

NON-TECHNICAL PROJECT SUMMARY

Country	NL
Language	nl
EU submission	Yes [1]
Title of the project	Veiligheid en immunogeniciteit van een vaccin voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker
NTS identifier	
NTS national identifier	
Duration of the project	60 (in months)
Keywords	
Keyword 1	Vaccin
Keyword 2	Borstkanker
Keyword 3	Behandeling
Keyword 4	Adjuvant
Keyword 5	Non-humane primaten

Purpose(s) of the project

Translational and applied research: Human Cancer [PT21]

Objectives and predicted benefits of the project

Objectives of the project

Borstkanker is een veel voorkomend type kanker bij vrouwen, wereldwijd verantwoordelijk voor 2 miljoen gevallen en 450.000 doden per jaar. Ongeveer een kwart van alle borstkankerpatiënten heeft een zogenaamde HER2-positieve tumor. HER2 staat voor humane epitheliale groeifactor receptor 2, een lichaamseigen eiwit dat op de buitenkant van de tumorcellen zit. In het verleden hadden deze tumoren een slechte prognose, totdat ontdekt werd dat een monoclonale antistof (mAb) genaamd trastuzumab deze prognose aanmerkelijk verbetert. Op dit moment zijn er meerder mAb behandelingen beschikbaar voor patiënten met HER2 positieve tumoren. De behandeling van HER2 tumoren met mAb therapieën is zeer succesvol, maar heeft ook een aantal nadelen, namelijk a. De behandeling is duur en moet regelmatig herhaald worden. b. De patiënt kan antistoffen maken tegen de mAb, waardoor de effectiviteit van de behandeling afneemt. c. De tumor kan veranderen, waardoor het mAb niet meer goed bindt en niet meer werkt.

Een vaccin dat de patiënt zelf antistoffen laat maken tegen het volledige HER2 eiwit kan dit probleem ondervangen. Een probleem is dat het HER2 eiwit een lichaamseigen stof is waardoor het moeilijk is om een afweerreactie ertegen op te wekken (zelf tolerantie). Door het HER2 eiwit in hoge dichtheid op de oppervlakte van een virus-like partikel (VLP) te zetten, kan wel een afweerreactie tegen het lichaamseigen HER2 eiwit worden opgewekt. Het VLP-HER2 vaccin lijkt zo op een virus, waardoor het immuunsysteem wel reageert. Deze afweerreactie kan nog verder versterkt worden door de toevoeging van een hulpstof (adjuvant) aan het vaccin. Zo'n adjuvant geeft het immuunsysteem een extra impuls, waardoor de afweerreactie krachtiger wordt.

Het doel van dit project is om aan te tonen dat een VLP-HER2 borstkankervaccin (met of zonder adjuvant) veilig is en een goede afweerreactie (immunogeniciteit) opwekt in resus makaken.

Nadat de veiligheid en immunogeniciteit in dit project aangetoond zijn, kan het VLP-HER2 vaccin getest worden in klinische studies.

Potential benefits likely to derive from this project

Het uiteindelijke doel van de experimenten die in dit project worden uitgevoerd is om een vaccin te verkrijgen dat gebruikt kan worden voor de behandeling van HER2 positieve tumoren. Een dergelijk vaccin kan veel levens redden en biedt patiënten een betere kwaliteit van leven.

Predicted Harms

In what procedures will the animals typically be used

Sedatie, bij iedere handeling (gedurende 15-30 minuten, maximaal 24x).

Vaccinatie (tot 5x, 30 minuten).

Bloedafnames (tot 4x bij iedere vaccinatie, 30 minuten, maximaal 20 x)

Expected impacts/adverse effects on the animals

Stress als gevolg van sedatie en herstel daarvan

Ongerief als gevolg van bloedafnames

Verminderde eetlust (met mogelijk gewichtsverlies) na (herhaalde) sedaties

Het nadelig gevolg van de biotechnische handelingen duurt over het algemeen maximaal 1 dag

Expected Harms

Expected Harms species	Estimated numbers per severity			
	Non-recovery	mild	moderate	severe
Rhesus monkey (Macaca mulatta) [A21]			60	

Fate of animals kept alive

Fate of animals kept alive species	Estimated numbers of animals to be reused, to be returned to habitat/husbandry system or to be rehomed		
	reused	returned	rehomed
Rhesus monkey (Macaca mulatta) [A21]	40		

Reasons for the planned fate of the animals after the procedure

Het merendeel van de dieren kan worden hergebruikt, in sommige gevallen kan het echter nodig zijn om eventuele pathologie aan te tonen. In die gevallen zullen de dieren op humane wijze gedood worden (maximaal 20 dieren).

Application of the Three Rs

1. Replacement

Het is nog niet mogelijk om de werking van vaccins zonder gebruik van proefdieren te bepalen. Het afweersysteem is dermate ingewikkeld dat dit nog niet volledig in het laboratorium kan worden nagebootst. De grote gelijkenis tussen het menselijke en resus HER2 eiwit (99%) maakt het mogelijk te onderzoeken of het VLP-HER2 vaccin veilig is en een goede afweerreactie opwekt.

2. Reduction

Voordat een vaccin in apen wordt getest, is het al uitgebreid getest in het laboratorium en in andere diersoorten, bijvoorbeeld in muizen. Uit dit eerdere onderzoek moet zijn gebleken dat het vaccin veilig is en dat het vaccin voldoende werkzaam is om een afweerreactie op te roepen na toediening. Hierna worden alleen de beste vaccins in apen getest. Het aantal benodigde dieren wordt per experiment bepaald aan de hand van statistische analyses. Dit aantal zal afhangen van de eigenschappen van het vaccin en van de te gebruiken controlegroep. Waar mogelijk zullen meerdere vaccinsamenstellingen tegelijk getest worden.

3. Refinement

Onderzoek naar de werkzaamheid HER2-vaccins kan in diverse diersoorten worden uitgevoerd. Alleen in de laatste fase van de vaccinontwikkeling is testen in apen nodig, omdat deze dieren wat betreft het HER2 eiwit het meest op de mens lijken. De gelijkenis van immuunsysteem maakt dat de afweerreactie tot in detail kan worden onderzocht. Andere proefdieren, zoals muizen zijn in deze fase van het onderzoek niet geschikt, omdat deze wat betreft hun afweersysteem op diverse punten afwijken van de mens.

Explain the choice of species and the related life stages

Resus makaken hebben een HER2 eiwit dat voor 99% gelijk is aan het menselijke HER2 eiwit, dit is een relatief klein verschil. Het is daarom mogelijk om het menselijke HER2 eiwit in resus makaken te testen op veiligheid en immuunreactie. Het is eveneens mogelijk het resus HER2 eiwit vaccin in resus makaken te evalueren, dit om te onderzoeken of het vaccin daadwerkelijk sterk genoeg is om een anti-zelf afweerreactie op te wekken.

Aangezien het HER2 eiwit (mogelijk) in borstweefsel voorkomt, zullen volwassen vrouwelijke dieren gebruikt worden

Project selected for Retrospective Assessment

Project selected for RA

yes [1]

Deadline for RA

Reasons for retrospective assessment

Contains severe procedures

Use non-human primates

Yes [1]

Other reason

Explanation of the other reason for retrospective assessment

Additional fields

National field 1

National field 2

National field 3

National field 4

National field 5

Project start date

Project end date

Project approval date

ICD code 1

ICD code 2

ICD code 3

Link to previous NTS version

Outside the EC system