



Niet-technische samenvatting 20171345

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Rol van HIF factoren in de behandeling van glioblastoom met immunoradiotherapy
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Tumor Hypoxie, Hypoxie Induceerbare factor (HIF), radiotherapie, immunotherapie, Glioblastoom (GBM)

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)	Glioblastoma Multiforme (GBM) is de meest voorkomende hersentumor bij volwassenen met ongeveer 600 patiënten per jaar in Nederland. De gemiddelde overleving na diagnose is slechts 15 maanden. Nieuwe GBM patiënten worden behandeld met een combinatie van chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Helaas werkt bij veel patiënten de radiotherapie en chemotherapie niet of maar tijdelijk. Nieuwe therapieën die tumorgroei vertragen en therapie-resistentie voorkomen zijn noodzakelijk om de levensverwachting van GBM patiënten te vergroten. Voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën is het belangrijk beter inzicht te krijgen in de
---	--

mechanismen die bijdragen aan therapie-resistentie.

Tumorhypoxie (zuurstofgebrek) is een belangrijk kenmerk van GBM veroorzaakt door defecte bloedvaten in de tumor en veroorzaakt therapie-resistentie. Immunotherapie -een veelbelovende nieuwe therapie waarbij het eigen afweersysteem wordt gestimuleerd- wordt ook door hypoxie geremd. HIF eiwitten worden in kanker cellen geactiveerd door hypoxie. Met dit onderzoek willen we de rol van Hypoxie Induceerbare Factor (HIF) eiwitten bij de overleving van zuurstofarme tumorcellen in GBM in kaart brengen. We proberen vast te stellen of door het verwijderen zuurstofarme tumor het behandelingsresultaat van radiotherapie gecombineerd met immunotherapie verbetert. Het onderzoek wordt gefinancierd door de Europese Unie.

De doelstelling van deze aanvraag is:

- 1- het vaststellen van de rol van HIF eiwitten in de groei en therapie-respons van GBM
- 2- aantonen of het remmen van HIF eiwitten een langere overleving geeft in combinatie met immuno- en radiotherapie.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	1. Biologisch inzicht in de rol van HIF eiwitten in de ontstaanswijze en behandelings resistentie van GBM met radiotherapie en immuuntherapie 2. HIF eiwitten als therapeutisch middel voor verbetering van uitkomsten van immunoRadiotherapie in Glioblastoma 3. Tumorhypoxie is een algemeen kenmerk van de meeste kankers waardoor de bevindingen van algemeen belang kunnen zijn voor behandeling van andere kanker soorten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	890 volwassen muizen
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	1. chirurgische ingrepen in het brein 2. leven met Glioblastoma 3. bij-effecten van radiotherapie en geneesmiddelen
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	55 % maximaal matig ongerief 45 % maximaal ernstig ongerief
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	De communicatie tussen normale cellen (bloedvaten, bindweefsel etc.) en kankercellen in een tumor is bepalend voor de groei en het effect van anti-kankertherapieën. Deze complexe cel-interacties met (defecte) bloedvaten
-----	---	---

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

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 aan de subsidiegever staat garant voor goede studies met zo min mogelijk proefdieren en ongerief. Vermindering wordt ten dele bereikt door celkweek technieken. Beeldvormingstechnieken worden gebruikt om direct het effect van medicijnen op de tumorgroei 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 hier het best bekend zijn. Moleculaire beeldvorming om kankergroei en therapierespons zichtbaar te maken geeft een verfijning omdat je zonder instrumenten het lichaam in gaat om deze processen nauwkeurig te 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

19 mei 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee