



Niet-technische samenvatting 20172524

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Combinatie van hypoxie-activeerbare geneesmiddelen met standaard behandeling (bestraling op basis van bioluminescentie beeldvorming met chemotherapie) voor het verbeteren van de behandeling van hersentumoren.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Glioblastoom, bestraling, zuurstof gebrek, niet-invasieve beeldvorming, prodrugs

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.
---	--

Een van de mogelijke mechanismen die therapie-resistentie veroorzaken is tumor hypoxie (gebrek aan zuurstof). Hypoxie dat ontstaat door defecte bloedvaten in de tumor is een belangrijk kenmerk van GBM. Lab onderzoek heeft geleid tot een selectie van geneesmiddelen die enkel geactiveerd kunnen worden onder hypoxie en hierdoor de hypoxische cellen kunnen elimineren. Hiermee zou het effect van de huidige therapieën versterkt kunnen worden met als gevolg een beter resultaat van de behandeling en langere overlevingskansen voor de patiënt. Het onderzoek wordt gefinancierd door een Worldwide Cancer Research grant.

De doelstelling van deze aanvraag is:

Testen of vermindering in tumor hypoxie leidt tot een betere standaard therapie response bij GBM. Deze standaard therapie is geabseerd op bestraling gecombineerd met temozolomide chemotherapie. Vooraleer deze vraagstelling te onderzoeken, worden de groeikarakteristieken van een nieuw genetisch GBM rat tumor model onderzocht en wordt de optimale bestralingsdosis bepaald.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	1- selectie van hypoxia-activeerbare prodrugs die mogelijk de overleving van GBM verbeteren wanneer gecombineerd met standard behandeling 2- start van patiënten studies 3- omdat tumor hypoxie een algemeen kenmerk is van vele types kanker kunnen onze bevindingen mogelijk breder toepasbaar gemaakt worden
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We maken in dit onderzoek gebruik van jong-volwassen vrouwelijke ratten en verwachten dat er maximaal 430 dieren nodig zijn in 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	1- bij chirurgische ingrepen in de hersenen zoals onstekingsreactie 2- bij tumor groei zoals o.a. verhoogde druk in de hersenen, gewichtsverlies en neurologische uitval 3- bij effecten van bestraling en chemotherapie zoals diarree, gewichtsverlies en huidirritatie.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	100 % maximaal ernstig ongerief
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden op het einde van de proef uit experiment genomen, waarna weefsels zoals tumor en de hersenen worden verwijderd voor verder onderzoek en histologische validatie.

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.

Vermindering wordt ten dele bereikt door gebruik te maken van niet-invasieve beeldvorming, waarbij elk dier opgevolgd kan worden op langere termijn. Het effect van de behandeling kan dus op een nauwkeurige manier gevolgd worden binnen elk dier afzonderlijk. Na uitgebreide literatuurstudie en in samenspraak met andere onderzoekers zijn optimale procedures en modellen geselecteerd. Beeldvorming gebeurt met toestellen die reeds aanwezig zijn in ons proefdier bestralingstoestel, waardoor herpositioneren niet nodig is en de totale tijd onder verdoving korter wordt.

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 ratten omdat de kennis over het specifieke tumor model hier het best bekend zijn. Er wordt gebruik gemaakt van jong-volwassen vrouwelijke dieren om het risico op spontane hersen tumorgroei, een fenomeen bekend bij oudere voornamelijk mannelijke dieren, zo laag mogelijk te houden. Moleculaire beeldvorming om kanker groei en therapie respons 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

24-08-2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee