Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016775

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Op weg naar nieuwe behandelingen voor erfelijke stofwisselingsziekten
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Erfelijke ziekten, innovatieve therapie; gentherapie

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)

Patiënten met de erfelijke stofwisselingsziekten Ornithine transcarbamoylase (OTC) en tyrosinemie type 1 missen een enzym dat betrokken is in de stofwisseling. Deze ziekten geven ernstige ziektebeelden. Aan de laatst genoemde ziekte kunnen kinderen zonder goede behandeling vroegtijdig overlijden. De huidige behandeling is beperkt en/of zeer ingrijpend. Doel van het hier voorgestelde project is om een totaal nieuwe strategie te onderzoeken, waarbij het erfelijke defect hersteld kan worden en leidt tot herstel van de ziekte. Het defect wordt veroorzaakt door vertalingsfouten van het DNA naar het enzym dat nodig is voor de stofwisseling. Deze fouten worden “splicedefecten” genoemd. Slechts een deel van het DNA bevat de informatie die nodig is om eiwitten, in dit geval het enzym, te kunnen maken (exonen). Tussen deze exonen ligt DNA met een onduidelijke inhoud

		(intronen). Voor een goede vertaling moeten deze intronen weggehaald worden zodat de exonen naadloos aan elkaar komen. Bij erfelijke mutaties in gebieden dichtbij exon-intron overgangen gaat dit proces vaak mis. Het wordt geschat dat bij ruim 15% van alle erfelijke ziekten een ”splice-defect” de reden is. Het lijkt mogelijk om aangedane cellen in het lichaam te instrueren hoe om te gaan met het erfelijke defect en op een correcte manier de intronen te verwijderen. Onze strategie is om de cel een aangepast eiwit te laten maken dat onderdeel is van dit proces, en dat deze vertalingsfouten kan corrigeren. In het laboratorium kan het “splicingprobleem” met deze strategie opgelost worden. In dit project gaan we de eventuele bij-effecten van deze aanpak, en het herstel van de ziekte onderzoeken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijk belang: Tot nu toe hebben we de effectiviteit van de strategie om de genetische fout te herstellen alleen in het laboratorium onderzocht. Dit project zal duidelijk maken of deze strategie ook in een proefdiermodel voor deze ziekten toepasbaar is en/of er nadelige bij-effecten optreden. Maatschappelijk belang: In ruim 15% van alle patiënten met erfelijke mutaties leiden deze specifieke defecten tot het ontwikkelen van de ziekte. Dit onderzoek kan bijdragen in de ontwikkeling van nieuwe therapie voor een deel van deze mensen. In veel gevallen is er momenteel geen enkele therapie beschikbaar.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen; 650
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De therapie zal worden vergeleken met controle dieren die geen therapie krijgen. In deze controles zullen de ziekten OTC of Tyrosinemie zich volledig ontwikkelen waardoor deze controle muizen ziek zullen bijna allemaal gewicht verliezen. Levergroei wordt veroorzaakt door een operatie waarbij een gedeelte van de lever wordt verwijderd. De lever zal hierdoor gaan groeien. De operatie kan, ondanks pijnstilling, mogelijk pijn en stress veroorzaken. Deficiënte muizen die de therapie krijgen zullen alleen gewicht gaan verliezen als de behandeling niet (meer) werkt
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Ongeveer 14% van de dieren zal maximaal licht ongerief hebben, dit zijn controle groepen zonder FAH of OTC fenotype. Vijftig procent zal matig ongerief hebben, dit zijn dieren die de controlebehandeling krijgen of waarbij een deel van de lever verwijderd wordt. De rest zal maximaal matig ongerief krijgen, maar minder als de therapie aanslaat.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood en weefsels uitgehaald voor verdere analyse.

4 Drie V’s

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom	De methode die de vertalingsfout moet corrigeren wordt in het laboratorium geoptimaliseerd met behulp van mini-genen en op gekweekte cellen. Om te onderzoeken of deze strategie ook gebruikt kan worden om de ziekte te behandelen, zijn dierstudies onvermijdelijk, omdat de gentherapie, zoals we

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	dit in de toekomst mogelijk zouden willen uitvoeren in mensen, niet goed na te bootsen is in proefdiervrije modellen, omdat de structuur van de lever en de interactie met het immuunsysteem van belang zijn. Ook de analyse van mogelijke bij-effecten vereisen het gebruik van een intacte lever in een proefdier.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Er is al veel ervaring opgedaan met dit type gentherapie in muizen en met de ontwikkeling van de ziekte in muizen. Met statistiek wordt het minimaal aantal dieren bepaald dat nodig is voor het beantwoorden van de wetenschappelijke vraag. De onderzoeksgroep heeft veel ervaring met de techniek die gebruikt gaat worden; er hoeven dus geen extra dieren gebruikt te worden om de techniek verder te ontwikkelen. Experimenten gericht op het bepalen van effectiviteit in een groeiende lever zullen alleen worden uitgevoerd als er bewijs voor effectiviteit is in volwassen muizen.
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.	Er wordt gebruik gemaakt van muismodellen die sterk lijken op de ziekte in de mens. Omdat deze ziekten zich meestal presenteren bij jonge kinderen met een groeiende lever zal de effectiviteit van de therapie ook worden onderzocht in diermodellen met veel levergroei. De fout in het DNA in muizen met OTC deficiëntie is dezelfde als in mensen met deze ziekte en de exon-intron overgang lijken zeer sterk op elkaar. Behalve dat deze studie zal aantonen dat deze strategie bruikbaar is om een dergelijke fout in het DNA te corrigeren, zal dit deel van de studie ook bijdragen aan de voortgang van deze aanpak naar de klinische toepassing ervan in mensen.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Bij operaties wordt pijnbestrijding gegeven. Er worden humane eindpunten gehanteerd zodat de dieren niet lang lijden. Specifiek wordt daarbij o.a. gelet op gewichtsafname en uiterlijke kenmerken van ziekte.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	30 oktober 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee