



Niet-technische samenvatting 20185464

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Combinatie van immuuntherapie, bestraling en geneesmiddelen die immunogene celdood veroorzaken om succes kankerbehandeling te verhogen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Immuuntherapie, bestraling, immunogene celdood induceerders, kanker

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)	Chirurgie, bestraling en chemotherapie zijn de klassieke kankerbehandelingen. Wereldwijd, blijft het aantal sterfgevallen echter stijgen, van 8.2 miljoen in 2012 tot 13 miljoen per jaar tegen 2030. Immuuntherapie lijkt een veelbelovende behandeling te zijn voor verschillende kankersoorten en is gebaseerd op het stimuleren van het immuunsysteem van de patiënt om de kanker aan te vallen. Ondanks de verschillende successen blijft meer dan 50% van de patiënten niet kankervrij. Dit kan verklaard worden door 1) onvoldoende activatie van het immuunsysteem, 2) resistentie mechanismes waardoor de tumor onzichtbaar wordt voor het immuunsysteem en 3) patiënten krijgen immuuntherapie die niet werkzaam is voor de kanker die ze hebben.
---	---

Wij hebben recent aangetoond dat bestraling of specifieke geneesmiddelen die geactiveerd worden onder lage zuurstof concentraties afzonderlijk het immuunsysteem kunnen activeren door het afgeven van immuunstimulerende signalen. Deze benaderingen lijken dus veelbelovend om te combineren met immuuntherapie. De belangrijkste doelstellingen van dit project zijn:

- 1) evalueren van het therapeutisch effect van immuuntherapie gecombineerd met bestraling
- 2) evalueren van het therapeutisch effect van immuuntherapie gecombineerd met geneesmiddelen die immunogene celdood stimuleren
- 3) evalueren van het therapeutisch effect van de 3-voudige combinatie te weten, bestraling, geneesmiddel dat immunogene celdood stimuleert en immuuntherapie
- 4) ontwikkelen van (een) biomarker(s) die het succes van deze behandelingen kunnen voorspellen

Op basis van onze eigen eerdere resultaten, gecombineerd met gepubliceerde data van anderen, kunnen we de principes van de 3 V's toepassen op bovengenoemde doelstellingen, net als het aangeven van duidelijke go/no-go beslismomenten.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	1) selectie van het optimale bestralingsschema, het geneesmiddel dat het best immunogene celdood stimuleert en de beste immuuntherapie 2) ontwikkeling van voorspellende biomarker(s) 3) het toepasbaar maken van de 3-voudige combinatie voor verschillende kankertypes
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We verwachten om maximaal 14166 immuuncompetente muizen te gebruiken binnen een periode van 5 jaar, met strikte go/no-go beslisstappen
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De verwachte negatieve bijwerkingen van kankergroei en behandeling zijn: 1) Verminderde bewegingsvrijheid, ademhalingsproblemen ten gevolge van een groeiende tumor 2) bijwerkingen zoals diarree en huidontstekingen door combinatie van bepaalde immuuntherapieën en geneesmiddelen die immunogene celdood stimuleren 3) gewichtsverlies en huidirritatie ten gevolge van bestraling
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Mild (13,3%) – matig (86,7%)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden op het einde van het onderzoek (conform de richtlijnen) geëuthanaseerd, waarna organen worden verwijderd voor verdere analyses.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig	2D en 3D <i>in vitro</i> experimenten hebben geleid tot de selectie van geneesmiddelen die het best immunogene celdood stimuleren. De communicatie tussen normale cellen (bloedvaten, bindweefsel etc.) en
-----	---	--

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

kankercellen in een tumor is echter bepalend voor de groei en het effect van anti-kankertherapieën. Zeker in context van immuuntherapie is de aanwezigheid van een immuunsysteem een primaire vereiste. Dit is echter op dit moment nog niet na te bootsen met behulp van celkweektechnieken, waardoor proefdiergebruik nog noodzakelijk is.

4.2 **Vermindering**

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

De opzet van de experimenten gebeurt in een stapsgewijze benadering, waardoor het aantal dieren sterk verminderd kan worden. Door strikte go/no-go criteria wordt enkel verder onderzoek gedaan met de immuuntherapie of immunogene celdood stimulator die effectief is in combinatie met bestraling.

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.

Uitgebreid literatuuronderzoek en overleg met collega's hebben geleid tot het selecteren van optimale procedures en modellen. Alle geneesmiddelen en immuuntherapieën worden toegediend volgens een niet-toxisch schema. We hebben uitgebreide ervaring met dit type proefdierkundig onderzoek, hierdoor wordt onnodige pijn en ongerief vermeden.

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

13 juni 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee