



Niet-technische samenvatting 2017891

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkelen en valideren van klinisch toepasbare humane cellulaire immuuntherapie voor kanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Immuuntherapie; lymfocyten; kanker; muismodellen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ 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 aantal keuzemogelijkheden voor het behandelen van kanker zijn de laatste 10 jaar enorm toegenomen. Een belangrijke ontwikkeling is het patiënt-specifiek toespitsen van de behandelingsmethodes. Bij voorkeur wordt er een behandeling gekozen die zeer effectief is, met daarnaast een zeer geringe kans op bijwerkingen. Immuuntherapie waarbij witte bloedcellen, de lymfocyten, worden gebruikt lijkt daar uiterst geschikt voor. Het zijn immers de lichaamseigen cellen die een normale afweerreactie starten specifiek gericht tegen de kanker. Het doel van dit project is om humane muismodellen voor kanker te ontwikkelen om deze behandelingstherapie met lymfocyten te testen op effectiviteit en veiligheid. Voor het testen hiervan, zullen humane tumoren worden getransplanteerd in muizen, ofwel humanisering van muizen. Om de situatie in de patiënt zo dicht mogelijk te benaderen zal er voor de transplantaties gebruik worden gemaakt van tumoren van kankerpatiënten, ook wel 'patient-derived
---	---

	xenotransplant' (PDX) genoemd. Het grote voordeel van PDX-modellen is dat er vergelijkbare reacties op kankertherapieën zijn aangetoond. De celtherapie dat wordt toegepast binnen dit projectvoorstel wordt eerst uiterst zorgvuldig getest in het laboratorium, alvorens over te gaan op het valideren in de muismodellen. Hierdoor zal belangrijke preklinische kennis worden verkregen waardoor onverwachte en ongewenste effecten worden ondervangen en daardoor kunnen worden voorkomen bij de behandeling van patiënten.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? De humane cellulaire immuuntherapie die wordt ontwikkeld in het laboratorium en met behulp van de muismodellen voor kanker, preklinisch worden getest, is gericht tegen kanker-specifieke eiwitten. Met de dierproeven, waarbij humane kankers worden getransplanteerd in de muis, zullen de kanker-specifieke lymfocyten worden geselecteerd die effectief en efficiënt zijn gebleken, waarbij gezonde weefsels onaantast blijven. Het aantal kanker-specifieke lymfocyten dat wordt geïdentificeerd in het laboratorium neemt enorm toe. Hierdoor zullen het aantal keuzemogelijkheden voor de behandeling van verschillende vormen van kanker worden uitgebreid. Er wordt dan ook verwacht dat met behulp van de dierproeven binnen dit project nieuwe opties voor de behandeling van kankerpatiënten worden ontwikkeld. Dit betekent dat de kankerpatiënt meerdere mogelijkheden geboden krijgt om de ziekte te bestrijden wat de overlevingskans zal doen toenemen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? De schatting is dat er gebruik zal worden gemaakt van maximaal 14.400 muizen met een looptijd van 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? De muizen worden getransplanteerd met humane kankers en de verwachting is dat deze kunnen uitgroeien tot een dusdanig grote tumormassa (tot 5% van het lichaamsgewicht) dat de muizen hierdoor ongerief zullen ervaren. De muizen die in de groep zitten waarbij geen behandeling zal plaatsvinden, en dus geen baat zullen hebben bij de immuuntherapie, zullen over het algemeen een punt bereiken waar de tumor te groot is om een proef ethisch verantwoord door te laten lopen. Dit wordt gezien als een humaan eindpunt. Echter, omdat het voor een groot deel van de muizen zal gaan om (stukjes) tumor(en) dat onderhuids wordt geplaatst, zal het ongerief door de kanker voor het grootste deel van de proef zeer gering zijn. Dit betekent dat binnen een typisch experiment met een duur van 16-20 weken, de muizen in de laatste 2-3 weken van de dierproef bewegingsvrijheid (zoals klimmen, lopen of zelfverzorging) zullen inleveren. Deze bewegingsvrijheid zal niet gepaard gaan met pijn.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? De ernst van ongerief voor de muizen wordt voor 823 als licht en voor 13.577 als matig ingeschat.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren zullen na afloop van de proef worden gedood

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 De humane tumoromgeving is complex en laat zich vooralsnog moeilijk vertalen in kweekmodellen. Het is daardoor onvermijdbaar om muizen te gebruiken, omdat alleen daarmee deze ingewikkelde tumoromgeving kan worden nagebootst. Tevens is de tumor aangesloten op een bloedcirculatie, wat tot op heden slechts in diermodellen aanwezig is. Alles bij elkaar genomen zijn dit soort experimenten momenteel niet te vervangen door
-----	---

gebruikt kunnen worden.

experimenten in het laboratorium.

4.2 **Vermindering**

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

Er wordt gekozen voor een tumormodel en transplanteerbare tumoren die reeds zijn gevalideerd in andere (en eigen) laboratoria, waardoor er een grote voorsprong is in kennis en daardoor de hoeveelheid muizen die nodig zijn om de tumormodellen te optimaliseren en te implementeren binnen het onderzoeksinstituut tot een minimum zijn gereduceerd. Dit is eveneens ondervangen door de onderzoeksstrategie die wordt toegepast aan de hand van een gedetailleerd opgezet keuzemodel, waarbij elke keuze om een vervolg experiment te plannen zorgvuldig wordt afgewogen.

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 tumormodellen (en tumoren) worden allereerst opgezet en vervaardigd (validatie) alvorens deze worden gebruikt voor de daadwerkelijke proeven. Door de non-invasieve technieken van tumormeting is ook het ongerief voor de muizen verminderd

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

Bij invasieve ingrepen wordt altijd gebruik gemaakt van passende pijnbestrijding. De muizen zullen gedurende de proef voornamelijk gezamenlijk worden gehuisvest om de natuurlijke interactie te bevorderen. Elke individuele muis wordt nauwkeurig geobserveerd en gemonitord door de betrokken onderzoeker(s). Daarnaast worden de muizen standaard dagelijks bekeken door de proefdierversorgers, en eventuele onverwachte problemen worden direct doorgegeven aan de betreffende onderzoeker(s). Zo kan onverwacht lijden worden vastgesteld en onmiddellijk gestopt. Nadelige milieueffecten worden niet verwacht.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

24-08-2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee