Niet-technische samenvatting 20174025

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Verbeteren van de behandeling van endometriumkanker door het toepassen van hormoontherapie.
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.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ 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

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 (vrouwelijk geslachtshormoon) afhankelijk is. Dit wil zeggen dat oestrogeen verantwoordelijk is voor de groei van deze kankercellen. Ook weten we dat endometriumcellen onder invloed van het enzym 17β-HSD1 zelf kunnen zorgen voor aanmaak van oestrogeen, waardoor er een ideale omgeving wordt gecreëerd voor celgroei en dus ook voor tumorgroei.
In eerder onderzoek naar andere oestrogeenafhankelijke aandoeningen zoals endometriumhyperplasie, endometriose en borstkanker is het belang van 17β-HSD1 reeds aangetoond. Ook zijn er remmers voor dit enzym geproduceerd. Deze remmers zijn nog niet goedgekeurd voor humane

studies en worden dus gebruikt in dierenstudies.
Met dit onderzoek willen we de mogelijkheid bestuderen of de 17β-HSD1-remmer de groei van endometriumkanker kan remmen en tevens of het een potentiele geneesmiddel kan zijn bij EK patiënten.
De doelstelling van deze aanvraag is:

→ Testen of het remmen van 17β-HSD1 leidt tot sterke vertraging in de groei van endometriumkanker bij muizen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

- Het ontwikkelen van een muismodel voor dit onderzoek waarbij de tumor in de baarmoeder groeit.
- Onderzoeken of we de tumorgroei kunnen remmen met de 17β-HSD1-remmer.
- De opgedane kennis kan leiden tot het ontwikkelen van nieuwe mogelijkheden voor EK therapie. Hormonale therapie (zoals 17β-HSD1-remmer) 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 maximaal 288 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 zijn:
- Chirurgische ingrepen in de baarmoeder en eierstokken
- Tumor groei
- Pijn
- Verlies van spiermassa
- Gewichtsverlies

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

- 45% mild ongerief
- 55% matig ongerief

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na het onderzoek worden de dieren geëuthanaseerd.

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 remmer is al uitvoerig getest met behulp van celkweek technieken, op tumorweefsel van patiënten (*ex vivo*) en op bevruchte kippeneieren. De volgende stap is dat we de complexe communicatie tussen normale cellen (zoals immuuncellen, maar ook het systemisch en lokaal hormoonmetabolisme), en de kankercellen in een tumor willen onderzoeken. Dit kunnen we niet nabootsen in het loboratorium, daarom zijn we genoodzaakt hiervoor een proefdiermodel te gebruiken.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal

Door eerst onderzoek te doen m.b.v. celkweek technieken, kippeneieren en tumorweefsel van patiënten, hebben we al een vermindering van het aantal proefdieren kunnen realiseren.
Ook hebben we ervoor gekozen om het experiment te verdelen in 3 fases, waarbij we in de eerste 2 fases de juiste experiment-condities zullen

	dieren wordt gebruikt.	vaststellen (zoals het aantal cellen nodig voor het ontstaan van de tumor en de juiste dosis oestrogeen). Op deze manier kan tijdens de 3e fase de meest optimale condities gebruikt worden, waardoor er minder dieren nodig zijn. Beeldvormingstechnieken worden gebruikt om direct het effect van de therapie op de celgroei via een niet-invasieve manier te meten, ook hierdoor zijn minder proefdieren nodig.
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.	We maken bij dit onderzoek gebruik van muizen omdat hierbij de meeste kennis over kankerontwikkeling en therapie beschikbaar is. Voor dit onderzoek ontwikkelen we een model waarbij de tumor groeit in de baarmoeder. De interactie tussen het omliggende weefsel en de tumor is bepalend voor het hormoonmetabolisme, en daarmee het ontstaan van de tumor en de tumorgroei. Het gekozen muismodel komt daarmee het meest overeen met de humane situatie en is daardoor het meest relevant. 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 in 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	29 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee