1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het begrijpen van de mechanismen die de anti-tumor afweerreactie onderdrukt bij huidkanker
1.2	Looptijd van het project	1-4-2017 - 31-3-2022
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 af geeft die de werking van het afweersysteem onderdrukken. Dit onderzoeksproject richt zich op het ontrafelen van de mechanismen die de afweerreactie tegen de tumor onderdrukken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit onderzoek zal meer inzicht geven in de mechanismen die ervoor zorgen dat de afweerreactie tegen de tumor wordt onderdrukt. Deze kennis is nodig om te begrijpen waarom immunotherapie in een groot deel van de patiënten niet aanslaat. 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 patiëntspecifiek behandelplan, omdat de response op immunotherapiebehandelingen voorspeld en gevolgd kan worden op basis van kenmerken van de tumor.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We verwachten maximaal 700 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 middels een operatie op de rug van de muis aangebracht. De dieren zullen tijdens het experiment stress hebben door het bijkomen uit anesthesie en het herstellen van een operatie, en doordat zij niet meer met soortgenoten in één kooi kunnen leven nadat de observatiekamer is geplaatst.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Er wordt verwacht dat het totale ongerief voor 560 dieren matig zal zijn. Het totale ongerief voor de overige 140 dieren zal licht zijn.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De proefdieren zullen op humane wijzen 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 tumorweefsel. 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 muismodellen noodzakelijk om meer inzicht te kunnen krijgen in de mechanismen die ervoor 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 daartegen 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 observatiekamer en het optimaliseren van de omgevingstemperatuur tijdens de huisvestiging. 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 uit de proef gehaald worden. De dieren krijgen nestmateriaal dat niet vast kan gaan zitten aan de observatiekamer.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	28 april 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee