

# De hond als kankermodel in de zoektocht naar nieuwe therapeutische alternatieven

Eline Abma\*, Laetitia Cicchelerio\*, Hilde de Rooster, Sylvie Daminet, Niek Sanders

*Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België. hilde.derooster@ugent.be*

*\* De bijdrage van beide auteurs is gelijkwaardig*

## Samenvatting

In kankeronderzoek wordt het knaagdierkankermodel beschouwd als de standaard. De translatie van onderzoeksresultaten van knaagdier naar mens is echter verre van optimaal en het wordt dan ook aanbevolen om de werkzaamheid van nieuwe kankergeneesmiddelen te bevestigen in hogere diersoorten vooraleer humane studies worden gestart. Honden met spontane kanker zijn de perfecte kandidaten. De histologische, biologische en genetische achtergrond van kanker is beter vergelijkbaar tussen honden en mensen dan tussen knaagdieren en mensen. Tevens is de tumorontwikkeling en de interactie tussen de tumor, de gastheer en de micro-omgeving van de tumor analoog aan die bij de mens. De diagnostische en behandelingsmogelijkheden voor de hond zijn overeenkomstig aan die voor de mens, terwijl de progressie van kanker in honden snel genoeg is om binnen een aanvaardbaar termijn resultaten te bekomen. Tenslotte is het reglementair gezien makkelijker om honden op te nemen in klinische onderzoeken dan humane patiënten, wat uitgebreide mogelijkheden voor onderzoek verschaft. De hond zelf heeft uiteraard ook baat bij deelname aan klinische studies omdat deze een bijkomende kans op genezing kunnen bieden.

## Knaagdierkankermodellen

Knaagdierkankermodellen worden in kankeronderzoek beschouwd als het standaardmodel en bieden een welgekende basis voor het testen van de toxiciteit, de potentie en de therapeutische doeltreffendheid van nieuwe kankertherapeutica. Knaagdieren zijn populair als kankermodel vanwege een brede waaier aan voordelen. De meeste onderzoeksmethoden zijn uitermate toegespitst op knaagdieren. De overgrote meerderheid van de beschikbare antistoffen zijn gevalideerd voor gebruik bij knaagdieren. Daarnaast bieden inteeltlijnen een zeer goede standaardisatie en is er de mogelijkheid om tumoren te laten ontwikkelen uit kankercellen afkomstig van dieren van dezelfde lijn. Daarenboven zijn knaagdieren makkelijk en goedkoop te huisvesten en onderhouden. Maar de translatie van kankeronderzoek van knaagdier naar mens blijkt vaak verre van optimaal. Slechts een derde van de meest succesvolle knaagdieronderzoeken wordt effectief opgenomen in humane klinische studies >>

en ondanks succesvolle preklinische proeven in knaagdiermodellen faalt 85% van deze proeven in daaropvolgende humane klinische studies. Het gros van deze falende proeven beslaat het onderzoek naar kankertherapeutica.

Er wordt verondersteld dat dergelijke proeven falen in humane patiënten omwille van een grotere concentratie aan circulerende immunosuppressieve cytokines en de aanwezigheid van verscheidene immunosuppressieve checkpoints bij de mens die mogelijks minder aanwezig zijn in knaagdieren. Daarnaast is er een verschil in werking van zowel de aangeboren als verworven immuniteit tussen mens en knaagdier. Dit omvat verschillen in de leukocyten, Toll-like receptoren, natural killer cel inhibitorische receptoren, Fc-receptoren, immunoglobulines, componenten van de B-cel en T-cel signaalcascade,  $\gamma\delta$ T-cellen, cytokines en cytokine receptoren, Th1/Th2 differentiatie, de antigen-presenterende functie van endotheliale cellen en tot slot chemokines en de expressie van chemokinereceptoren. Een ander zeer belangrijk feit is dat de tumoren bij knaagdiermodellen heel vaak artificieel worden geïnduceerd, ofwel door middel van injectie met chemicaliën, ofwel door middel van inoculatie met gekweekte kankercellen. Dit verschilt sterk van het ontstaan van een spontane kanker, wat een langzaam en ingewikkeld proces is. Daarnaast zijn de inteelt-knaagdierlijnen niet volledig immunocompetent, waardoor deze modellen de complexiteit van spontane kankers niet kunnen benaderen. Door deze inherente verschillen in kankerontwikkeling tussen knaagdierkankermodellen en humane patiënten kunnen knaagdierkankermodel extreem complexe proces van humane carcinogenese niet perfect weerspiegelen. Als gevolg hiervan hebben experimentele testen in knaagdierkankermodellen een zeer lage voorspellende waarde wat betreft de doeltreffendheid van antitumorale behandelingen bij mensen. Dit leidt tot dure en weinig efficiënte Fase I onderzoeken in mensen, wat de vraag doet rijzen naar een alternatief en intermediair dierlijk model voor humane oncologische patiënten. Na een initiële evaluatie met positieve resultaten in knaagdiermodellen wordt dan ook aangeraden om therapeutische agentia verder te evalueren in hogere diersoorten.

## De hond als kankermodel

Sinds 1976 werden verscheidene klinische proeven uitgevoerd op honden met spontane kanker waarbij de resultaten een meerwaarde boden op de informatie die reeds vergaard werd uit de meer traditionele onderzoek vormen zoals knaagdiermodellen en humane klinische proeven. Klinische proeven bij honden hebben onderzoekers in staat gesteld om informatie te bekomen die moeilijk of onmogelijk te vergaren was geweest in knaagdieren of humane patiënten.

Meer en meer wordt duidelijk dat er biologische, praktische en reglementaire argumenten zijn voor het gebruik van honden met spontane kanker als een intermediair model in humaan kankeronderzoek.

## Biologische argumenten

Vanuit een biologisch standpunt gezien bieden klinische proeven met honden verscheidene voordelen aan humaan kankeronderzoek. Naast het feit dat tumoren bij honden ontstaan in aanwezigheid van een werkend immuunsysteem, is ook de biologische, histologische en genetische achtergrond van kanker veel beter vergelijkbaar tussen honden en mensen dan tussen knaagdieren en mensen.

Aangezien kanker bij honden spontaan ontstaat, zijn de tumorontwikkeling en de interactie tussen de tumor, de gastheer, en de micro-omgeving van de tumor vergelijkbaar met deze bij mensen. Het spectrum van kanker bij de hond is even divers als bij de mens en initiatie en progressie worden beïnvloed door gelijkaardige factoren waaronder leeftijd, geslacht, voortplantingsstatus, voeding en omgevingsfactoren. Daarenboven resulteert de intratumorale (cel-tot-cel) heterogeniteit in deze kankers in dezelfde dodelijke eigenschappen als die



van humane kankers, waaronder verworven therapieresistentie, herval en metastasering. Bij verschillende tumoren werd aangetoond dat er overtuigende histologische gelijkenissen bestaan tussen kankers bij hond en mens. Histologische analogie werd gevonden in melanoma, non-Hodgkin lymfoma, leukemie, osteosarcoma, weke delen sarcoma en in prostaat-, mamma-, long-, hoofd-, nek- en blaascarcinoma.

Daarnaast zijn de genetische moleculaire veranderingen die kanker aansturen vrijwel identiek in honden en mensen. Dit werd ondertussen aangetoond bij lymfoma, osteosarcoma, melanoma, glioma en weke delen sarcoma maar is allicht ook voor de meeste andere kankertypes het geval. Alhoewel er geargumenteed wordt dat honden populaties meer inteelt bevatten dan mensen, werd er reeds aangetoond dat de genetische diversiteit voor een bepaald tumor type in beide populaties gelijkaardig zijn.

Deze overeenkomsten hebben als gevolg dat de reactie op therapie bij de hond gelijkaardig is aan de reactie op therapie bij de mens en aldus een zeer hoge voorspellende waarde heeft.

### Praktische argumenten

Vanuit een praktisch standpunt gezien zijn gelijkaardige diagnostische en behandelmethodes mogelijk voor honden en mensen. Chirurgische interventies, medische beeldvorming en staalname van weefsels en/of bloed bij honden zijn vergelijkbaar met die in humane patiënten. Het huidig wetenschappelijk klimaat is gunstig voor klinisch onderzoek op honden vanwege steeds toenemende diersoort-specifieke onderzoeksmethoden en toename van diergeneeskundige infrastructures die voldoen aan de strenge normen voor 'good clinical practice'.

Vergeleken met onderzoek bij humane patiënten, is klinisch onderzoek bij honden zeer tijdbesparend. Een aantal types kanker (bv. osteosarcoma en hersentumoren) komen vaker voor bij honden dan bij mensen; dit leidt tot een hoger aantal patiënten die gerekruteerd kunnen worden voor klinisch onderzoek en aldus tot het sneller bekomen van resultaten. Daarenboven is de progressie van kanker bij honden enerzijds traag genoeg om reactie op de therapie betrouwbaar te kunnen vergelijken en anderzijds snel genoeg om resultaten te bekomen binnen een aanvaardbare termijn. De gouden standaard voor de evaluatie van therapeutisch kankeronderzoek is de 'overall survival' en het relatief korte verloop van kanker in honden laat een doeltreffende en tijdige beoordeling toe van nieuwe kankertherapieën. Terwijl de beoordeling van het ziekte-vrij-interval of de overleving in humane onderzoeken vaak meerdere, soms tot tientallen jaren beslaat, neemt het verkrijgen van dezelfde informatie bij klinisch onderzoek in honden veel minder tijd in beslag, in een aantal gevallen slechts enkele maanden.

»

Al deze factoren maken het mogelijk om klinische proeven met voldoende statistische 'power' te kunnen ontwerpen. Nog een, niet-onbelangrijk, voordeel van klinische proeven op honden is de lagere kostprijs in vergelijking met humane klinische proeven. Niettemin blijven de voordelen van klinisch onderzoek bij honden niet enkel beperkt tot het vormen van een fundering van humaan kankeronderzoek. Vooralsnog zijn de behandelmethoden in veterinaire oncologie eerder beperkt. Klinische studies kunnen een extra kans bieden op genezing aan honden die uitbehandeld zijn of aan honden waarvan de eigenaars kostenbeperkt zijn. Eigenaars van honden met kanker willen de beste optie voor hun huisdier en velen zijn bereid om deel te nemen aan klinische onderzoeken. Hun bijdrage in het voordeel van veterinaire en humane medische wetenschappen wordt over het algemeen als zeer positief beschouwd. Zelfs indien de experimentele behandeling onvoldoende curatief effect teweegbrengt, appreciëren de eigenaars de grondige opvolging en begeleiding van hun huisdier tijdens een klinische studie. Hierdoor kunnen de onderzoekers vaak rekenen op uitgesproken therapietrouw, het terugkeren voor regelmatige opvolging, toelating tot biopsie en zelfs autopsie.

## Reglementair

Vanuit een reglementair standpunt gezien, is het makkelijker om honden te laten deelnemen aan klinische studies dan humane patiënten. Bij humane patiënten wordt de toegang tot klinische onderzoeken enkel toegestaan in refractaire gevallen. In de diergeneeskunde is dit niet het geval; elke patiënt mag deelnemen wanneer er door de eigenaar een voorgelichte toestemming wordt ondertekend en er door de onderzoekers toestemming van de ethische en de deontologische commissie werd bekomen. Dit laat toe om nieuwe therapeutische mogelijkheden te evalueren in de vroegste fase van kanker maar ook in gevallen van minimaal overblijvende ziekte, bijvoorbeeld na chirurgie of chemotherapie. Translationeel onderzoek kan gefaciliteerd worden door een goede samenwerking tussen diergeneeskunde en humane geneeskunde en aldus kunnen dure Fase I onderzoeken in humane patiënten geoptimaliseerd of zelfs vermeden worden.

## Ervaring tot nu toe

Een goede wisselwerking tussen veterinaire en humane onderzoeksinitiatieven heeft al geleid tot de ontwikkeling van een vaccin met een adenovirale vector gericht tegen dendritische cellen, nieuwe lidmaat-sparende technieken bij patiënten met osteosarcoma, de inhalatie van cytokines bij de behandeling van humane patiënten met pulmonaire metastasen en een DNA-vaccin voor melanoma's bij honden (Oncept®), waarvan de doeltreffendheid en veiligheid geleid heeft tot verdergezet klinisch onderzoek bij humane patiënten met melanoma's.

Natuurlijk is klinisch onderzoek op honden met kanker niet enkel bevorderlijk voor de ontwikkeling van nieuwe kankerbehandelingen, het draagt ook bij in tot het onderzoek van milieुरisicofactoren, kankerbiologie en –progressie en de identificatie van kanker-geassocieerde genen.

Zowel op biologisch, praktisch en reglementair vlak is de hond met spontane kanker een ideaal intermediair diermodel voor humane oncologische patiënten.

*Dit artikel is met toestemming van de auteurs en van het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift overgenomen uit:*

*Abma E, Ciccheler L, de Rooster H, Daminet S, Sanders NN (2016). De hond als kankermodel in de zoektocht naar nieuwe therapeutische alternatieven. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift: 85, 167 - 170.*

*De referentie lijst is beschikbaar op aanvraag*

«