



Niet-technische samenvatting 20184649

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe geneesmiddelen die enkel actief worden in tumorgebieden met lage zuurstof verbeteren de werking van huidige kanker therapieën
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	kanker, veiligheid, zuurstof gebrek, prodrugs, bestraling

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)	Bij veel kankersoorten is er sprake van tumor hypoxie, dat wil zeggen dat in deze tumoren weinig zuurstof aanwezig is. We weten dat de huidige behandelingen voor kanker (bestraling en chemotherapie) minder goed werken bij tumor hypoxie. Samen met wereldexperts in beeldvorming, scheikunde en klinische studies (Universiteit Auckland) hebben we hypoxie-actieveerbare geneesmiddelen (HAPs) ontwikkeld als alternatieve behandeling tegen hypoxische cellen. Deze geneesmiddelen kunnen enkel geactiveerd worden onder hypoxie en kunnen hierdoor specifiek de hypoxische cellen elimineren. Hiermee zou het effect van de huidige therapieën (bestraling + chemotherapie) versterkt kunnen worden met als gevolg een beter resultaat van de behandeling en hogere overlevingskansen voor de patiënt. Voorlopige lab resultaten zijn veelbelovend. Echter alvorens we deze geneesmiddelen
---	---

	kunnen testen bij patiënten, is proefdierkundig onderzoek noodzakelijk onder andere om de effectiviteit en de juiste dosis van deze geneesmiddelen te bepalen. De belangrijkste doelstellingen van deze aanvraag zijn: 1) bepalen van het veiligheidsprofiel van HAPs 2) evalueren van het therapeutisch effect al of niet in combinatie met huidige kankerbehandelingen zoals bestraling en chemotherapie 3) uitzoeken hoe deze HAPs werken 4) ontwikkelen van biomarker(s) die het succes van behandeling 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 HAPs die de effectiviteit van klassieke behandelingen verbeteren 2- ontwikkeling van een voorspellende biomarker voor het selecteren van de patiënten met hypoxische tumoren 3- omdat tumor hypoxie een algemeen kenmerk is van vele types kanker kunnen onze bevindingen mogelijk breder toepasbaar gemaakt worden dan behaald binnen de twee onderzochte modellen
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We maken in dit onderzoek gebruik van maximaal 11930 muizen binnen een periode van 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	1- bijwerkingen van te hoge, toxische dosis HAP zoals gewichtsverlies 2- bijwerkingen van bestraling en chemotherapie zoals diarree, gewichtsverlies en huidirritatie.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	mild (54.3%) – matig (41.5%) – ernstig (4.2%)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden op het einde van het onderzoek (conform de richtlijnen) opgeofferd, waarna de tumoren 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.	Uitgebreide in vitro experimenten hebben geleid tot de selectie van vijf HAPs. De communicatie tussen normale cellen (bloedvaten, bindweefsel etc.) en kankercellen in een tumor is echter bepalend voor de groei en het effect van anti-kankertherapieën. Deze complexe cel-interacties met (defecte) bloedvaten zijn op dit moment nog niet na te bootsen in het laboratorium waardoor het noodzakelijk is hiervoor een proefdiermodel te gebruiken.
-----	---	---

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 HAPs die een niet-toxisch therapeutisch effect vertonen wanneer gecombineerd met bestraling en chemotherapie.

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. 5 HAPs werden op basis hiervan geselecteerd uit >100 kandidaten en worden na het bepalen van een veilige dosis getest voor hun therapeutische waarde in combinatie met klassieke behandelingen. 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

12 juli 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee