



Niet-technische samenvatting 2017883

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het ontwikkelen van muismodellen voor onderzoek naar patiënt-specifieke immunologische behandelmethoden tegen kanker.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Kanker, oncologie, muismodel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	☐ 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)	Het doel van dit project is om <i>immunologisch humanemuismodellen</i> te ontwikkelen voor kankeronderzoek. Voor het opzetten van deze muismodellen wordt immuunweefsel afkomstig van patiënten in muizen geïmplant. In de vakliteratuur wordt dit <i>humanisering</i> van muizen genoemd. Daarnaast zullen in deze muizen stukjes tumor van dezelfde patiënt geïmplanteerd worden, het zogeheten <i>Patient Derived Xenograft</i> (PDX). Eerder is aangetoond dat de tumoren in deze PDX-modellen zich vergelijkbaar gedragen als de tumoren in de desbetreffende patiënten. Ook vertonen deze PDX-modellen een vergelijkbare respons op verschillende anti-kankertherapieën. Door toevoeging van een humaan immuunsysteem ontstaan <i>humane PDX-modellen</i>, die in de toekomst gebruikt kunnen worden om nieuwe immunologische behandelstrategieën tegen kanker te onderzoeken. Het einddoel is om de juiste behandeling aan de juiste patiënt te kunnen geven.
---	---

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De hoge sterfte aan kanker vraagt dringend om het ontwikkelen van nieuwe behandelingen om de overlevingskans van patiënten te verbeteren. Met de in dit project ontwikkelde humane PDX-modellen krijgen we de beschikking over diermodellen met een tumor die een grote gelijkenis vertoont met de tumor in de patiënt zelf. Door de muizen gelijktijdig te humaniseren, kunnen we de interactie tussen het afweersysteem en het biologische gedrag van deze tumoren observeren onder omstandigheden die in de mens niet mogelijk zijn. Tumoren van één patiënt kunnen bijvoorbeeld in verschillende humane muizen behandeld worden met verschillende immunologische geneesmiddelen. Hiermee zou bepaald kunnen worden welke behandeling het meest geschikt is voor deze patiënt. Uiteindelijk kan dit vertaald worden naar een verbetering van de diagnose en behandeling van patiënten in de kliniek.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen, het geschatte aantal is 610
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Afhankelijk van het experiment kunnen dieren in meer of mindere mate negatieve gevolgen ondervinden. Hierbij kan gedacht worden aan stress, ongemak en mogelijk verandering van lichaamsgewicht en aantasting van de conditie door implantatie van immuunweefsel, tumorgroei of onverwachte bijwerkingen van handelingen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	matig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden geëuthanaseerd in het kader van de proef

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.	Bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen voor kankerpatiënten zijn dierproeven nog steeds belangrijk. Op het moment worden hier vaak kankercellijnen voor gebruikt. Het wordt echter steeds duidelijker dat kankercellijnen geen goede weergave zijn van de enorme verschillen tussen verschillende vormen van kanker en ook niet van de verschillen tussen verschillende patiënten met dezelfde soort kanker. Het is daarom onwaarschijnlijk dat kankercellijnen gebruikt kunnen worden om de juiste behandeling voor te schrijven aan de juiste patiënt. Door het gebruiken van tumorweefsel afkomstig van individuele patiënten in een dier wordt wel een betrouwbaar, sterk op de tumor van de patiënt lijkend model verkregen. Dit model kan gebruikt worden om nieuwe behandelingen te testen en de resultaten naar de kliniek te vertalen. Een belangrijk obstakel bij het gebruik van dergelijke modellen op dit moment is echter de afwezigheid van een humaan afweerstelsel. Gezien de recente doorbraken op het gebied van immuuntherapie is het essentieel om betere diermodellen te ontwikkelen waarbij tumor en afweerstelsel van de patiënt tezamen geanalyseerd kunnen worden.
4.2	Vermindering	Er wordt gebruik gemaakt van uitgebreid literatuuronderzoek, gegevens uit

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

weefselkweken, ervaring binnen de onderzoeksgroep met het ontwikkelen van het PDX-model en een Europees samenwerkingsverband voor PDX-modellen. Dit heeft onder meer als doel onnodige herhaling van experimenten tussen onderzoeksgroepen te voorkomen.

Door middel van statistische analyses wordt het minimaal noodzakelijke aantal dieren bepaald.

Zogeheten go/no-go momenten worden gebruikt om alleen strikt nodige experimenten uit te voeren.

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 keuze van muizen is op basis van reeds beschikbare wetenschappelijke informatie en de ervaring van de onderzoeksgroep en een Europees samenwerkingsverband voor PDX-modellen.

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

Voor alle experimenten zal de "Code of practice dierproeven in het kankeronderzoek" worden aangehouden. De dieren worden nauwlettend gevolgd. Indien nodig wordt pijnstilling toegepast

5In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12 april 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee