

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Ontwikkeling van nieuwe constructen voor kanker imaging en therapie met in vivo click chemie
1.2	Looptijd van het project	14-11-2016 - 30-11-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, antlichamen, imaging, therapy, antilichaam-drug conjugaten

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)	Voor het opsporen en behandelen van kanker worden vandaag de dag o.a. antilichamen gebruikt die aan kankercellen binden. Door een radionuclide te bevestigen aan een antilichaam, kunnen na injectie van het radioactief antilichaam kankercellen worden opgespoord en/of gedood. In plaats daarvan kan er ook een medicijn vastgemaakt worden aan een antilichaam en op die manier afgeleverd worden bij de kankercellen. Deze antilichamen hopen echter niet alleen op bij de tumor maar ook elders in het lichaam, of slagen er soms in niet in de medicijnen binnenin de tumor cellen af te leveren. Dit project heeft als doel de antilichaamafgifte van contrastmiddelen en medicijnen bij de tumor te verbeteren d.m.v. een selectieve chemische reactie in vivo tussen chemisch gemodificeerde en tumor-gebonden antilichamen en een molecuul, welke in een tweede stap wordt toegediend. Het is de verwachting dat de reactie ervoor zorgt dat de beeldvorming en therapie lokaal op de kanker wordt aangezet wat leidt tot selectievere en betere behandelingen. Om te gaan naar prototype toepassingen welke kunnen voorbereiden op de vervolgfase in de kliniek heeft dit project als doel nieuwe tumor-zoekende en chemisch gemodificeerde antilichamen en de bijhorende moleculen te ontwikkelen met verbeterde in vivo stabiliteit/reactiviteit en farmacokinetiek.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Verbetering van detectie en behandeling van tumoren, met name solide tumoren. In deze tumoren is nog veel winst te halen is omdat veel bestaande therapieën niet effectief genoeg zijn. Daarnaast verwachten we een significante reductie van de bijwerkingen van chemotherapie te bereiken omdat de chemotherapie selectief bij de kanker wordt afgeleverd en in veel mindere mate bij gezond weefsel.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	3425 muizen

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	- Pijn/angst/stress door injecties (matig ongerief) - Pijn/angst/stress door herhaaldelijke bloedafnames (matig ongerief) - Angst/stress door regelmatige monitoring van de tumorgroei (licht ongerief) - Ongerief door tumor groei (matig ongerief) - Ongerief door toxiciteit van de therapie (matig ongerief) - Ongerief door anesthesie (matig ongerief)
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht ongerief: 1%, matig ongerief: 94%, ernstig ongerief: 5%
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 verdeling over het lichaam en ophoping in en reactie op 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, omdat deze technologie nog niet is goedgekeurd voor gebruik in mensen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In de dierexperimenten wordt gebruik gemaakt van een gefaseerde proefopzet, waarbij alleen de veelbelovende componenten geselecteerd worden voor vervolgexperimenten. Ook zal waar mogelijk gewerkt worden met 2 verschillende radio-isotopen in 1 experiment om zoveel mogelijk informatie uit dat experiment te halen. Er zullen goede statistische analyses worden uitgevoerd om het aantal benodigde proefdieren te berekenen.

4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermode(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Er worden muizen gebruikt, omdat de effectiviteit van een breed scala aan antilichaam medicijnen is getest in verschillende muismodellen van kanker. Deze tumormodellen kunnen op een gecontroleerde manier gegroeid worden. De tumoren zullen weinig ongerief geven voor de dieren, en maken tegelijkertijd de studie mogelijk.
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 handelingen zal bij tekenen van pijn anesthesie toegepast worden. De dieren zullen uit het experiment worden gehaald en geëuthaniseerd wanneer ze een humaan eindpunt bereiken. De handelingen hebben een ongeriefscore van licht of matig. Wanneer het gebruik van anesthesie meer ongerief zou geven dan de handeling zelf, zal geen anesthesie worden toegepast. Gedurende imaging procedures zullen de dieren worden geplaatst op een warm matras om hun temperatuur stabiel te houden. De muizen zullen worden gehuisvest in groepen en de muizen zullen dagelijks worden gecontroleerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	10-01-2017
Beoordeling achteraf	Nee
Opmerkingen	De beschikking is afgegeven van 12-12-2016 tot 30-11-2020