



## Niet-technische samenvatting 20171008

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Gentherapie voor de behandeling van rechter hartfalen bij pulmonale arteriële hypertensie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Pulmonale arteriële hypertensie, rechter hartfalen, gentherapie, behandeling

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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)	Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een zeldzame (16.2 patiënten per 1 miljoen inwoners) maar dodelijke longziekte. De levensverwachting van PAH-patiënten is slechts 3 tot 5 jaar (bij een relatief jonge patiëntengroep van 50 jaar of jonger). In PAH leidt vernauwing van de bloedvaten in de longen tot een verhoogde bloeddruk in het longvaatbed. De huidige behandeling bestaat uit een combinatie van vaatverwijders die selectief op de longcirculatie werken. Patiënten overlijden aan de gevolgen van rechter hartfalen, omdat het hart niet meer in staat is het bloed door de aangetaste longslagaderen te pompen. Echter is de adaptatie van het hart aan de druk in de longen heel erg verschillend tussen patiënten en niet afhankelijk van de mate van druk overbelasting. Op dit moment is de enige manier om het hart te ontlasten en
---	--

te laten herstellen in pulmonale hypertensie, een longtransplantatie. Door schaarste in aantal organen en progressie van de ziekte komt deze optie te laat voor de meeste patiënten. Daarom willen we een nieuwe hart-specifieke behandeling ontwikkelen.

Er bestaan grote individuele verschillen in de mate waarin de rechter hartkamer zich kan aanpassen aan de hoge drukken in de longcirculatie. Inmiddels zijn er enkele celprocessen geïdentificeerd die deze verschillen zouden kunnen verklaren. We hebben momenteel geen medicijnen die selectief deze celprocessen kunnen beïnvloeden. Wij denken dat het ons wel lukt met gentherapie. Met behulp van vectoren (virus met genconstruct) kunnen we beschermende genen in de hartspiercellen inbrengen. Hiermee hopen we de ontwikkeling van rechter hartfalen te voorkomen, danwel te vertragen. Bij een positief studieresultaat zal deze therapie verder worden onderzocht in PAH-patiënten.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Vooralsnog is er geen therapie voorhanden die specifiek de rechter hartkamer ondersteunt bij PAH. Deze studie onderzoekt een volledig nieuwe benadering om de adaptatie van de rechter hartkamer te verbeteren. Wetenschappelijk is deze studie belangrijk, omdat de rol van genen tot nu toe niet goed kon worden onderzocht bij de afwezigheid van genetische diermodellen van deze ziekte. Maatschappelijk is deze studie belangrijk omdat we hopelijk een compleet nieuwe behandeling gaan vinden voor rechter hartfalen, een zeer ernstige conditie waar vooralsnog geen goede behandeling voor is. Aangezien gentherapie al voor andere indicaties wordt toegepast in patiënten, zal bij een positief studieresultaat een klinische studie kunnen worden geïnitieerd.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Ratten: 15 voor de pilot, 90 voor de hoofdstudie (105 in totaal).
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Er zijn 5 belastende ingrepen die een effect kunnen hebben op het welzijn van de dieren:
1. 40% van de dieren ondergaan injecties om de ziekte in het diermodel te induceren.
  2. 40% van de dieren zullen verblijven in een zuurstofarme omgeving voor een periode van 4 weken.
  3. 100% van de dieren zal ontwaken uit narcose vanwege metingen aan het hart om de ziekte vast te stellen voor de start van de behandeling.
  4. 40% van de dieren zal een operatie ondergaan voor de lokale toediening van het virus.
  5. 30% van de dieren zal ernstig hartfalen ontwikkelen.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- 20% maximaal licht ongerief  
50% maximaal matig ongerief  
30% maximaal ernstig ongerief
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Alle ratten worden gedood en weefsel wordt gebruikt voor verder onderzoek.

## 4 Drie V's

#### 4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Vooraf is de effectiviteit van de lokale toediening van de gentherapie in hartspiercellen (transfectie) getest in celculturen. In onze pilot studie zullen we de wijze van toediening onderzoeken om optimale transfectie te garanderen.

Om te bepalen of gentherapie een mogelijke toepassing kan hebben in klinische behandeling van PAH-patiënten, zal de effectiviteit van de interventie ook moeten worden onderzocht in een proefdiermodel. In het bijzonder is het essentieel om te weten of de interventie de interactie tussen hartfunctie en longvaatafwijkingen heeft veranderd. Dit kan niet nagebootst worden in celsystemen.

#### 4.2 **Vermindering**

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

We hebben op verscheidene manieren het aantal proefdieren verminderd:

- Aantal controle dieren geminimaliseerd
- Metingen gestandaardiseerd, waardoor minder variatie tussen de dieren
- Gebruik van geavanceerde en non-invasieve meetmethodes waardoor verschillen nauwkeurig worden waargenomen
- Combineren van in- en ex-vivo metingen zodat aantal observaties per dier worden gemaximaliseerd.

#### 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.

In het protocol zijn verscheidene verfijningen opgenomen in het studieprotocol om het ongerief te verminderen:

- Narcose en pijnstilling: Om te voorkomen dat sommige metingen veel stress en/of pijn induceren, zullen verschillende metingen onder algehele narcose worden uitgevoerd en zullen de ratten na de operatie sterke pijnstilling toegediend krijgen.
- Intensieve monitoring: Onze dieren worden dagelijks gecontroleerd en gewogen. Op deze manier kunnen we het ontwikkelen van manifest rechter hartfalen vroeg detecteren, en worden de ratten tijdig geëuthanaseerd (na de laatste *in vivo* metingen) om hun lijden te beperken.

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

De ratten zullen gezamenlijk worden gehuisvest. Er is kooiverrijking, inclusief een loopwiel welke de vrijwillige activiteit van de rat meet op een diervriendelijke manier. Anesthesie, pijnstilling en humane eindpunten zullen worden toegepast.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 juni 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee