



Niet-technische samenvatting 20197384

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Een gehumaniseerd muismodel voor het testen van spierschade bij FSHD patiënten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Facioscapulohumerale dystrofie (FSHD); spierziekte; DUX4; humaan spierweefsel; 3D-spierweefsel

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>De spierziekte facioscapulohumerale dystrofie (FSHD) wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van het eiwit DUX4 in spiercellen. In gezonde personen komt dit eiwit niet voor in de spieren. De aanwezigheid van DUX4 in spiercellen leidt tot een onomkeerbare schade aan de spieren en uiteindelijk tot spierverslies.</p> <p>Op dit moment is er geen behandeling die de spierschade en het spierverslies in FSHD patiënten voorkomt, stopt, of afremt. Om FSHD te kunnen onderzoeken hebben de huidige FSHD diermodellen een kopie van het humane DUX4 gen. Het DUX4 gen komt namelijk alleen in primaten voor. Deze diermodellen geven meer inzicht in FSHD, maar de spierschade is beperkt en het is onduidelijk of bevindingen vertaalbaar zijn naar FSHD patiënten.</p>
---	--

Het doel van het onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de spierschade bij FSHD patiënten. Om humaan spierweefsel te onderzoeken worden in het lab gemaakte spiercellen of 3D-spierweefsel van gezonde personen en FSHD patiënten getransplanteerd in de voorste scheenbeenspier van muizen. Na de transplantatie bepalen we of de aanwezigheid van DUX4 leidt tot spierschade in het humaan getransplanteerde weefsel. Ook bepalen we of het humaan getransplanteerde 3D-spierweefsel nieuw spierweefsel kan maken. Als we verschillen vinden tussen getransplanteerd 3D-spierweefsel van gezonde personen en dat van FSHD patiënten, dan zullen we al het RNA en alle eiwitten onderzoeken in het getransplanteerde 3D-spierweefsel. Deze experimenten zullen ons meer inzicht geven in de gevolgen van de aanwezigheid van het eiwit DUX4 in spieren van FSHD patiënten.

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

FSHD is een spierziekte waarvoor geen behandeling bestaat. FSHD is één van de meest voorkomende erfelijke spierziekten in Nederland; 1 op de 8500 mensen lijdt aan FSHD. Bij de meeste FSHD patiënten ontstaan de eerste klachten rond het 20^{ste} levensjaar. De ziekte wordt steeds ernstiger en ongeveer 20% van de patiënten wordt uiteindelijk afhankelijk van een rolstoel. Vanwege de chronische aard van de ziekte is de kwaliteit van leven van FSHD patiënten zeer verminderd. Bovendien heeft de ziekte ook een grote invloed op familieleden en vrienden. We verwachten dat dit onderzoek nieuwe wetenschappelijke kennis oplevert over de gevolgen van de aanwezigheid van het eiwit DUX4 in humaan spierweefsel. Deze informatie is zeer belangrijk voor het ontwikkelen van een therapie voor FSHD.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

De schatting is dat er maximaal 600 muizen gebruikt gaan worden. Dit aantal wordt alleen gebruikt als de gemaakte humane spiercellen of het gemaakte 3D-spierweefsel na transplantatie een groot deel van de voorste scheenbeenspier beslaat. Verder zullen we alleen dit aantal muizen gebruiken als we verschillen vinden tussen spiercellen en 3D-spierweefsel van gezonde mensen en FSHD patiënten na transplantatie in de voorste scheenbeenspier.

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

Alle muizen zullen een operatie ondergaan. Voor de transplantatie van humane spiercellen worden eerst de spiercellen van de muis uit de voorste scheenbeenspier gedood. Eén dag later worden de humane spiercellen in de voorste scheenbeenspier van de muis getransplanteerd. Humaan 3D-spierweefsel wordt tussen de spieren in het voorste scheenbeenspier geïmplant. Alle operaties worden uitgevoerd onder verdoving en met pijnbestrijding. Tussen twee weken en drie maanden na de operatie worden de muizen gedood en worden de voorste scheenbeenspieren onderzocht. De operaties kunnen leiden tot complicaties zowel tijdens als na de operatie. Als dit gebeurt, dan worden de muizen gedood om verder leed te voorkomen. Ook kunnen de muizen last krijgen van spierschade of spierverslies na de operatie. De muizen worden daarom veelvuldig gecontroleerd en zullen worden gedood voordat ernstige klachten ontstaan, om verder leed te voorkomen.

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

Alle proeven zullen voor matig ongerief zorgen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden na afloop van de proef gedood, waarna de voorste scheenbeenspieren bekeken worden.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

Voordat we deze muizenproeven uitvoeren, proberen we al veel onderzoeksvragen te beantwoorden in gekweekte cellijnen van FSHD

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

patiënten. Daarnaast nemen we actief deel aan nieuwe ontwikkelingen; zo ontwikkelen we ziektemodellen die gemaakt zijn uit cellen van patiënten, met als belangrijkste voorbeeld het 3D-spierweefsel dat we hier in de muis zullen testen. Deze ziektemodellen zullen uiteindelijk leiden tot vervanging van proefdieren. Om inzicht te krijgen in de gevolgen van de aanwezigheid van het DUX4 eiwit in humaan spierweefsel, is het echter de komende jaren nog onvermijdelijk om gebruik te maken van proefdieren. De vorming van de spieren en het ontstaan van een spierziekte kan (nog) niet nagebootst worden in een proefdiervrij alternatief, omdat deze processen zeer complex zijn.

4.2 **Vermindering**

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

Om een hogere bijdrage van de humane spiercellen in de muisspier na transplantatie te krijgen, vergelijken we eerst verschillende behandelingen die zorgen voor het doden van de spiercellen van de muis en we bepalen wat de beste hoeveelheid humane spiercellen is voor transplantatie. De proeven die we daarna uitvoeren zullen slechts met de beste behandeling en met de beste hoeveelheid humane spiercellen worden uitgevoerd. Daarom zullen we een lager aantal muizen gebruiken voor de vervolgprouven. Verder zullen we beide voorste scheenbeenspieren van een muis gebruiken voor de transplantaties. Hierdoor wordt het aantal muizen dat nodig is gehalveerd, omdat we in één muis zowel spiercellen of 3D-spierweefsel van een gezond persoon als van een FSHD patiënt kunnen onderzoeken.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De noodzakelijke dierproeven worden uitgevoerd bij muizen. Bijna alle dierproeven naar spierziektes en de werking van spieren zijn al uitgevoerd in muizen. Met al deze kennis is de muis dus het meest geschikte model. Omdat DUX4 echter alleen in primaten voorkomt, is het onduidelijk of bevindingen in FSHD muismodellen vertaalbaar zijn naar FSHD patiënten. In ons muismodel zullen we echter humane spiercellen of 3D-spierweefsel transplanteren in de voorste scheenbeenspier van de muis, en dus gebruik maken van een zogenaamd gehumaniseerd muismodel. Onze bevindingen in het humane 3D-spierweefsel zijn naar grote waarschijnlijkheid direct vertaalbaar naar FSHD patiënten.

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

De muizen worden dagelijks gecontroleerd op hun welzijn door de dierversorgers. Zij nemen contact op met de onderzoeker wanneer een muis met gezondheidsproblemen kampt. Indien er complicaties optreden of het welzijn van de muis in het geding komt, dan zal het proefdier worden gedood. Specifiek zal worden gelet op het gedrag van de muizen, hun lichaamsgewicht, hun voortbeweging, en hun ademhaling.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11 april 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

