



Niet-technische samenvatting 20172804

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Erfelijke wittestofziekte in kinderhersenen: pathogenese en potentiële interventie therapieën
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Kinderen, erfelijke dodelijke hersenziekte, behandeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" 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)	Neurodegeneratieve ziekten zijn aandoeningen waarbij hersenen en of zenuwstelsel zijn aangedaan. Een van de ernstigste ziekten op dit gebied bij kinderen is de erfelijke wittestofziekte waarbij de witte stof uit de hersenen verdwijnt. Deze ziekte wordt om die reden "vanishing white matter" (VWM) genoemd, "verdwijnende witte stof" en valt onder de zogenaamde 'leukodystrofieën' (de genetische hersen-wittestofziekten). Hierdoor ontwikkelen deze kinderen o.a motorische coördinatieproblemen, spasticiteit en epilepsie. Veel van deze kinderen sterven al heel jong, maar ook de milde vorm van deze ziekte veroorzaakt een relatief vroege dood. Als in gezonde kinderen en volwassenen de witte stof van de hersenen beschadigd wordt, wordt de schade door bepaalde cellen (o.a. astrocyten) gerepareerd. Wij hebben eerder gevonden dat dit herstelmechanisme bij kinderen met VWM faalt. Uit de kliniek weten we dat koorts de ziekte snel kan verergeren. Met
---	--

dit onderzoek willen we met verschillende onderzoeksmethoden uitzoeken hoe VWM werkt, waarom koorts de ziekte zo snel verergert en hoe de beschadigde witte stof hersteld kan worden. De resultaten samen moeten leiden tot een behandelwijze waarbij de ziekte tot staan kan worden gebracht of misschien zelfs wel genezen kan worden.

Om goed te onderzoeken welke cellen, enzymen en eiwitten betrokken zijn, wordt eerst onderzoek uitgevoerd op hersenen van overleden patiëntjes. Dat gebeurt door hersencellen (astrocyten) op een speciale manier in het laboratorium te kweken en onder de microscoop te bekijken. Ook kunnen met speciale technieken betrokken enzymen, eiwitten of anders stoffjes geïsoleerd worden. De gegevens worden vergeleken met gegevens die uit gezonde hersenen verkregen worden. Aan de hand van deze vergelijking wordt duidelijk welke cel of eiwit behandeld moet worden om de wittestofafwijkingen bij VWM te beïnvloeden. Dat is het hoofddoel van deze aanvraag en wordt in het proefdiermodel uitgezocht, dat de ziekte van de patiënt goed nabootst omdat het dezelfde genetische afwijking heeft. De bedoeling is de invloed van een bepaald geneesmiddel of dieet op de ziekte op hersenniveau te onderzoeken. Ook kunnen we in dieren de effecten van behandeling op het loopgedrag bestuderen. VWM is een zeer complexe ziekte. Wij denken dat behandeling op verschillende aangrijpingspunten gericht moet zijn en niet op maar 1 aangrijpingspunt. Dat wordt multimodale therapie genoemd.

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

Uiteindelijk moet het onderzoek leiden tot een multimodale therapie voor patiënten met wittestofziekten. Met multimodale therapie wordt een combinatie behandeling met verschillende onderdelen bedoeld. Wereldwijd lijden 1 op de 7500 kinderen aan een vorm van leukodystrofie. Het onderzoek zal veel wetenschappelijke informatie opleveren om te begrijpen hoe leukodystrofieën precies ontstaan en hoe deze behandeld kunnen worden. Indien dit lukt, kunnen kinderen behandeld worden en zal de ziekte tot stilstand worden gebracht of kan zelfs herstel bereikt worden. Hiermee wordt vroegtijdige kindersterfte voorkomen en heel veel leed in de familie.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zullen in totaal maximaal **12082** muizen worden gebruikt, waarbij in de muizen genetische veranderingen zijn aangebracht, zodat ze eenzelfde type ziekte ontwikkelen in de hersenen (dus ook VWM hebben). In een deel van die muizen worden daarnaast door fokmethoden andere genen ingebracht of uitgeschakeld om te onderzoeken of daarmee uiteindelijk de witte stof hersteld kan worden.

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

De dieren die model staan voor de ziekte zullen net als de kinderen motorische coördinatieproblemen gaan vertonen, en als er niet tijdig wordt ingegrepen ook verlamd raken. De dieren zullen echter voor dat dit gebeurt gedood worden.

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

De dieren zullen maximaal matig ongerief ondervinden. Daar waar een behandeling zal aanslaan, zal het ongerief licht zijn. Een deel van het onderzoek kan worden gedaan met celkweken van hersenmateriaal uit de muizen. Van alle dieren zal ongeveer 40% licht ongerief en 60% matig ongerief ondervinden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen worden gedood om de hersenen te kunnen onderzoeken en waarbij wordt gekeken of er herstel is van de witte stof.

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.
- Er worden wel proefdiervrije methoden gebruikt in het vooronderzoek. Om echter de afwijkingen en de behandeling van deze afwijkingen goed te kunnen onderzoeken is een intact lichaam nodig. De dieren worden gebruikt om geneesmiddel, dieet, gedrag te kunnen meten. Dit kan niet door b.v. celkweek worden vervangen!
Het onderzoek mag uiteraard niet in kinderen gebeuren als nog te weinig bekend is of de behandeling zal werken en of die behandeling dan ook veilig is. Daarom worden muizen gebruikt om de patiënten na te bootsen. De muis staat dus model voor de patiënt.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Er wordt zoveel mogelijk gebruikt gemaakt van materiaal van overleden patiënten. Voor het onderzoek in de muis, wordt per experiment een onderzoeksplan opgesteld met daarin het minimale aantal dieren waarmee het onderzoek kan worden uitgevoerd. Soms is het nodig eerst een klein voorexperiment uit te voeren (een 'pilot') om de haalbaarheid of het beste model te toetsen. Er is een beslisboom gemaakt, met verschillende uitkomsten per experiment. Aan de hand van die uitkomst wordt het vervollexperiment ontworpen. Het aantal dieren in deze projectaanvraag beschrijft het maximale aantal dieren, waarschijnlijk zullen veel minder dieren gebruikt gaan worden.
- 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 muis is het kleinste model waarin de ziekte kan worden nagebootst met dezelfde mutatie in het gen als in de patiënt. Dit model is door ons goed in kaart gebracht. De ziektekenmerken in de muizen komen precies overeen met die van de patiëntjes, en zijn door diervverzorgers goed waarneembaar. De ingrepen worden uitgevoerd door bekwame en ervaren medewerkers. De huisvesting en de voeding van de muizen is gestandaardiseerd zodat weinig spreiding in de resultaten van het onderzoek wordt verwacht.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Het is bekend op welke leeftijd de dieren motorische problemen kunnen gaan vertonen. Ruim voor die tijd wordt het voer op de bodem van de kooi gelegd en worden lange tuiten op de drinkflessen gezet, zodat de dieren makkelijker kunnen eten en drinken. De dieren worden elke dag zorgvuldig geobserveerd en er zijn criteria vastgelegd aan de hand waarvan kan worden vastgesteld dat de spierverswakking gaat optreden. Indien verwacht wordt dat de dieren daarbij meer dan matig ongerief zullen gaan hebben, zullen ze worden gedood zodat het maximale ongerief niet meer dan matig zal zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 30 oktober 2017

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Nee