1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het verbeteren van kanker immunotherapie door middel van slim combineren
1.2	Looptijd van het project	21-10-2017 - 20-10-2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Immunotherapie,Huidkanker,Microscopie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

[X] 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)	Immunotherapie is een veelbelovende vorm van behandeling tegen huidkanker. Hierbij wordt het eigen afweersysteem gestimuleerd om kankercellen aan te vallen. Klinische studies hebben laten zien dat immunotherapie de tumor compleet kan laten verdwijnen. Helaas heeft immunotherapie bij een groot deel van de patiënten slechts een beperkt effect doordat de tumor signalen afgeeft die de werking van het afweersysteem onderdrukken. In dit project wordt er onderzoek gedaan naar strategieën om immunotherapie te verbeteren, waarbij immunotherapie wordt gecombineerd met behandelmethoden die het afweersysteem stimuleren of omgevingsfactoren in het tumorweefsel veranderen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project combineert immunotherapie met bestraling om zo de tumorcellen te verzwakken en gevoeliger te maken voor aanvallen van het afweersysteem. Daarnaast zal immunotherapie worden gecombineerd met een verhoging van de lichaamstemperatuur (koorts), wat de activiteit van afweercellen stimuleert. Ook zal immunotherapie worden gecombineerd met strategieën die slecht aangelegde tumorbloedvaten herstellen, zodat de tumor toegankelijker wordt gemaakt voor afweercellen. In preklinische- en klinische studies zijn veelbelovende effecten waargenomen bij dergelijke combinatietherapieën. Deze combinatietherapieën slaan echter maar bij een klein deel van de patiënten aan. In dit project zullen microscopie en biologische technieken worden gecombineerd om de werking van het afweersysteem direct in beeld te brengen en te achterhalen waarom de combinatietherapie onvoldoende effect heeft. Met deze kennis kan het resultaat van immunotherapie mogelijk verbeterd worden zodat meer patiënten baat hebben bij deze therapie. De resultaten van dit project kunnen ook bijdragen aan het ontwikkelen van een patiënt-specifiek behandelplan, omdat de response op immunotherapiebehandelingen gevolgd kan worden op basis van kenmerken van de tumor.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We verwachten maximaal 2799 muizen in 5 jaar tijd te gebruiken voor dit onderzoek.

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren krijgen injecties die kortdurende pijn en stress veroorzaken. Om de groeiende tumor en de afweerreactie te kunnen bekijken (met een microscoop) wordt een observatiekamer operatief op de rug van de muis aangebracht. De dieren zullen tijdens het experiment stress ervaren door het bijkomen uit de anesthesie en door het herstellen van de operatie. Ook zullen de dieren stress ervaren doordat ze niet met soortgenoten in één kooi kunnen worden gehuisvest nadat de observatiekamer is geplaatst. Daarnaast zullen de dieren tijdens de bestralingen in een frame worden geplaatst om ervoor te zorgen dat ze niet meer kunnen bewegen, wat stress zal veroorzaken.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Er wordt verwacht dat het totale ongerief voor 80 % dieren matig zal zijn. Het totale ongerief voor de overige 20 % van de dieren zal licht zijn.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De proefdieren zullen gedood worden aan het einde van de studie.

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.	Tumoren veranderen omgevingsfactoren in en rondom het tumor weefsel. Hierdoor wordt het afweersysteem onderdrukt en wordt de overleving van de tumor bevorderd. Doordat de complexiteit van levende weefsels in en rondom de tumor vooralsnog onvolledig begrepen is, kunnen deze weefsels niet buiten het lichaam worden nagemaakt. Daarom is het gebruik van proefdieren noodzakelijk om meer inzicht te kunnen krijgen in de mechanismen die er voor zorgen dat immunotherapie in een groot deel van de patiënten niet aanslaat.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het geschatte aantal proefdieren is gebaseerd op de uitgebreide ervaring van ons lab met dit soort onderzoek. Het aantal proefdieren dat nodig is voor elk experiment is bepaald door middel van statistische analyses. Deze analyses zijn gebaseerd op eerdere data van vergelijkbare experimenten. Doordat we de tumorgroei en de afweerreactie daar tegen op meerdere tijdstippen bij dezelfde muis kunnen bekijken zijn er minder dieren nodig.

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.	Dit onderzoeksproject bestudeert de complexe interacties tussen het afweersysteem en de tumor. Het is hierbij van essentieel belang dat zowel het afweersysteem als de omgeving waarin de tumor zich bevindt vergelijkbaar zijn met die van de mens. Wij zullen in dit project proeven met muizen doen, omdat het afweersysteem van minder complexe organismen niet genoeg lijkt op het afweersysteem van de mens. We hebben de experimentele procedures verfijnd door het ontwikkelen van lichte frames voor de observatiekamers (die operatief worden aangebracht) en het optimaliseren van de omgevingstemperatuur tijdens de huisvesting volgend op de operatie. Deze verfijning verbetert zowel het dierenwelzijn als de kwaliteit van de experimenten. Waar mogelijk worden handelingen en metingen gecombineerd om het aantal keren dat een dier onder anesthesie gaat te beperken. De lengte van de anesthesie wordt zo kort mogelijk gehouden.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De gezondheid en het welzijn van de dieren zal dagelijks gecontroleerd worden. Wanneer een dier meer ongerief heeft dan toegestaan voor dit project dan zal het op humane wijze gedood worden. De dieren krijgen nestmateriaal dat niet vast kan gaan zitten aan de observatiekamer.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	3 november 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee