



Niet-technische samenvatting 2016724

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van gentherapie voor chronisch hartfalen
1.2 Looptijd van het project	09-01-2017 tot 31-12-2018
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	hartfalen, gentherapie, varken

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)	De hartspier wordt van zuurstof voorzien via twee kransslagaders. Bij een hartinfarct is een tak van de kransslagader afgesloten. Daardoor krijgt het deel van de hartspier achter de afsluiting geen zuurstof meer en sterft af. Op die plaats ontstaat een litteken, waardoor een deel van de pompfunctie van het hart verloren gaat. Op den duur kan dit leiden tot ernstig, invaliderend, hartfalen (HF). De huidige behandeling van HF patiënten is vooral gericht op symptoombestrijding en ondersteuning van de hartactiviteit met medicatie. Deze medicijnen hebben soms bijwerkingen en leveren geen herstel op van de hartspier. Meer dan de helft van alle patiënten met chronisch hartfalen overlijdt binnen 5 jaar. Op dit moment is gentherapie voor behandeling van hartfalen in ontwikkeling. Deze therapie is gebaseerd op . Ze hebben een AAV, dat de genetische code voor het S100A1 eiwit bij zich draagt. Het is bekend dat
---	--

functieverlies van het hart gepaard gaat met een lage S100A1 waarde, terwijl dit eiwit een belangrijke rol speelt bij de activiteit van de hartspier. Het adeno-associated virus (AAV) wordt tegenwoordig beschouwd als het meest geschikte vector-systeem. AAVs komen overal en in meerdere varianten in de natuur voor. Er bestaan 11 serotypes. Veel mensen raken wel een keer in hun leven besmet, maar ze worden niet ziek.

In de afgelopen jaren hebben de onderzoekers een AAV, dat de genetische code voor het S100A1 eiwit bij zich draagt. Het is bekend dat functieverlies van het hart gepaard gaat met een lage S100A1 waarde, terwijl dit eiwit een belangrijke rol speelt bij de activiteit van de hartspier. Voor alle veiligheid is het virus kreupel gemaakt: het kan wel de cel binnendringen, maar zich daar niet vermenigvuldigen. Door zo'n vector in het hart van patiënten te brengen gaan de spiercellen S100A1 eiwit produceren, waardoor het tekort wordt aangevuld en de hartfunctie kan verbeteren.

Voordat kan worden besloten om een nieuwe therapie in patiënten te testen, moeten veiligheid en werkzaamheid afdoende zijn aangetoond in diermodellen (preklinische onderzoeksfase). Als onderdeel van het preklinisch onderzoeksprogramma van S100A1 gentherapie worden in dit project de eigenschappen van verschillende vectorkandidaten nader onderzocht.

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

Hieruit zal blijken welk type vector bij de gebruikte dosis het meest efficiënt de hartspier binnendringt en hoeveel van het werkzame eiwit daar dan wordt aangemaakt. Het onderzoek moet bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuwe behandeling voor patiënten met chronisch hartfalen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden max. 140 varkens gebruikt.

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

De vector wordt toegediend door middel van hartkatheterisatie. De procedure is vergelijkbaar met een dotterbehandeling, die bij mensen wordt uitgevoerd om afsluiting van een kransslagader op te heffen. Voor deze ingreep wordt een kleine huidsnede in de hals gemaakt. Daar hebben de dieren na de operatie weinig last van. Op de dag na operatie wordt bloed afgenomen via een tijdens de operatie ingebrachte bloedvatkatheter in het oor. Daarna, tot 4 weken na de behandeling, nemen we nog meerdere keren bloed af. Daarvoor moeten de dieren kortstondig worden gefixeerd.

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

Het ongerief is voor alle dieren matig. Het wordt grotendeels bepaald door de (kortdurende) stress, meer dan pijn, die bij sommige experimentele handelingen optreedt.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de experimenten worden de dieren geëuthanaseerd. Een patholoog-anatoom gaat het hart en de andere organen onderzoeken.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Voordat een medicijn in proefpersonen kan worden getest moet de veiligheid en werkzaamheid eerst uitgebreid in proefdieren worden onderzocht. Het gebruik van een proefdier-vrije methode is niet mogelijk, omdat het

doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

onderzoek moet worden uitgevoerd met een bewegend(kloppend) hart, bij een intacte bloedcirculatie en in aanwezigheid van een actieve stofwisseling. Er zijn nog geen alternatieven die dat kunnen nabootsen.

4.2 **Vermindering**

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

Het aantal gebruikte dieren per behandeling is gebaseerd op eerder uitgevoerd onderzoek.

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.

Proeven in ratten hebben eerder veelbelovende resultaten opgeleverd, maar die kunnen niet zomaar worden vertaald naar de mens. Voor dit onderzoek gebruiken we varkens, omdat het varkenshart qua bouw en grootte sterk lijkt op het menselijk hart.

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

De operatie wordt uitgevoerd door ervaren chirurgen. Na de operatie worden de dieren apart in een hok gelegd, zodat ze rustig kunnen bijkomen uit de narcose. In het verdere verloop van de proef verblijven ze in een groep. Ter afleiding worden speelattributen aangeboden. Er worden zo min mogelijk stressvolle handelingen uitgevoerd. Elke dag controleren we het gedrag en de gezondheid van de dieren. Als er met de dieren iets aan de hand is, wordt de dierenarts geconsulteerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

25 januari 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee