



## Niet-technische samenvatting 20186584

•

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Betere behandeling baarmoederhalskanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	baarmoederhalskanker, hyperthermie, radiotherapie, chemotherapie, DNA herstel remmers

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translatieel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Jaarlijks krijgen in Nederland ongeveer zevenhonderd vrouwen baarmoederhalskanker. Als de tumor niet geopereerd kan worden, dan is radiotherapie met chemotherapie de keus van behandeling. Desondanks sterft meer dan de helft van deze vrouwen aan de tumor. De behandeling moet dus beter.</p> <p>Radiotherapie en chemotherapie beschadigen het DNA van de tumor. Door DNA-herstel wordt de behandeling minder effectief. Een oplossing is het DNA-herstel te remmen. Dit afremmen kan met specifieke remmers zoals hyperthermie en remming van belangrijke DNA-herstel eiwitten.</p> <p>Bij hyperthermie wordt de tumor in de patiënt met uitwendige microgolven gedurende een uur verwarmd tot 42°Celsius. Hyperthermie is bovendien een grote aanwinst omdat veel patiënten chemotherapie slecht verdragen. Het is een unieke strategie om lokaal het DNA-herstel uit te schakelen.</p> <p>Echter, de volgorde waarin de hyperthermie behandeling gegeven moet</p>
---	--

	<p>worden is niet duidelijk. Hyperthermie voor of na de radiotherapie. Voorafgaand leidt tot een betere doorbloeding van de tumor waardoor de tumor gevoeliger wordt voor radiotherapie, maar er is ook een gevaar van het verstopt raken van vaatjes waardoor de tumor juist minder zuurstof krijgt en minder gevoelig wordt voor radiotherapie. In Europese klinieken wordt hyperthermie voor de radiotherapie gegeven. In de VS precies andersom. Met beide methoden versterkt hyperthermie de radiotherapie maar de beste volgorde is niet bekend. Hier willen we een duidelijk antwoord op krijgen.</p> <p>Een ander probleem is dat na hyperthermie de tumor minder gevoelig wordt voor warmte. Opgewekte stress eiwitten beschermen de cel tegen de verwarming. Met specifieke stresseiwit-remmers willen we dit tegengaan.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>Toevoegen van gecombineerde hyperthermie en specifieke DNA herstelremming aan standaard behandelingen als radiotherapie of chemotherapie geeft nieuwe mogelijkheden voor de kankerbehandeling. Het voordeel van de toevoeging van hyperthermie is dat er geen systemische bijwerkingen zijn. De specifieke DNA herstelremmer wordt alleen toegediend bij de hyperthermie behandeling zodat van die behandeling de bijwerkingen minimaal zullen zijn.</p> <p>Het toevoegen van een gecombineerde behandeling met hyperthermie en specifieke DNA herstelremming aan de standaard radiotherapie en chemotherapie behandeling kan leiden tot sterke verbetering, 20% meer overleving, van de behandeling van baarmoederhalskanker.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Muizen 792</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Stukjes tumor worden vanuit donormuizen bij andere muizen in de rechterachterpoot ingebracht. Dit leidt nauwelijks tot ongerief. Injecties met chemotherapeutica veroorzaken kortdurende stress, pijn of ongemak. Indien de tumoren worden behandeld met chemotherapie kunnen de muizen last hebben van bijwerkingen. In de groep muizen waarbij de tumor snel groeit kan gewichtsverlies optreden. Daarnaast kunnen de dieren zich hierdoor ook ziek voelen.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Licht: n=43;5%; matig: n=749;95%</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>Gedood voor het verzamelen van weefsel.</p>

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p> <p>Hyperthermie heeft effect op de bloedstroom in de tumor. Bij milde hyperthermie behandelingen (41-42°C) wordt de bloedstroom sterker waardoor de tumor meer zuurstof toegevoerd krijgt. Hierdoor worden met name zuurstofarme gebieden gevoeliger voor radiotherapie en chemotherapie. In celkweek is de bloedstroom niet te na te bootsen waardoor proefdieren noodzakelijk zijn. De behandelingen met hyperthermie gecombineerd met remmers, radiotherapie en chemotherapie kunnen niet bij patiënten uitgevoerd worden omdat die behandelingen nog niet beschikbaar zijn. Pas na uitgebreid dierexperimenteel onderzoek</p>
-----	--

kunnen we bepalen of deze behandelingen toepasbaar zijn bij patiënten.

**4.2 Vermindering**

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

Er wordt een zo gering mogelijk aantal dieren gebruikt door gebruik te maken van statistische afwegingen en kennis van eerdere experimenten die in het kader van de hyperthermie experimenten zijn uitgevoerd. Daarnaast zal er na elk experiment een evaluatie plaatsvinden voordat de volgende stappen worden genomen.

**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.

Voor de groei van menselijke tumorcellen worden naakte muizen (zonder immuunsysteem) gebruikt. Deze gebruikte modellen zijn de best beschikbare, omdat het is gebleken dat in muizen zonder goed werkend afweersysteem de kankercellen goed kunnen uitgroeien tot een tumor die qua structuur en kenmerken de menselijke situatie goed benaderen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De muizen zullen in groepen worden gehuisvest in kooien met vrije toegang tot voedsel en drinkwater. Er zal een goede controle op het welzijn van de dieren zijn en indien nodig worden de dieren gedood.

**5 In te vullen door de CCD**

Publicatie datum

5 december 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee