecten op het welzijn van de dieren in dit project zijn ongerief veroorzaakt door tumorgroei, alsook ongerief naar aanleiding van injecties en verdoving.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De ongeriefscore van de dieren in dit project wordt geschat op matig (60%) of ernstig (40%).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood aan het einde van het experiment zodat weefsel en bloed geanalyseerd kan 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.	Voordat we besluiten over te gaan tot proefdierstudies, wordt eerst uitgebreid onderzoek in het laboratorium (in vitro) verricht. Pas als de resultaten van dit onderzoek veelbelovend zijn, zal definitief bewijs gezocht worden in proefdierstudies. Dit is een voorwaarde om klinische studies bij patiënten uit te kunnen voeren. Het afweersysteem is een complex netwerk van dynamische, veranderlijke en zich verplaatsende cellen en andere factoren. Het is vooralsnog onmogelijk dit volledig na te bootsen in het laboratorium, in "lagere" diersoorten, of computermodellen. Het onderzoeken van humane afweercellen in muizen met een verminderde afweer wordt gezien als meest vergelijkbaar met de situatie in de mens.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De experimenten worden opgesteld met het minimale aantal dieren om de vraagstelling goed en betrouwbaar te beantwoorden. Ten eerste zal er uitgebreid onderzoek worden uitgevoerd in het laboratorium (in vitro) om te selecteren welke celproducten en strategieën veelbelovend zijn, en alleen deze zullen in proefdieren getest worden om het aantal dierproeven zo laag mogelijk te houden. Ook zal data uit dierproeven worden gebruikt om te beslissen of het product / de strategie verder getest dient te worden in verdere dierproeven. Verder wordt de groepsgrootte van de experimenten bepaald door de statistische power-analyse waarbij met een zo laag mogelijk aantal muizen statistische significantie bereikt kan worden. Goede statistische onderbouwing en ervaring zullen zorgen voor de uitvoering van de juiste onderzoeksstudies met een zo gering mogelijk 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.	De noodzakelijke dierproeven zullen uitgevoerd worden in muizen met verminderd afweersysteem, die geïnjecteerde menselijke afweercellen niet zullen afstoten. Hierdoor creëren we een muis met menselijke afweercellen, waardoor we goed de reactie van deze menselijke afweercellen tegen menselijke kankercellen kunnen bestuderen. Dit maakt onze modellen goed vertaalbaar naar patiënten.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Dieren zullen waar mogelijk samen gehuisvest worden. Het welzijn van de proefdieren wordt frequent gecontroleerd en waar noodzakelijk en mogelijk is worden pijnbestrijding en adequate verdoving toegepast. Als uit gedragsveranderingen blijkt er dat een dier veel pijn of stress heeft ten gevolge van de behandelingen dan wordt het (vroegtijdig) gedood volgens humane eindpunten.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 september 2016
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee