



Niet-technische samenvatting 20173367

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Trojaanse paarden in de strijd tegen kanker: gebruik van niet pathogene clostridia als veilige en specifieke vectoren in kankerbehandeling
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Clostridium, tumor, beeldvorming, 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)	Traditionele kankerbehandelingen zijn redelijk effectief: ongeveer 50% van mensen met kanker wordt genezen. Toch schieten de klassieke behandelingen als chirurgie, radio- of chemotherapie vaak tekort. Dit komt onder andere omdat in veel tumoren weinig of geen zuurstof voorhanden is (anoxie/necrose). Daardoor werkt therapie minder goed en wordt de kans op uitzaaiingen vergroot. Necrose komt nergens anders in het lichaam voor, enkel in tumoren. Het is een zogenaamd negatieve prognostische factor: de overleving voor kankerpatiënten is slechter indien een tumor meer necrose bevat. Momenteel bestaan er nog geen therapieën die zich hierop richten. Daar willen we verandering in brengen: we hebben een uniek, selectief systeem ontwikkeld om een chemotherapeutikum of immuuntherapeutikum in hoge concentratie specifiek in de tumor te brengen door gebruik te maken
---	---

van goedaardige bacteriën die enkel gedijen in necrotische gebieden. Bij deze nieuwe behandeling worden sporen van de bacterie in het lichaam toegediend. De sporen worden alleen maar actief in het zuurstofarme tumordeel en alleen daar zal het gen dat we in de bacterie brengen werkzaam zijn. Doordat het anti-kanker medicijn enkel wordt geproduceerd in de tumor zelf (op geen enkele andere plaats in het lichaam kan de bacterie overleven), zijn er weinig bijwerkingen te verwachten. De bacteriën (niet-pathogene clostridia bacterien) werken als Trojaanse paarden, die zodanig ontworpen zijn dat ze ingezet kunnen worden als specifieke en effectieve kankerbehandeling.

Deze nieuwe therapie is breed inzetbaar: alle tumoren waarbij necrose voorkomt (en dat geldt voor de meeste types van kanker) komen in aanmerking. Heel veel patiënten kunnen wellicht profiteren van deze nieuwe aanpak, onafhankelijk van het type tumor en de plaats waar die tumor zich bevindt. Bovendien verwachten we dat in de toekomst ook combinaties met de klassieke behandelingen zoals radiotherapie mogelijk zijn: we verwachten dat deze therapie bij voorkeur die cellen doodt die de meeste weerstand bieden tegen radiotherapie.

Doelstelling:

In de huidige aanvraag beogen we de noodzakelijke *in vivo* evaluaties uit te voeren en op die manier de vertaalslag te maken van preklinisch naar klinisch onderzoek waardoor het mogelijk wordt de aanpak in de toekomst te testen bij patiënten.

We hebben verschillende subdoelstellingen.

1. Aantonen van de veiligheid en selectiviteit van de aanpak
2. Ontwikkeling van een niet-invasieve beeldvormingstechniek die toelaat om de activiteit van de bacterie in beeld te brengen
3. Evaluatie van de anti-tumor effectiviteit van de aanpak

Dit onderzoek biedt een unieke kans om een pathologische tumor eigenschap die geassocieerd is met het falen van behandeling (necrose), om te zetten in een effectieve precisie therapie.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	1. Ontwikkeling van een specifieke kankerbehandeling die breed inzetbaar is 2. <i>Clostridium</i>-gemedieerde therapie die aanvullend kan werken op bestaande behandelingsmethoden 3. Tumor necrose is een algemeen kenmerk van de meeste kankers waardoor de bevindingen van algemeen belang kunnen zijn voor behandeling van vele types tumoren
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	5002 muizen en 1136 ratten
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	1-chirurgische ingrepen in het brein of in de long 2-leven met tumor 3-neven-effecten van behandeling
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar	15 % maximaal mild ongerief 71 % maximaal matig ongerief 14 % maximaal ernstig ongerief

de verwachte ernst?

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Euthanasie ten behoeve van weefsel isolatie

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

De communicatie tussen normale cellen (bloedvaten, bindweefsel etc.) en kankercellen in een tumor is bepalend voor de groei ervan en voor het effect van anti-kankertherapieën. Deze complexe cel-interacties met (defecte) bloedvaten (die leiden tot bv. het ontstaan van necrose) zijn op dit moment nog niet na te bootsen in het laboratorium waardoor het noodzakelijk is hiervoor een proefdiermodel te gebruiken.

4.2 **Vermindering**

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

De wetenschappelijk onderbouwing van gesubsidieerd onderzoek staat garant voor een goed doordacht onderzoeksplan. Vermindering wordt ten dele bereikt door celkweektechnieken, microbiologischetechnieken en door het volgen van strikte criteria die worden gebruikt bij selectie van te testen bacterie stammen. Beeldvormingstechnieken worden gebruikt om direct het effect van medicijnen op de tumor groei te meten en indien nodig aan te passen in een en hetzelfde levende dier, waar voorheen meerdere dieren nodig waren.

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.

Bij dit onderzoek maken we gebruik van muizen omdat de kennis over kankerontwikkeling en therapie hierbij het best bekend is. Ratten worden gebruikt omdat tumoren bij ratten met een groter volume kunnen groeien. Dit is een belangrijke factor in ons onderzoek, omdat tumorvolume mogelijk positief gecorreleerd is met necrose.

Moleculaire beeldvorming om kankergroei en therapie respons/activiteit zichtbaar te maken geeft een verfijning omdat je zonder chirurgische ingrepen deze processen nauwkeurig kunt bekijken, meten en indien nodig (net zoals bij patiënten) de therapie aan te passen.

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

We zullen dagelijks de dieren controleren op hun welzijn. Ze krijgen adequate verdoving en pijnstilling en indien een humaan eindpunt wordt bereikt wordt het dier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 november 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee