

Advies betreffende: **Functionele gevolgen van veranderde expressie van het renine-angiotensine systeem (RAS)**

Kennisgever: **Rijksuniversiteit Groningen**

COGEM kenmerk
CGM/010206-02

BGGO nummer
GGO 97-239/2

Datum advies
6 februari 2001

Doel

De doelstelling van de in de oorspronkelijke kennisgeving 97-239 beschreven werkzaamheden richt zich op de overexpressie en downregulatie van componenten van het renine-angiotensine systeem in cellijnen en cardiovasculair weefsel waarbij de functionele gevolgen worden bestudeerd. Ter voorbereiding van de destijds afgegeven beschikking (DGM/SVS GGO 97-239) heeft de COGEM geadviseerd (CGM/980205-02) het betreffende project in te schalen op D-II niveau. In 1999 heeft een wijziging van de beschikking plaatsgevonden naar aanleiding van wijziging ingediend door de aanvragers (DGM/SVS GGO 97-239/1). De huidige kennisgeving betreft een wijziging waarbij de aanvragers verzoeken de geïnjecteerde ratten acht weken na infectie over te brengen naar een faciliteit met een D-I status.

Het experiment

Ratten worden intramyocardiaal geïnjecteerd met een replicatie deficiënt recombinant adenovirus. Acht weken na intramyocardiale injectie van de vector worden onderstaande handelingen verricht:

- Inleiding van de narcose met N₂O/O₂/Isofluraan
- Hartcatheterisatie via a. carotis met behulp van Millar catheter
- Excisie en spoelen van het Hart
- Koppelen van het hart aan een Langendorff opstelling

Replicatie deficiënt recombinant adenovirus

Het recombinant adenovirus dat in de betreffende experimenten wordt gebruikt (Ad-LacZ) behoort tot de groep adenovirale vectoren met een Ad5 serotype. De vector Ad-LacZ is replicatie deficiënt ten gevolge van een deletie van de E1 regio gecombineerd met een partiële deletie in E3. Gilgenkrantz heeft aangetoond dat de expressie van het β -galactosidase na injectie van de Ad-LacZ vector maximaal is in de eerste hierop volgende week. Vervolgens neemt deze expressie geleidelijk af, na 21 dagen kan geen β -galactosidase expressie worden waargenomen. Een soortgelijke adenovirale vector (Ad-CFTR) blijkt één week na toediening niet meer aantoonbaar (Imler et al).

De inschaling en motivatie

Gezien het huidige wetenschappelijk inzicht is het onwaarschijnlijk dat de gebruikte vector acht weken na toediening nog in de ratten aanwezig is. Derhalve heeft de COGEM geen bezwaar om acht weken na injectie van de vector, de handelingen met de betreffende ratten op D-I niveau te laten plaatsvinden, onder voorwaarde dat de gebruikte batch adenovirus vrij is van replicatie competent adenovirus. Tot slot wil de COGEM benadrukken dat de hierboven genoemde herinschaling alleen geldt voor de in dit advies beschreven handelingen. Huisvesting van de dieren dient onveranderd plaats te vinden in een D-II faciliteit zoals omschreven in beschikking (DGM/SVS GGO 97-239/1).