Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20186544

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Remming van pmp22 expressie als therapie voor de degeneratieve zenuwziekte Charcot Marie Tooth (CMT) 1A.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Perifere neuropathie, Charcot Marie Tooth

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)	De zenuwziekte van Charcot Marie Tooth (CMT) is een ziekte aan de zenuwen van de benen en de armen. Patiënten verliezen langzaam controle en spierkracht in hun voeten, benen armen en handen. Het lopen kost meer moeite en men struikelt vaker. De onderbenen worden zichtbaar dunner. Later neemt ook de spierkracht in handen en onderarmen af. Veters strikken of knopen vastmaken gaat moeilijker, of mensen laten snel dingen vallen. Dit komt omdat de buitenste isolerende laag van de zenuwen, de myeline laag die bestaat uit Schwann cellen, afgebroken wordt. Hierdoor werken de zenuwen niet meer goed en worden de spieren minder goed aangestuurd. De reden dat de myeline laag van zenuwen afbreekt is nog niet helemaal bekend. Bij de grootste groep patiënten is de oorzaak waarschijnlijk een duplicatie van het gen pmp22, waardoor er teveel pmp22 gemaakt wordt. Deze vorm van de ziekte wordt CMT type 1A genoemd. We weten dat er veel

		verschillen zijn tussen patiënten, zelfs binnen 1 familie. Sommige patiënten hebben weinig klachten en andere patiënten komen op jonge leeftijd in een rolstoel terecht. In dit project willen wij in muis modellen voor de ziekte CMT1A een nieuwe therapie testen die pmp22 aanmaak kan remmen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Met dit project willen wij een nieuwe therapie testen en inzicht krijgen welke processen een rol spelen bij de afbraak van de myeline laag om de zenuwen. Met deze kennis zouden we de ziekte misschien kunnen sturen richting een langzamer verloop of mildere vorm zodat patiënten niet meer in een rolstoel belanden maar met slechts geringe beperkingen een volwaardig leven kunnen hebben.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We gebruiken muizen die genetisch zijn gemodificeerd zodat ze een goed gelijkend ziektebeeld krijgen zoals dat ook voorkomt bij mensen met CMT. Er zijn 1488 dieren nodig voor dit project.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren krijgen een perifere zenuwziekte gelijk aan wat mensen met de ziekte CMT1A ervaren. Dit ziektebeeld bestaat uit toenemende spierzwakte in de pootjes. De dieren krijgen injecties of onderhuids geplaatste reservoirs met het te testen geneesmiddel. Dieren worden tijdens of na de proef gedood om de zenuwen te analyseren
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dieren ondervinden matig ongerief
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dieren die gebruikt worden voor experimenten worden gedood als onderdeel van het experiment om zenuwweefsel te verkrijgen voor analyse. Dieren die gebruikt worden voor het aanhouden van de muislijnen worden gedood als ze 8 maanden oud zijn om ongerief te voorkomen. Dieren die niet het juiste genotype hebben worden zoveel mogelijk voor verspenen gedood.

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.	De zenuw bestaat uit verschillende soorten cellen. Bij de ziekte CMT1A gaat een deel van deze cellen zich anders gedragen. Deze cellen zijn de Schwann cellen die de myelinelaag om de zenuw vormen. Ze laten los van de zenuwcel en vormen geen beschermende laag meer om de zenuwcel. De interactie tussen de zenuwcellen en de Schwann cellen is ingewikkeld en begrijpen wij nog niet. Daarnaast zijn er ook nog cellen van het immuun systeem die ook een rol spelen in dit proces. Deze compexiteit van de ziekte CMT1A kunnen we niet in een kweekschaaltje nabootsen. We kunnen dit wel goed doen in speciale muizen die hetzelfde ziektebeeld hebben als mensen met de ziekte CMT1A. De CMT1A modellen die wij gebruiken zullen resultaten opleveren die een goed beeld geven van de vergelijkbare processen in de mens en dus zullen de resultaten beter bruikbaar zijn voor de ontwikkeling van therapeutische inzichten.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden	De benodigde aantallen dieren zijn gebaseerd op praktische en technische eisen en beperkingen en zijn statistisch verantwoord om een antwoord op

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	de wetenschappelijke vragen te geven. Voor alle proeven is nauwkeurig bepaald hoeveel dieren er minimaal nodig zijn. Voor dit project zijn vooral de beperkingen van de hoeveelheid weefsel en RNA die we uit een zenuw kunnen halen belangrijk. Dit is een technisch moeilijk proces. We hebben goed gekeken, gebruikmakend van onze ervaring hoeveel zenuwen (en dus dieren) we nodig hebben, om onze analyse zinvol te laten zijn.
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.	Wij gebruiken muismodellen voor CMT1A die als meest gelijkend gelden voor de ziekte CMT type 1A. Er zijn ook andere muismodellen maar die zijn veel heftiger in ziektebeeld en minder goed vergelijkbaar met het ziekte proces zoals dat bij mensen is. De muis CMT1A modellen die wij gebruiken zullen resultaten opleveren die een goed beeld geven van de vergelijkbare processen in de mens en dus zullen de resultaten beter bruikbaar zijn voor de ontwikkeling van therapeutische inzichten. In dit onderzoek testen we verschillende doseringsmethodes van het geneesmiddel. Tijdens dit onderzoek kijken we naar welke methode het minst belastend is voor het dier.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Dieren worden goed gecontroleerd om te voorkomen dat ze teveel schadelijke gevolgen ondervinden of onverwachte problemen krijgen. We zorgen er voor dat dieren niet te oud worden aangezien we weten dat oudere dieren meer ongerief ondervinden. Bij handelingen die pijnlijk kunnen zijn passen we verdoving en pijnstilling toe. Ernstig leed voor dieren in een proef wordt voorkomen door ze op tijd te doden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	14 november 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee