



Niet-technische samenvatting 20209866

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Verbeterde behandeling van longziekte: het testen van kandidaat-behandelmethoden in diermodellen
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Longziekte, rechter hartfalen, behandeling, muismodellen, ratmodellen

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)
- Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een zeldzame maar dodelijke longziekte. Bij patiënten met PAH leidt een belemmerde bloeddorstrooming door het longvaatbed tot een verhoogde bloeddruk in de longen en een overbelast hart. De overbelasting van het hart leidt tot hartfalen en uiteindelijk de dood. Omdat genezing van deze ziekte meestal niet mogelijk is, hebben patiënten een sterk verminderde kwaliteit van leven en een beperkte levensverwachting. De levensverwachting van patiënten met deze ziekte is slechts 3 tot 5 jaar (bij een relatief jonge patiëntengroep van 50 jaar of jonger). De huidige behandeling bestaat uit een combinatie van bloedvat verwijdende medicijnen die selectief op de longbloedvaten werken. Deze huidige behandeling is echter niet voldoende om het hartfalen te stoppen of te voorkomen. De enige manier om het hart te ontlasten en te

laten herstellen in deze ziekte, is een longtransplantatie. Door schaarste in het aantal beschikbare organen en voortschrijding van de ziekte komt deze optie te laat voor de meeste patiënten.

Binnen dit project zullen we werken aan de ontwikkeling van nieuwe kandidaat-behandelingen voor deze longziekte. Deze kandidaat-behandelingen en bijbehorende methodes zullen worden getest en verfijnd in muizen of ratten, zodat ze vervolgens kunnen worden onderzocht in patiënten en bij positief resultaat op de langere termijn kunnen worden ontwikkeld tot effectieve behandelingsmethode voor deze longziekte.

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

De opbrengsten uit dit project zijn enerzijds in diermodellen geteste kandidaat-behandelingen voor PAH en anderzijds nieuwe kennis en inzichten rond de ziekteprocessen onderliggend aan dit ziektebeeld.

Wetenschappelijk belang: de door het uitvoeren van interventiestudies in muizen en ratten zullen de onderzoekers een beter inzicht krijgen in de factoren die het succes van een kandidaat-behandeling bepalen. Dit is belangrijk omdat in het wetenschappelijk onderzoek de rol van een aantal van deze factoren (bijv. bepaalde genen, eiwitten) en de mogelijke interacties tussen factoren tot nu toe nog niet voldoende aandacht heeft gekregen. Daarnaast zal de nieuw verkregen kennis bijdragen aan nieuwe inzichten in de ziekteprocessen onderliggend aan de ziekte en ander gerelateerde ziektebeelden, bijvoorbeeld betreffende de rol van de linkerhartkamer.

Maatschappelijk belang: de kandidaat-behandelingen kunnen op basis van de uitkomsten uit deze studies verder ontwikkeld worden op de langere termijn tot een behandeling die veilig en effectief is voor gebruik in patiënten. Dit onderzoek is van groot maatschappelijk belang omdat deze ziekte een zeer ernstige conditie is waarvoor tot op heden geen goede behandeling beschikbaar is.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In dit project zullen experimenten worden uitgevoerd op muizen en ratten. Wij verwachten voor dit onderzoek maximaal **776** muizen en **840** ratten nodig te hebben in 5 jaar. De totale som van het aantal proefdieren is **1616**.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Om PAH in een diermodel te kunnen nabootsen ontstaan bij de dieren ook negatieve gevolgen door de symptomen van deze ziekte. Dit is helaas een belangrijk onderdeel van dit onderzoek en niet te voorkomen. Bij hartfalen is een afname van lichaamsgewicht te zien, de dieren worden dagelijks gecontroleerd en gewogen en indien nodig worden ze voortijdig **gedood** (een humaan eindpunt toegepast). **De meeste dieren zullen tot het eind van het experiment geen hartfalen ontwikkelen, hierbij zal het ongerief niet boven de matig uitkomen. Maximaal 12% van de dieren (alleen de ratten) kan wel hartfalen ontwikkelen met ernstig ongerief.**

Ernstig ongerief is helaas niet te vermijden. Patiënten komen vaak ook binnen in de kliniek met tekenen van rechter hartfalen. Daarom is rechter hartfalen ook onderdeel van onze uitkomstmaat. Dit is nodig om deze dieren te kunnen vergelijken met onze patiënten, zodat de uitkomsten van onze experimenten representatief zijn. Daarnaast zullen negatieve gevolgen voor de proefdieren voortkomen uit de behandelingen en het monitoren van de effecten.

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

Licht ongerief: **maximaal 71% van de muizen, maximaal 0% van de ratten**
Matig ongerief: **maximaal 29% van de muizen, maximaal 76% van de ratten**
Ernstig ongerief: **maximaal 0% van de muizen, maximaal 24% van de ratten (max 2 dagen).**

Hartfalen is helaas een belangrijk onderdeel van dit onderzoek en is niet te voorkomen, hierbij kan bij een deel van de dieren ernstig ongerief optreden. Het is erg moeilijk om hartfalen te kunnen zien bij knaagdieren. De lichaamsgewichten van deze dieren schommelen enkele grammen gedurende de dag. Overdag slapen deze dieren en zullen ze weinig eten en drinken, maar wel ontlasting produceren. De eerste dag van hartfalen, is moeilijk te herkennen, omdat dit zowel een dagelijkse schommeling van het lichaamsgewicht kan zijn, als het eerste signaal van hartfalen. Bij een tweede dag van afvallen kan vrijwel altijd met zekerheid gezegd worden dat een dier hartfalen heeft.

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Alle dieren worden na afloop van de experimenten gedood, waarna 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 proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- Alle behandelingen die in dit project getest worden in dieren, zijn eerst uitgebreid getest in relevante andere systemen, zoals gekweekte cellen of op eerder verzameld patiënt weefselmateriaal. De experimenten in proefdieren zijn erop gericht informatie te verkrijgen over complexe processen die met alternatieve methodes niet getest kunnen worden. Het gaat hierbij bijvoorbeeld over de verdeling van een (experimenteel) geneesmiddel in het hele lichaam, interactie met het immuunsysteem, en de interactie tussen hartfunctie en longbloedvat-afwijkingen. Dit kan vooralsnog niet nagebootst worden in celweek of andere modelsystemen. Als zodanig heeft onderzoek in proefdieren geeft belangrijke informatie over veiligheid en effectiviteit van een kandidaat-behandeling, die van groot belang is, voor de toepassing van de nieuwe behandeling in patiënten.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Ter vermindering van het aantal dieren, zullen de volgende overwegingen gebruikt worden bij ieder experiment:
- De groepsgrootte benodigd voor het verkrijgen van goed onderbouwde resultaten zal door middel van statistische methodes bepaald worden. Hierbij zal gestreefd worden naar het minimaliseren van het aantal gebruikte controle dieren.
 - Het onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van standaard procedures en metingen om variatie tussen individuele experimenten te voorkomen.
 - Er wordt gebruik gemaakt van niet-invasieve beeldvorming (echo van het hart) om long- en hartfunctie gedurende een langere periode in een dier te kunnen volgen.
- Voor het project als geheel geldt dat de studies worden uitgevoerd in een gefaseerde opzet waardoor gebruik van het optimale aantal dieren wordt gewaarborgd.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest vergelijkende zijn, gelet op de
- De experimenten in dit project worden uitgevoerd in ratten of muizen. Muizen en ratten vertonen qua orgaanstructuur en genetische opbouw grote overeenkomsten met de mens. Daarnaast zijn in muizen veel genetische technieken mogelijk. Gedurende de afgelopen decennia is veel ervaring opgedaan met het onderzoek in muizen, waardoor veel vergelijkingsmateriaal, verschillende muizenstammen en modellen

doelstellingen van het project.

beschikbaar zijn. Ook zijn muizen goed te houden en te hanteren, wat het onderzoek vergemakkelijkt. Voor ratten gelden grotendeels dezelfde argumenten voor gebruik, behalve genetische modellen. Daarnaast zijn ratten veel groter dan muizen, waardoor bepaalde procedures die in muizen niet uitgevoerd kunnen worden, in ratten wel getest kunnen worden.

We hebben gekozen voor vier diermodellen welke wetenschappelijk erkent zijn als op dit moment het beste diermodel voor pulmonale arteriële hypertensie. We hebben veel ervaring met de toegepaste onderzoekstechnieken, hiermee wordt onnodig lijden bij de dieren voorkomen.

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

De proefdieren zullen gezamenlijk worden gehuisvest in een omgeving met kooiverrijking. Bij de operaties en andere invasieve behandelingen worden algehele narcose en effectieve pijnstilling toegepast. In geval van ernstig onverwacht ongerief worden de humane eindpunten toegepast. Al het onderzoek in dit project zal door gekwalificeerd personeel worden uitgevoerd in een gespecialiseerde proefdierfaciliteit. Daarnaast zal ervaren personeel zorgdragen voor de controle van het welzijn van de dieren. Er zijn protocollen aanwezig waarin procedures voor het hanteren van dieren, alsmede richtlijnen voor narcose en pijnstilling, zijn vastgelegd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13 november 2020

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee