



Niet-technische samenvatting 2016548

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Gentherapie voor ernstige erfelijke leverziekten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Leverziekte, Gentherapie, Adeno-Associated-Viral-vector (AAV), Cholestase

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Levertransplantatie is de enige behandeling voor vrijwel alle ernstige erfelijke leverziekten. Er is behoefte aan andere behandeling omdat er te weinig donoren zijn. Ook heeft de transplantatie nadelen vanwege het levenslang innemen van medicijnen die afstoting voorkomen. Hierdoor kunnen infecties, tumoren en diabetes ontstaan. Verder betreft het een grote chirurgische ingreep die ook risico's met zich meebrengt. Gentherapie, waarbij met een transportmiddel (een vector) een gen in het lichaam wordt gebracht ter vervanging van een defect gen, lijkt een goed alternatief. Er zijn inmiddels voorbeelden dat deze therapie goed uitpakt. Eén injectie met het gen voor stollingsfactor IX, een belangrijk onderdeel van de bloedstolling, bleek genoeg om de lever deze stollingsfactor te laten produceren en de hemofilie in patiënten met een tekort aan factor IX te behandelen. Gentherapie is toepasbaar voor veel erfelijke leverziekten. In dit project wordt gezocht naar een nieuwe behandelingsvorm voor erfelijke progressieve cholestase (PFIC). Bij deze ziekte is de galvorming verstoord
---	---

door de afwezigheid van een bepaald eiwit. Herstellen van de productie van deze eiwitten met gentherapie normaliseert de galvorming, voorkomt leverschade en maakt een levertransplantatie overbodig.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Het belang van dit onderzoek is dat er een andere minder belastende behandeling wordt ontwikkeld voor erfelijke leverziekten waarvoor levertransplantatie momenteel de enige behandeling is. De schatting is dat er in Nederland meer dan duizend personen lijden aan de een of andere erfelijke lever leverziekte. Gentherapie lijkt voor al die verschillende leverziekten een goed alternatief. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Er zijn 770 genetisch gemodificeerde muizen nodig |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De muizen zijn een model voor patiënten die lijden aan ernstige leverziekte. Ze vertonen dan ook de symptomen die daardoor veroorzaakt worden, zoals minder eetlust en slechte groei. De gentherapie bestaat uit een eenmalige injectie van de vector. Bij de muizen wordt regelmatig bloed afgenomen om het effect van de behandeling te volgen |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De schatting is dat de helft van de muizen milde hinder ondervindt en de andere helft matig. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De muizen zullen gedood worden. Dit is nodig omdat bij onbehandelde patiënten leverbeschadiging optreedt en veel littekenweefsel wordt gevormd. Om het effect van de gentherapie op de lever te kunnen vaststellen, wordt de lever uitgenomen, onderzocht of de galvorming genormaliseerd is en of de hoeveelheid littekenweefsel is verminderd.
Om vast te stellen of de gentherapie geen nadelige effecten heeft, worden ook andere organen, zoals nieren, longen en milt nader onderzocht op diverse weefselkenmerken, op het voorkomen van littekenweefsel en op de aanwezigheid van de vector. |

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 eerste stap in het onderzoek is de effectiviteit van de vectoren te onderzoeken in cellen van mensen. Pas als ze daar de verwachte effecten te zien geven, gaan de proeven verder in muizen. Het aantonen van een effect in deze muizen is een voorwaarde voor verantwoorde klinische studies bij patiënten. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo | De proeven worden statistisch goed onderbouwd om deze studie met een minimum aan muizen en een minimum aan ongerief te kunnen uitvoeren. Het is bekend dat de behandeling met bepaalde gentherapievectoren bij |

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

mannen beter werkt. Daarom zullen we met die vectoren eerst het onderzoek uitvoeren bij mannetjes en alleen als dat succesvol is het effect in vrouwtjes bestuderen.

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 de genetisch gemodificeerde muizen waarin de ziekte zoals die optreedt in patiënten, het beste wordt benaderd. Hierbij is gekozen voor jonge muizen omdat de gentherapie behandeling effectief moet zijn in kinderen. Om voldoende levercellen te kunnen bereiken worden de vectoren met het gen daarin geïnjecteerd in de bloedbaan.

Een dergelijke toediening en het bestuderen van het effect op het ontstaan van leverschade kan alleen in deze specifieke diermodellen. De ernst van de leverschade in deze muizen hangt mede af van de samenstelling van de gal. Door de samenstelling van de gal te veranderen zodat die meer op die bij de mens lijkt, wordt ook de leverschade meer vergelijkbaar met de schade bij de patiënt.

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

Net als bij de patiënten met deze ziekte gaan de muizen minder eten en groeien ze daardoor minder snel. De muizen worden eerst dagelijks, later wekelijks, gecontroleerd op gewicht en algeheel welbevinden. Indien nodig wordt een stof aan het dieet toegevoegd om de galsamenstelling meer te doen lijken op die van de mens. Dit veroorzaakt meer leverschade, en meer ziekte bij de dieren, wat essentieel is voor dit diermodel. Maar de schade moet ook niet te groot worden. Omdat jonge muizen extra gevoelig zijn voor dit effect, wordt daarom het dieet pas aangepast als ze wat ouder zijn. Ook de dosering van de stof kan worden verlaagd om de schade verder te beperken. Ernstige ziekte uit zich o.a. door gewichtsverlies. Muizen die te veel gewicht verliezen, worden gedood om het leed te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

1 augustus 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee