Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20186467

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het testen van nieuwe behandelmethoden voor hoofdhals (HH)-tumoren met behulp van tumor muismodellen
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Hoofd-halskanker, tumormodellen, medicijnonderzoek

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)

Dit project heeft als **doelstelling** het testen van nieuwe behandelingen voor patiënten met hoofd-halskanker.

Per jaar krijgen in Nederland zo'n 3.000 patiënten de diagnose hoofd-halskanker, wereldwijd zijn dit 550.000 patiënten. Patiënten met hoofd-halskanker worden momenteel behandeld met chirurgie, chemotherapie, bestraling, antilichaamtherapie en meestal combinaties daarvan. Ondanks deze zeer intensieve behandeling verdwijnt de tumor niet volledig of komt weer terug. Slechts zo'n 50% van deze patiënten is na 5 jaar nog in leven. Om patiënten met hoofd-halskanker meer behandelingsmogelijkheden te bieden is er fundamenteel en translationeel onderzoek nodig naar nieuwe effectieve geneesmiddelen. Om er zeker van te zijn dat deze middelen goed

werken en veilig toegediend kunnen worden in patiënten, zijn proeven in muizen noodzakelijk.

Om muizen experimenten zoveel mogelijk te reduceren, zullen we nieuwe kandidaat geneesmiddelen allereerst testen in hoofd-halskankercellijnen in het lab. Veelbelovende kandidaat geneesmiddelen zullen pas daarna in muizen worden getest. Op deze manier kunnen we de meest veelbelovende nieuwe medicijnen selecteren voor klinische studies in hoofd-halskankerpatiënten.

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

Wetenschappelijk belang:
Door gebruik te maken van muismodellen met gekarakteriseerde humane tumoren van patiënten verwachten we nieuwe kennis te vergaren over welke eigenschappen van hoofd-halstumoren bijdragen aan een goede en/of slechte respons op zowel bestaande als nieuwe behandelingen. Tevens verwachten we inzichtelijk te maken welke nieuwe behandelingen in staat zullen zijn tumorgroei in de muis te stoppen. Daarnaast is de verwachting dat we met de muismodellen waarin we de rol van het immuunsysteem kunnen testen, in staat zullen zijn om wetenschappelijk onderbouwd nieuwe behandelingen te ontwikkelen door verkregen inzichten hoe de tumoren het immuunsysteem beïnvloeden.

Maatschappelijk belang: hoofd-halskanker is een zeer ernstige aandoening die wereldwijd veel mensen treft en waar er de afgelopen 40 jaar maar weinig verbetering is gerealiseerd in de overlevingskansen van patiënten. Ondanks zeer intensieve behandelingen met o.a. verlies van stem en mogelijkheid tot slikken en normaal eten, komt de tumor toch vaak terug. Juist voor deze groep van patiënten (~3000 nieuwe patiënten per jaar in Nederland) is het dus belangrijk dat we de behandeling effectiever maken door het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethodes.

Het preklinisch testen van nieuwe medicijnen in muismodellen zorgt voor een optimale keuze voor medicijnen voor klinische trials en voorkomt onnodige studies in patiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In dit projectvoorstel maken we gebruik van muizen met een volledig functionerend immuunsysteem (immuun-competente wildtype muizen) en muizen waarbij een groot deel van de effector immuun cellen ontbreken (immuun-gecomprimeerde muizen). Immuun-competente muizen gebruik je wanneer je het effect van immuuntherapie wilt testen. Echter dat kan niet als we gebruik maken van tumoren die uit patiënten komen, want die groeien niet in deze muizen. Om met echte patiënten-tumoren te werken hebben we immuun-gecomprimeerde muizen nodig. De aantallen staan hieronder aangegeven. Belangrijk: dit zijn de maximaal te gebruiken dieren. Het onderzoek wordt gefaseerd uitgevoerd met allerlei doorgaan/stop momenten en we verwachten veel minder muizen nodig te hebben. Voorbeelden: middelen die in celkweek niet werken, worden niet in de muis getest, en middelen die onverwacht toxisch blijken worden niet in therapie studies getest.

dierproeven	**Max. aantal in 5 jaar**
tumorgroei bestuderen	Maximaal 1 450 muizen
geneesmiddelen testen	Maximaal 12 440 muizen
totaal	**Maximaal 13 890 muizen**

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het

De dieren kunnen ongerief ondervinden door het inbrengen van tumor fragmenten of tumorcellen en bij het meten van de tumorgroei. Van de tumorgroei zelf hebben ze heel weinig last temeer we ze niet te groot laten

	welzijn van de proefdieren?	worden. De muizen worden behandeld met bestaande medicijnen zoals chemotherapie, bestraling en/of antilichaam therapie en nieuwe (immuuntherapie) medicijnen. De medicijnen kunnen bijwerkingen geven. Op basis van onze jarenlange ervaring en de gefaseerde studie opzet zal de muis maximaal matig ongerief ervaren tijdens de duur van de experimenten. Zodra bijwerkingen van de therapie optreden, of indien de tumor de maximaal toegestane grootte heeft bereikt of meer dan matig ongerief veroorzaakt, zullen humane eindpunten worden toegepast.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Maximaal licht ongerief bij 2% en matig ongerief bij 98% van de dieren.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen worden gedood waarna (tumor-)weefsels worden verwijderd voor verder onderzoek.

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.	Als onderdeel van dit project, zullen potentiele nieuwe medicijnen voor de behandeling van hoofd-halskanker eerst uitgebreid getest worden in celkweeksystemen met behulp van verzameld patiëntmateriaal, gekweekte cellijnen en tumoren uit muizen. Dit zorgt ervoor dat we in een kweekfles een selectie kunnen maken welke nieuwe medicijnen de tumorgroei kunnen remmen of zelfs kunnen elimineren. Daarna is het essentieel om de hieruit geselecteerde effectieve medicijnen te testen in een omgeving die de situatie van een patiënt het beste benaderd in vergelijkbare tumor architectuur. Deze laatste stap kunnen we niet voldoende nabootsen in kweeksystemen en zal dus in vivo in proefdieren moeten worden uitgevoerd. De combinatie van in vitro werk met dierproeven geeft samen een betere inschatting welk medicijn ook in het lichaam van patiënten met hoofd-halskanker effectief zou kunnen zijn, eventueel in combinatie met de huidige standaardbehandeling.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De experimenten worden gefaseerd uitgevoerd, met allerlei stopmomenten. Indien een medicijn onverwacht toxisch blijkt, worden de vervolgexperimenten op effectiviteit geschrapt. Zo worden onnodige dierexperimenten voorkomen.
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 noodzakelijke dierexperimenten zullen in de muis uitgevoerd worden, omdat bij ons de kennis en expertise met deze diermodellen erg groot is. We gebruiken goed gekarakteriseerde tumormodellen die goed overeenkomen met hoofd-halstumoren in patiënten en waarmee al veel ervaring is uit eerder onderzoek.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De muizen worden dagelijks gecontroleerd op welzijn en gedrag door bevoegd en zeer ervaren personeel. Ook het verrichten van de dierexperimenten wordt door deze medewerkers uitgevoerd. Daarnaast worden de muizen gedood zodra de humane eindpunten zijn bereikt, om negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de dieren te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	20 december 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee