Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20174266

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Lokale radiosensitizer afgifte in combinatie met radiotherapie
1.2	Looptijd van het project	1 februari 2018 - 31 december 2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Hyperthermie, radiosensitizer, radiotherapie, liposomen, chemo-radiotherapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ 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)	Veel kankerpatiënten krijgen te maken met radiotherapie (bestraling) tijdens hun behandeling. Het doel van de radiotherapie is het vernietigen van het kankerweefsel en daarbij het gezonde weefsel eromheen zo min mogelijk te beschadigen. Helaas komt er altijd een deel van de straling terecht in de gezonde organen rond de tumor. Dit zorgt voor ongewenste bijwerkingen en beperkt de bestralingsdosis die aan de tumor gegeven kan worden. In dit project gaan we een nieuwe methode testen die de effectiviteit van de bestraling in de tumor vergroot, terwijl schade aan omliggende weefsels grotendeels wordt vermeden. Dit zou kunnen leiden tot een langere (ziektevrije) overleving en een verbeterde kwaliteit van leven van kankerpatiënten. Dit is mogelijk door alleen in de tumor in een geneesmiddel, een zogenaamde radiosensitizer, te deponeren dat ervoor zorgt dat de (tumor)cellen gevoeliger worden voor de bestraling. In onze nieuwe methode kunnen we dit bereiken door de radiosensitizer in te pakken in een temperatuurgevoelig nanodeeltje. Deze nanodeeltjes barsten open als zij opgewarmd worden (boven de 40 graden Celsius), waardoor de inhoud naar buiten komt. Door nu alleen de tumor op te warmen zal de radiosensitizer alleen in de tumor terecht komen en daar het effect van de bestraling versterken. De doelstelling van deze studie is de effectiviteit en bijwerkingen van deze temperatuurgevoelige nanodeeltjes beladen met radiosensitizers in combinatie met lokale verwarming (=hyperthermie) en bestraling van de tumor te vergelijken met de effectiviteit en bijwerkingen van alleen bestraling, bestraling samen met een radiosensitizer en bestraling samen met een radiosensitizer in een niet-temperatuurgevoelig nanodeeltje.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De aanwezigheid van de radiosensitizer alleen in de tumor zorgt ervoor dat het effect van de bestraling ook alleen in de tumor wordt vergroot zonder dat de bijwerkingen in omliggende gezonde weefsels veranderen. Op deze manier kan ook de kans op ernstige bijwerkingen worden verkleind bij een gelijkblijvende tumordosis. In beide gevallen zou dit kunnen leiden tot een langere (ziektevrije) overleving en/of een verbeterde kwaliteit van leven van kankerpatiënten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In totaal worden er in deze studie 470 muizen gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Dit protocol bestaat uit 2 fases: In de eerste fase worden de dieren gebruikt voor trainingsdoeleinden. Deze dieren zullen ongerief ondervinden vanwege de training. De training wordt echter gegeven door een expert terwijl de dieren onder narcose zijn, waardoor de negatieve gevolgen van het welzijn zo veel mogelijk worden beperkt. In de tweede fase wordt de effectiviteit en bijwerkingen van temperatuurgevoelig nanodeeltjes geladen met radiosensitizers in combinatie met verwarming en bestraling van de tumor onderzocht. Hiervoor krijgen de dieren een tumor. Daarnaast wordt het welzijn van het dier aangetast, tijdens de behandeling met radiosensitizer en de bestraling. De dieren zijn tijdens de behandelingen onder narcose om de negatieve gevolgen van het welzijn zo veel mogelijk te beperken.

[

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dieren, uit beide fases, zullen matig ongerief ondervinden
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren die gebruikt worden voor traings-doeleinden kunnen hierna hergebruikt worden. De dieren die gebruikt worden voor het onderzoeken van de effectiviteit en bijwerkingen van temperatuurgevoelig nanodeeltjes beladen met radiosensitizers in combinatie met verwarming en bestraling van de tumor worden na het experiment gedood zodat de tumor en organen geanalyseerd kunnen worden.

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.	Voordat de radiosensitizer in een nanodeeltje in combinatie met radiotherapie worden getest in proefdieren is er eerst uitvoerig onderzoek uitgevoerd zonder proefdieren (=*in vitro*). In deze experimenten is aangetoond dat een radiosensitizer verpakt in een temperatuurgevoelig nanodeeltje ongewenste bijwerking (celdood) vermindert t.o.v. vrije radiosensitizer. Terwijl radiosensitizer die vrijkomen door het openbarsten van de temperatuurgevoelige nanodeeltjes bij verhoogde temperaturen doden cellen net zo goed als vrije radiosensitizers. Maar uiteindelijk is kanker een ingewikkelde ziekte. Het is daarom niet bewezen dat de resultaten van deze cel experimenten ook gelden in levende wezens, wat experimenten in dieren noodzakelijk maakt.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door een statistische analyse en door de opzet van de proef wordt voorkomen dat er teveel of te weinig dieren worden gebruikt. In eerder onderzoek hebben we de verwarmingsmethode al geoptimaliseerd, het geen mogelijk uitval van dieren door problemen tijdens de verwarming minimaliseert. Verder hebben we in eerder onderzoek de dose-response van de individuele therapieën al bepaald, zodat we in het huidige onderzoek met een beperkt aantal doses, en dus dieren, e benodigde experimenten kunnen uitvoeren
4.3	**Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar	Als proefdier is gekozen voor de naakte-muizen. In deze muizen is het mogelijk om humane tumorcellen te laten groeien. En voor het onderzoek is het noodzakelijk dat de dieren tumoren krijgen. We willen immers het effect van de behandeling op

[

waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	humane tumoren te onderzoeken. De dieren worden regelmatig gecontroleerd op welzijn en tumorgroei om onnodig ongerief te voorkomen. Op deze wijze willen we het ongerief zo snel mogelijk waarnemen om hier actie in te kunnen ondernemen. Ingrijpende handelingen worden zoveel mogelijk onder anesthesie adequaat uitgevoerd, waar nodig met pijnstilling. De dieren worden regelmatig gehanteerd zodat ze dit niet meer als stressvol wordt ervaren.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De experimenten worden uitgevoerd volgens een vast protocol en door getrainde onderzoekers. Hierdoor ondervinden de dieren zo min mogelijk stress en ongemak. De dieren uit de tweede fase krijgen een tumor, hier zullen zij hinder aan ondervinden. De dieren worden regelmatig gecontroleerd op welzijn, om onnodig ongerief te voorkomen. Daarnaast worden de dieren tijdens behandelingen onder anesthesie gebracht. Bij verwachtte pijnlijke handelingen wordt pijnstilling toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23-01-2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee