



Niet-technische samenvatting 20171286

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van gentherapie voor ernstige erfelijke leverafwijkingen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Erfelijke ziekten, gentherapie, immuun suppressie, Adeno Associated Virale Vector, plasmapherese

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel 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>Voor vrijwel alle ernstige erfelijke leverziekten is levertransplantatie de enige behandeling. Dit is een grote chirurgische ingreep met de nodige risico's op complicaties. Daarnaast heeft deze behandeling meer nadelen, zoals het levenslang moeten slikken van medicijnen die het immuunsysteem remmen. Dit is nodig om afstoting te voorkomen met als risico dat de kans op infecties, kanker en diabetes toeneemt. Vanwege deze nadelen en het tekort aan donoren is er behoefte aan alternatieve behandelingen.</p> <p>Gentherapie lijkt een goed alternatief. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een speciaal aangepast onschadelijk virus. Met dit aangepaste virus wordt een goede kopie van het defecte gen in de lever gebracht. Deze aanpak is succesvol getest in patiënten met hemofilie (een bloedstollingsziekte). Eén injectie van het aangepaste virus met het gen voor stollingsfactor IX, bleek</p>
---	--

	<p>genoeg om de lever deze stollingsfactor te laten produceren en de kans op bloedingen te normaliseren.</p> <p>Er is soms sprake van aanwezige antistoffen die deze therapie verstoort. Doel van dit project is te voorkomen dat die antistoffen ontstaan en als ze er zijn te verminderen. Dit is nodig om genterapie geschikt te maken voor alle patiënten met een erfelijke leverziekte. Nu kan een derde deel van de patiënten niet behandeld worden doordat ze antistoffen tegen deze het aangepaste virus hebben door een eerdere infectie. Ook indien het effect van de behandeling vermindert door schade aan of groei van de lever, kan de genterapie niet herhaald worden vanwege antistoffen in het bloed van de patiënt die ontstaan zijn als reactie van het immuunsysteem op de eerste behandeling.</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>Het ontwikkelen van een methode die de vorming van de antistoffen voorkomt en/of de hoeveelheid van reeds aanwezige antistoffen in het bloed vermindert. Als dit lukt dan is genterapie mogelijk voor alle patiënten met een erfelijke leverziekte. De schatting is dat in Nederland meer dan duizend personen een erfelijke leverleverziekte hebben voor wie genterapie een goed alternatief voor een levertransplantatie lijkt.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Voor dit onderzoek hebben we maximaal 101 ratten nodig en minimaal 89 ratten, afhankelijk van de effectiviteit van de verfijning van de methode.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Uit eerdere experimenten is gebleken dat de het onder verdoving injecteren van het aangepaste virus geen negatieve gevolgen heeft voor de ratten. Voor het aanbrengen van leverschade is het nodig een deel van de lever te verwijderen. Hiervoor is een grote operatie nodig die pijnlijk is. Voor het filteren van het bloed om antilichamen te verwijderen is het nodig om naalden in bloedvaten te plaatsen. Dit zal pijn geven en kan bloedingen veroorzaken.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Het aangepaste virus met het gewenste gen wordt onder verdoving in de staart geïnjecteerd en daarna wordt onder verdoving regelmatig bloed afgenomen. Dit levert gering ongerief op bij 101 dieren (100%). Bij de helft van de ratten wordt een stuk van lever operatief verwijderd om het effect van leverschade op deze nieuwe behandeling te bestuderen. Door het geven van pijnstilling wordt het ongerief zoveel mogelijk voorkomen. Dit resulteert in matig ongerief. Indien het niet lukt om het ontstaan van de antilichamen helemaal te voorkomen, zal bij een klein deel van de ratten onderzocht worden of deze verwijderd kunnen worden door het bloed te filteren. Dit is een ingrijpende behandeling die matig ongerief geeft bij een kwart van de dieren. Indien dat effectief blijkt zal bij een grotere groep het bloed gefilterd worden en onderzocht worden of daardoor de genterapie behandeling weer mogelijk wordt. Bij de ratten die bij eerdere behandeling al matig ongerief hebben ondervonden zal het totale ongerief ernstig zijn</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De ratten worden gedood. Dit is nodig om het effect van de genterapie en de herbehandeling op de lever te kunnen vaststellen. Ook wordt de samenstelling van de gal bepaald als maat voor het effect van de behandeling.</p> <p>Om vast te stellen of de genterapie geen nadelige effecten heeft, worden ook andere organen, zoals nieren, longen en milt onderzocht op diverse weefselkenmerken, op het voorkomen van littekenweefsel en op de aanwezigheid van de vector.</p>

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.
- Het aantonen van een effect van de remming van de afweer en van het filteren van het bloed is een voorwaarde voor verantwoorde toepassing van deze methoden in studies bij patiënten. Het effect daarvan op de behandeling van de leverziekte is alleen mogelijk in dieren die de leverziekte hebben.
-
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- De proeven worden statistisch goed onderbouwd om deze studie met een minimum aantal ratten uit te voeren. De optimale dosering van de genterapie is reeds in eerdere studies vastgesteld waardoor het aantal doseringen is beperkt tot twee en het toevoegen aan deze studie van ratten die geen behandeling krijgen niet nodig is. Vanwege het verschil in effectiviteit tussen mannen en vrouwen zal het effect van herhaalde toediening eerst in mannen worden bepaald. In de vrouwen zal alleen het effect van de optimale behandeling getest worden waardoor het totaal aantal dieren dat nodig is voor deze studie afneemt.
-
- 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.
- De noodzakelijke dierproeven worden alleen gedaan in een rattenstam die de ziekte zoals die optreedt in patiënten, het beste benadert. Hierbij is gekozen om dit eerst in volwassen ratten te onderzoeken omdat de herhaalde behandeling effectief moet zijn in volwassenen waarbij het effect door het oplopen van leverschade verdwenen is. Pas indien in volwassen dieren een effectieve herbehandeling mogelijk is wordt met de in dat experiment vast gestelde dosering onderzocht of dit toepasbaar is in jonge dieren. We zullen evalueren of we de werkwijze van het filteren van het bloed kunnen verfijnen door dit vanuit de staart te doen in plaats van in de hals.
-
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Verwijderen van een stuk van de lever is een zware operatie die onder volledige verdoving uitgevoerd wordt. Om de hinder van de dieren na deze operatie te beperken, krijgen ze na de operatie pijnstilling . Ook krijgen ze voer en drinken in de kooi om gewichtsverlies na de operatie zoveel mogelijk te beperken. Het plaatsen van de naalden in het bloedvat en het filteren van het bloed zal onder volledige verdoving gedaan worden om de pijn zoveel mogelijk te voorkomen.
-

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

24-10-2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee