



Niet-technische samenvatting 20186984

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | **Behandel mogelijkheden bij endometriumkanker door het remmen van oestrogenen** |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar. |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Baarmoeder, endometriumkanker, oestrogeen, hormoontherapie, remmer. |

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
- 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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Endometriumkanker (EK) is kanker van het slijmvlies (endometrium) van de baarmoederholte. EK is de meest voorkomende gynaecologisch kwaadaardige aandoening en treft ongeveer 1.400 vrouwen per jaar in Nederland. Over het ontstaan van EK is nog weinig bekend, wel weten we dat 80% van de gevallen oestrogeen afhankelijk is. Dit wil zeggen dat het vrouwelijk geslachtshormoon oestrogeen, verantwoordelijk is voor de groei van deze kankercellen. Ook weten we dat endometriumcellen onder invloed van het enzym 17 β -HSD1 zelf kunnen zorgen voor aanmaak van oestrogeen, waardoor er een omgeving wordt gecreëerd die cel en tumorgroei stimuleert. Het belang van 17 β -HSD1 is in eerder onderzoek naar andere oestrogeen-afhankelijke aandoeningen zoals endometriumhyperplasie, endometriose en borstkanker aangetoond, remmers voor dit enzym zijn reeds ontwikkeld en worden gebruikt in dierenstudies.

| | |
|---|--|
| | Met dit onderzoek willen we d.m.v. chirurgische ingrepen (injectie van EK cellen in de baarmoeder en het verwijderen van de eierstokken van de muis) en toediening van een specifieke 17 β -HSD1-remmer onderzoeken of: <ul style="list-style-type: none"> - de 17β-HSD1-remmer de groei van EK kan remmen - het enzym 17β-HSD1 van toekomstige therapeutische waarde kan zijn bij EK patiënten.] |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | [De opgedane kennis kan leiden tot het ontwikkelen van nieuwe mogelijkheden voor anti-oestrogeen therapie. Anti-oestrogeen therapie is over het algemeen goed verdraagbaar door patiënten en kent weinig bijwerkingen en kan mogelijk breder ingezet worden bij andere hormoongevoelige tumoren, zoals borstkanker en prostaatkanker. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | [Tijdens deze studie verwachten we gebruik te maken van 344 vrouwelijke muizen in 5 jaar tijd.] |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | [De verwachte negatieve gevolgen van de chirurgische ingrepen in de baarmoeder en eierstokken zijn: <ul style="list-style-type: none"> - Tumor groei - Pijn - Verlies van spiermassa - Gewichtsverlies] |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | [In het totaal zal van de dieren 6.1% mild en 93.9% matig ongerief ondervinden.] |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | [De muizen worden aan het eind van het onderzoek geheel volgens de richtlijnen geëuthanaseerd, waarna het weefsel verder onderzocht kan worden.] |

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. | [De 17 β -HSD-1 remmer is met goed resultaat uitvoerig getest met celkweek technieken, op tumoren uit patiënten (<i>ex vivo</i>) en het chicken chorioallantoic membrane (bevruchte kippeneieren) model (deze studie hebben we reeds gepubliceerd). Desondanks kunnen deze experimenten de complexe communicatie tussen normale cellen en de kankercellen in een tumor niet nabootsen. Dit is echter wel van onmiskenbaar belang voor het tumor micromillieu (de tumor cellen, bloedvaten, immuuncellen), deze omgeving is bepalend voor de groei van de tumor. Het uitvoeren van deze studie is niet mogelijk in patiënten, omdat HSD-INH (als ook andere 17 β -HSD1 remmers) nog niet goedgekeurd is voor klinisch gebruik. De enige methode om het mogelijke therapeutische belang van de remmer te onderzoeken, is in muizen met endometriumkanker. Om het benodigde aantal muizen te minimaliseren hebben we experimenten uitgevoerd in bevruchte kippeneieren, <i>in-vitro</i> studies en patiëntenmateriaal. |
|--|---|

De weefsels die we verkregen hebben uit onze vorige muizenstudies, worden momenteel gebruikt om de experimentele omstandigheden die minder effectief zijn te vermijden en zo de meest optimale omstandigheden te gebruiken voor de nieuwe muizenstudie.

4.2 Vermindering

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

Beeldvormingstechnieken worden gebruikt om direct het effect van de therapie op de celgroei via een niet-invasieve manier te meten, waarvoorheen meerdere dieren nodig waren. Tevens is het met deze toepassing mogelijk om per individuele muis het tijdstip te bepalen waarop de effectiviteit van de te testen therapie optimaal is.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

We maken bij dit onderzoek gebruik van muizen omdat de kennis over kankerontwikkeling en -therapie hier het beste bekend zijn. Er is gekozen voor een muismodel met een verzwakt immuunsysteem. Het gebruik van muizen met een intact immuunsysteem is niet mogelijk gezien het immuunsysteem de injectie van de kankercellen zal afstoten. Tevens maken we gebruik van moleculaire beeldvorming om kankergroei en therapie respons zichtbaar te maken, dit geeft een verfijning omdat er geen instrumenten gebruikt worden om het lichaam van de muis binnen te gaan en toch deze processen nauwkeurig te kunnen meten.

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 dagelijks gecontroleerd worden op hun welzijn. Ze krijgen adequate verdoving en pijnstilling en indien een humaan eindpunt wordt bereikt, zal het dier geëuthanaseerd worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21 juni 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee