Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20174305

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Gerichte therapieën tegen de tumor micro-omgeving
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	tumor micro-omgeving, stroma, nanomedicijn, gerichte therapieën, imaging

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
- ☐ 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)

Kanker is een van de grootste medische problemen in ons maatschappij. Jaarlijks overlijden rond 8 miljoen mensen wereldwijd en bijna 43.000 mensen in Nederland aan de ziekte (bron: www.kwf.nl). Ondanks dat er talrijke kankertherapieën beschikbaar zijn (bijv. chemotherapieën, radiotherapieën), blijft een succesvolle behandeling van kanker nog steeds een grote uitdaging. Vele nieuw ontwikkelde therapieën blijken uiteindelijk te falen in de kliniek door geringe therapeutische werkzaamheid, veel bijwerkingen en/of het ontwikkelen van een afweer tegen de therapie.

Recent onderzoek heeft aan het licht gebracht dat de groei en ontwikkeling

van tumoren niet allen afhankelijk is van tumorcellen maar ook gecontroleerd wordt door de tumor micro-omgeving. De tumor micro-omgeving bevat verschillende stromaceltypen en onderzoek heeft laten zien dat tumorcellen deze stromacellen “opleiden” in- hun eigen voordeel. Het remmen van de activiteit van deze stromacellen zou daarom -een potentiële strategie zijn om de groei van tumoren te belemmeren en de werkzaamheid van anti-kanker geneesmiddelen te verhogen.
In dit project zijn wij enerzijds van plan om nieuwe aangrijpingspunten (targets) in stromacellen te testen, en anderzijds zijn we van plan om te onderzoeken of nieuw ontworpen specifieke anti-kanker medicijnen (nanodeeltjes) hechten aan de stromacellen en aldus kunnen worden ingezet voor de behandeling van kanker.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Het fundamenteel onderzoek naar de therapeutische impact van de nieuwe targets gaat meehelpen om de specifieke functie van targets in stromacellen op de groei en metastases van tumoren te begrijpen. Nieuwe potentiële targets, die in dit project geïdentificeerd worden, zouden pathologen kunnen helpen om de prognose / diagnose van kanker te verbeteren.
Vroegtijdige diagnose van kanker is uiterst wenselijk om kanker op tijd en succesvol te behandelen. Op dit moment is het meeste onderzoek gericht op de detectie van tumorcellen en het vaatstelsel. In dit project doen wij onderzoek naar de mogelijkheden van het inzetten van beeldvormende technieken voor het zichtbaar maken van stromacellen met behulp van peptide en een nanomedicijn, een nieuwe methode voor een verbeterde diagnose van kanker.

Bovendien is het doel van het project het ontwikkelen van kankertherapieën door het selectieve aansturen van tumor ondersteunde stromacellen. Dit is een nieuw en opkomend veld voor zowel oncologie als ook de toepassing van nanomedicijnen. Dit project zou kunnen leiden naar een innovatieve behandeling van kanker, welke een directe positieve invloed heeft op patiënten door het verbeteren van huidige chemotherapieën. Bovendien gaat de nieuwe kennis, welke tijdens het project opgedaan wordt, onder andere wetenschappers van andere velden en expertises maar ook farmaceutische bedrijven helpen om deze targets en geneesmiddelen te bestuderen voor andere vormen van kanker. Dientengevolge is dit project erg relevant voor verdere ontwikkelingen in het veld van de oncologie en nanogeneeskunde en zou het een directe positieve invloed kunnen hebben op de behandeling van kankerpatiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

De diersoort welke in dit project gebruikt wordt zijn muizen, want er bestaan veel goede muismodellen voor het onderzoek naar kanker.

In een periode van vijf jaar zullen maximaal 2352 muizen worden gebruikt voor het onderzoek in dit project.

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	- Tumoren groeien in de dieren, waardoor de dieren ongerief zullen ervaren. Het ongerief zal worden bepaald door de grootte en de locatie van de tumoren. - Tijdens het onderzoek met beeldvormende technieken zullen de dieren herhaaldelijk onder anesthesie worden gebracht. Het onder anesthesie brengen en bijkomen uit anesthesie zal ongerief veroorzaken. - Behandeling met chemotherapie kan eveneens ongerief veroorzaken bij de dieren.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	- Het verwachte ongerief in het project is 95% matig en 5% ernstig bij proefdieren binnen appendix-1 en 90% matig en 10% ernstig bij appendix-2.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dieren worden na de experimenten pijnloos gedood om de effecten van de therapie op tumoren en andere organen microscopisch te bestuderen.

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.	De door ons ontwikkelde gerichte nanomedicijnen en therapieën zullen worden ontworpen om selectief stromacellen in tumoren aan te sturen en om de functie van deze cellen aan te tonen. Wij onderzoeken de specifieke opname van de ontworpen therapieën door stromacellen in vitro (zonder inzet van dieren) en bestuderen bovendien de effecten in celkweek systemen zoals geavanceerde 3D kweeksystemen voordat deze in dieren worden getest. Tumorgroei is erg complex en het is momenteel niet mogelijk om een dergelijk complex systeem met veel verschillende cellen in vitro te dupliceren. Ons 3D celkweek systeem is geavanceerd vergeleken met conventionele kweeksystemen, omdat het directe cel-en-cel contact tussen verschillende cellen mogelijk maakt. Het testen van therapieën in deze modellen is een stap dichterbij in vivo modellen. Toch zijn deze modellen niet voldoende om experimenten met dieren te vervangen omdat in vivo (in het dier of in de mens) tumoren veel complexer zijn.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om het aantal benodigde dieren te verminderen, gebruiken wij alleen het beste nanomedicijn of therapie, welke positieve resultaten laat zien in vitro. Wij gaan een geoptimaliseerde dosering van ons nanomedicijn gebruiken welke gekozen is op basis van de literatuur. Bovendien maakt ons 3D tumor model het mogelijk om de effecten op en de penetratie in de tumoren beter te bestuderen, zodat het aantal benodigde experimenten verminderd kan worden door het kiezen van de meest veelbelovende nanomedicijnen. Wij hebben voor muismodellen gekozen vanwege omvangrijke kennis en expertise met deze dierenmodellen. Deze modellen hebben minder variaties en daardoor zijn kleinere experimentele groepen nodig. Daarenboven zullen

		wij het aantal dieren per groep vaststellen op basis van statistische berekeningen.
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.	Wij zullen bij de uitvoering van de dierproeven rekening houden met de “Code of Practice Dierproeven in het kankeronderzoek”. Om klachten te verminderen zullen wij de dieren regelmatig wegen en tevens de tumorgrootte meten. Het gebruik van anesthesie zullen wij tot een minimum beperken. Het bestuderen van de distributie in het lichaam wordt uitgevoerd met behulp van beeldvormende analyse op verschillende tijdstippen, in plaats van herhaald dieren te doden op deze tijdstippen. Door het bestuderen van de data van de beeldvormende analyse kan het beste tijdstip gekozen worden om de distributie in de tumor te onderzoeken.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	1) In het geval de dieren te veel ongerief ervaren ten gevolge van de tumoren dan zullen ze pijnloos worden gedood. 2) In het geval van een gewichtsverlies van 15% in 2 dagen worden de dieren pijnloos gedood, onafhankelijk van de reden voor het gewichtsverlies. 3) De dieren worden regelmatig gecontroleerd op tekenen van ongerief zoals veranderingen in het gedrag, of verlies van mobiliteit, etc.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 januari 2018
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee