



Niet-technische samenvatting 20171407

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Therapie ontwikkeling voor de ziekte van Duchenne
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ziekte van Duchenne, spierziekte, dystrofine eiwit, exon-skippen, antisense oligonucleotides

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)	<p>De ziekte van Duchenne is een ernstige progressieve spierziekte leidend tot rolstoelafhankelijkheid vanaf 10-12 jaar en vroegtijdig overlijden rond het 30^e levensjaar. Het is met een incidentie van 1:5000 geboren jongens de meest voorkomende spierziekte. De ziekte wordt veroorzaakt door het gebrek aan het eiwit dystrofine. Naast spierproblemen, leidt het gebrek aan dystrofine ook tot leerproblemen bij veel patiënten. Het maatschappelijk belang van de ontwikkeling van een therapie is groot.</p> <p>Ons onderzoek heeft als doel om de spier en brein pathologie van DMD patiënten beter te begrijpen en daarmee therapieën te ontwikkelen welke dystrofine herstellen, en/of spierkwaliteit verbeteren.</p> <p>Hiermee zullen we:</p>
---	--

1. *Het natuurlijk ziektebeloop in kaart brengen van gehumaniseerde muismodellen.* Belang: door inzicht in het ziekte beloop kunnen vervolgstudies goed worden ontworpen. Kennis over welke spier het meest is aangedaan, vanaf welke leeftijd dieren de ziekte ontwikkelen en in welke uitkomstmaten het meest geschikt zijn is essentieel voor verdere onderzoeken.
2. *Behandeling van dystrofine en/of spierkwaliteit.* Belang: Bij patiënten met de ziekte van Duchenne ontbreekt het eiwit dystrofine. Herstel van dit eiwit zou het ziekte beloop kunnen vertragen. Daarnaast kunnen medicijnen die aangrijpen op de processen van spierafbraak het ziekte beloop mogelijk vertragen.
3. *Karakterisatie en behandeling van brein pathologie.* Belang: Het gebrek aan dystrofine in het brein leidt tot gedrags- en leerproblemen bij patiënten. Wij zullen kennis over breinpathologie in muizen vergaren en op basis daarvan onderzoeken of interventie leidt tot een vermindering van de pathologie. Daar pathologie van het brein sociale participatie van patiënten belet is het van groot belang dat hier onderzoek naar wordt gedaan.

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

De specifieke opbrengsten van dit project zullen zijn:

- Meer inzicht in de pathologie van de spieren, neuromusculaire junctie en het brein van Duchenne muismodellen. Kennis hierover is noodzakelijk voor het ontwikkelen van therapieën.
- Identificatie van een of meerdere potentiële compounds gericht op het herstellen van het dystrofine eiwit in spieren en het brein.
- Identificatie van een of meerdere potentiële compounds gericht op de verbetering van de kwaliteit van spieren en spierfunctie in Duchenne muismodellen.
- Inzicht in de potentiële meerwaarde van een combinatie therapie gericht tegen dystrofine herstel en verbetering spierkwaliteit.

Onze onderzoeken zullen veel wetenschappelijke kennis opleveren over de pathologie en het effect van interventie in zowel spieren als het brein. Wij zullen deze kennis delen middels publicaties en presentaties op congressen met wetenschappers en patiënten/ouders. Tevens zullen gekarakteriseerde muismodellen met andere onderzoekers worden gedeeld. Ondanks de ernst van de aandoening is er geen therapie voor de ziekte van Duchenne. Dit onderzoek zal essentieel zijn in de verdere therapie ontwikkeling. Wij zijn voornemens om zeer veelbelovende compounds in samenwerking met biotech bedrijven verder te ontwikkelen voor klinische studies.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Wij schatten dat er voor dit onderzoek maximaal 15314 muizen worden gebruikt. Dit aantal zal waarschijnlijk lager uitvallen omdat dit aantal is gebaseerd op het geval dat alle door ons te testen compounds door de selectie heen komen en dus zowel lokaal als systemisch worden getest. Dit is hoogst waarschijnlijk niet het geval en als zodanig is het zeer aannemelijk dat het werkelijke aantal muizen vele malen lager zal zijn (bijlage 2). Tevens is mogelijk 1 MRI protocol afdoende om het effect van behandeling op breinpathologie in kaart te brengen en zal het andere protocol komen te vervallen waardoor ook minder dieren nodig zijn.

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

Een klein deel van de muizen zal een operatie ondergaan die onder anesthesie en met pijnbestrijding wordt uitgevoerd, wat kan leiden tot licht tot matig dierenleed. Indien complicaties tijdens of na de operatie optreden zal de muis worden gedood om deze van verder leed te behoeden. Een deel van de muizen kan een fenotype ontwikkelen (kyfose en spierdystrofie). Muizen waarbij het fenotype te ernstig wordt zullen worden gedood om

verder leed te voorkomen. Hierbij worden de in het project beschreven humane eindpunten in acht genomen.

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

Enkele dieren (216 muizen) zullen licht ongerief ondergaan. Het merendeel van de experimenten zal voor matig ongerief zorgen. Daarnaast zullen sommige muizenstammen matig ongerief ondervinden aan hun fenotype, ook wanneer deze geen experimenten ondergaan. Een deel van de experimenten zal van terminale aard zijn (dieren die direct na afloop van de MRI scan of spierfysiologie worden gedood zonder bij te komen uit de verdoving).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de experimenten zullen de dieren worden gedood waarna de spieren en andere organen zullen worden gebruikt voor vervolg onderzoeken.

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.

Voor de ontwikkeling en voorselectie van effectieve en specifieke compounds gebruiken wij uitsluitend celweken (o.a. patiënten cellijnen). Enkel compounds die na uitvoerige testen aan onze selectiecriteria voldoen zullen in muismodellen worden getest. De complexiteit van spieren en het brein en het effect van therapie op pathologie en functie kan niet in cel-systemen na worden gebootst, wat onderzoek in muismodellen noodzakelijk maakt.

4.2 **Vermindering**

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

Onze onderzoeken beschreven in dit project zijn zo optimaal mogelijk ontworpen op basis van voorgaande kennis en pilot experimenten. Bij lokale behandelingen kunnen meerdere compounds in een dier worden getest door behandeling van verschillende spieren. Mannen en vrouwen zullen beiden zoveel mogelijk worden benut. Vervolg experimenten zullen enkel worden aangevangen wanneer er wordt voldaan aan de in het project vooraf opgestelde criteria.

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 muismodellen welke worden gebruikt in deze aanvraag zijn speciaal ontwikkeld voor dit soort onderzoek (hebben een humaan gen), of missen de juiste eiwitten waardoor zij de onderzoeksvraag het beste kunnen beantwoorden. Er zijn geen minder complexe diermodellen beschikbaar waarmee onze onderzoeksvragen kunnen worden beantwoord. Onze jarenlange expertise en ervaring met deze geoptimaliseerde modellen maakt het mogelijk om dit onderzoek op een zo goed mogelijke manier uit te voeren.

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

De handelingen zullen uitsluitend worden uitgevoerd door ervaren onderzoekers/biotechnici. Dieren welke een operatie zullen ondergaan en daarvan bijkomen zullen pijnstilling krijgen. Alle dieren zullen dagelijks worden gecontroleerd op welzijn door de dierverzorgers. Wanneer gezondheidsproblemen worden geconstateerd zullen deze direct met de onderzoeker worden besproken en wanneer welzijn in het geding komt zal het dier direct worden gedood. Criteria waarop gelet zal worden zijn: gewichtsverlies, uitdroging en diarree, verminderde activiteit, gebogen lichaamshouding, ademhalingsmoeilijkheden, bloedingen en condities welke de dagelijkse activiteiten kunnen verstoren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

8 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee