



Niet-technische samenvatting 20186524-4

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	In vivo muizenstudies voor intracellulaire afgifte van nucleotiden in een nieuwe klasse van polymere nanogels
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Nanodeeltjes, DNA/RNA, optimaliseren, gentherapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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>Een veelbelovende nieuwe ontwikkeling in de geneeskunde is gentherapie. Hierbij wordt therapeutisch DNA of RNA toegediend om ziekmakende afwijkingen in de eiwitproductie van cellen te corrigeren. Daarmee wordt de oorzaak van de ziekte bij de bron aangepakt. Toch is gentherapie nog niet breed doorgebroken omdat een veilig en effectief middel om de therapeutische genen in het cytoplasma van de "zieke" doelcellen te brengen ontbreekt.</p> <p>De polymere nanogels, die in deze aanvraag worden getest, kunnen eenvoudig beladen worden met therapeutisch DNA of RNA waarna de nanogels het DNA/RNA effectief in het cytoplasma af kunnen geven om daar hun activiteit uit</p>
---	--

te oefenen. De polymere nanogel zelf wordt daarbij in de cel afgebroken tot onschadelijk fragmenten. Na veelbelovende *in vitro* resultaten met o.a. primaire cellen, dienen deze muizenstudies om deze nanogelen verder te ontwikkelen richting uiteindelijke toepassing in gentherapie.

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

Naast fundamenteel *wetenschappelijke kennis* over gentherapie, wordt belangrijke specifieke kennis verkregen over de toepassingsmogelijkheden van de nanogels als transport- en afgiftesysteem voor therapeutische nucleotiden. Zowel optimale structuur en eigenschappen van de nanogels als specifieke doelcellen waarin de nucleotiden worden afgeleverd worden geïdentificeerd. Klinische toepasbaarheid zal leiden tot een grote doorbraak in de gentherapie, omdat de nanogel formulering huidige, meer risicovolle toedieningsmethoden kan vervangen en nieuwe vormen van gentherapie mogelijk kan maken. Dit is van *grote maatschappelijke relevantie* want er zijn vele ziekten met een genetische oorsprong waarvoor gentherapie uitkomst kan bieden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 1380 muizen over een periode van 5 jaar

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

Toediening van nanogel en daarop volgende metingen kan stress veroorzaken bij de muizen en worden daarom onder narcose uitgevoerd. Verhoogde nanogel-dosering kan ongerief veroorzaken. Signalen van ongerief worden altijd gemonitord en volgens de richtlijnen behandeld.

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

In de experimenten beschreven in deze aanvraag ervaart min. 96% van de muizen licht ongerief en max. 4% matige ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Muizen worden op een humane wijze gedood om weefsel te verzamelen 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 proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Op basis van gebleken effectiviteit in intracellulaire nucleotide-afgifte en transfectie in uitgebreide *in vitro* experimenten met verschillende cellijnen, waaronder ook primaire humane cellen, wordt een selectie gemaakt van potentiële nanogels. Alleen deze nanogels gaan door naar *in vivo* studies om biodistributie, kinetiek, specifieke cel-expressie, etc. te evalueren. Voor deze evaluatie zijn geen alternatieve *in vitro* onderzoeksmethoden gevonden.

4.2 **Vermindering**

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

Experimenten worden uitgevoerd volgens standaard procedures en statistische analyse waarborgt dat het minimale aantal dieren wordt gebruikt. Alleen hoog-potentiele nanogelen worden geselecteerd voor in vivo studies en variaties in structuur, nucleotide belading en nanogel-coating worden uitgevoerd volgens de design-of-experiments methode om maximale informatie uit zo weinig mogelijk experimenten te halen.

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 fysiologie van muizen is enigszins vergelijkbaar met de mens en het genoom van de muis is (na de mens) het beste beschreven, dus met muizen wordt in eerste instantie de meest relevante informatie voor verder gene-therapeutisch onderzoek verkregen.

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

Stress wordt beperkt door de toediening van de nanogel en het maken van beeldopnames onder narcose uit te voeren. Indien mogelijk ongerief op enig moment van de experimenten toch een humane eindpunt bereikt, worden de dieren op humane wijze gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20-4-2022

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Dit betreft een melding.