



Niet-technische samenvatting 20209865

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Waarom neemt de hoeveelheid spiermassa en de kwaliteit van spieren af bij aangeboren spierafwijkingen, en wat kunnen we er tegen doen?
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Skeletspierfunctie, aangeboren spierziekte, congenitale myopathie

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. | Fundamenteel onderzoek
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* | 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) | Goed werkende spieren zijn noodzakelijk voor het dagelijks leven: problemen in skeletspieren (zoals het middenrif, de belangrijkste ademhalingsspier) kunnen leiden tot verslechtering van de kwaliteit van leven en een vroegtijdige dood. Bij een aangeboren spierziekte (myopathie) zitten er vanaf de geboorte al fouten in het erfelijk materiaal, waardoor er zieke spieren worden aangemaakt. Een voorbeeld hiervan is congenitale myopathie: patiënten met congenitale myopathie hebben spierzwakte omdat de spieren niet goed kunnen samentrekken. De afgelopen jaren hebben wij belangrijke stappen gezet in het beter begrijpen van de oorzaken van de verminderde samentrekking van spieren. Deze stappen werden mede gezet in het kader van ons vorige CCD-protocol. Zo hebben we bijvoorbeeld meer inzicht verkregen in hoe het slecht

functioneren van eiwitten, de bouwstenen van spieren, leidt tot spierzwakte en hebben we medicatie getest die de eiwitten in spieren sterker laat reageren op activatie-impulsen (zogenaamde spieractivatoren). Maar we zijn er nog niet. Voorgaand onderzoek heeft weer nieuwe, belangrijke vragen opgeroepen, waaronder 'Hoe spelen recent ontdekte eiwitten in de spiersarcomeer (de kleinste contractie eenheid in spier) een rol in het ziekteproces?'; 'Hoe leiden verschillende mutaties in hetzelfde gen tot zeer uiteenlopende ziektebeelden?'; 'Wat is de exacte locatie van de (gemuteerde) eiwitten in de spiersarcomeer?'. Het is frustrerend dat we van sommige eiwitten niet eens weten waar ze precies zitten in de sarcomeer, terwijl ze wel een belangrijke rol spelen in spierzwakte. Deze vragen willen we de komende jaren gaan beantwoorden.

Dus, teneinde het begrip omtrent de oorzaken van spierzwakte in patiënten met congenitale myopathie te vergroten, hebben wij het volgende onderzoeksdoel: het beter begrijpen van *de lokalisatie en de functie van sarcomeereiwitten*.

We maken gebruik van zowel spierweefsel van patiënten om de oorzaken van afgenomen spierfunctie te begrijpen, maar ook van proefdieren. De proefdieren bieden ons de mogelijkheid om zowel tot in het kleinste detail als op het niveau van algemene lichaamsfunctie de oorzaken van afgenomen spierfunctie te bestuderen. Zo kunnen we zowel het effect van een erfelijke fout onderzoeken op de kleine eiwitten die onze spier doen samentrekken, maar kunnen we ook bestuderen hoe dit het uithoudingsvermogen, de ademhalingsfunctie en de coördinatie van een organisme beïnvloedt. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij therapieën te komen.

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

Ons doel is nieuwe aangrijpingspunten te vinden om zowel de kwaliteit van spieren als de hoeveelheid spierweefsel (spiermassa) te verbeteren. De oorzaak van spierzwakte in patiënten met congenitale myopathie (incidentie 1:25.000) is onduidelijk. Studies van onze groep en ook die van andere internationale onderzoeksgroepen hebben recent aangetoond dat veranderingen in het contractiele apparaat van de spier waarschijnlijk een belangrijke bijdrage leveren. Het doel van onze studie is deze veranderingen beter te begrijpen. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij therapieën te komen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We hebben totaal voor dit project maximaal 5560 muizen nodig. Echter hebben we een aantal beslismomenten in dit project, waarbij we tijdens experimenten besluiten of we doorgaan met vervolggexperimenten of stoppen (go/no-go momenten). Hiermee rekening gehouden, schatten we in dat we minder muizen nodig gaan hebben om het onderzoeksdoel te behalen. Gezien de grootte van de onderzoeksgroep is dit realistisch en haalbaar.

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

De diersmodellen bevatten een mutatie die kan leiden tot spierzwakte. De dieren zullen hier naar verwachting maximaal licht ongerief van ondervinden. De spiermetingen bij een deel van de muizen zullen voor maximaal licht ongerief zorgen.

Injecties bij een deel van de muizen zal voor maximaal matig ongerief zorgen. Een deel van de muizen zal een operatie ondergaan voor het inbouwen van een imaging window, wat voor maximaal matig ongerief zal zorgen. Bij een deel van de muizen zal onder anesthesie een echo worden gemaakt van het hart, wat voor maximaal matig ongerief zal zorgen. Een deel van de muizen zal onder anesthesie onder een microscoop gelegd worden voor imaging, wat voor maximaal matig ongerief zal zorgen.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het

Het verwachte ongerief voor muizen is voor 83% maximaal licht en voor 17% maximaal matig.

project ingedeeld naar de verwachte ernst?

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Na afloop van de experimenten zullen de dieren worden gedood, waarna er zoveel mogelijk weefsel wordt afgenomen voor experimenten en analyses.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- Wij doen onderzoek naar sarcomeren, de kleinste contractiele eenheden van skeletspiercellen. Helaas is het nog niet mogelijk om volwassen skeletspiercellen te kweken vanuit stamcellen. Zodoende bestaan er ook nog geen adequate 'muscle-on-a-chip' systemen. Dit betekent dat we voor experimenten met cellen of weefsel buiten het lichaam (*in vitro* experimenten) proefdieren nodig hebben om vers weefsel te kunnen verkrijgen. Echter zijn deze experimenten geen volledige representatie van de werkelijkheid. Cellen en weefsels in een lichaam zitten in een bepaald milieu van waaruit ze allerlei signalen krijgen die invloed hebben op de werking van de cel en/of het weefsel. Daarom willen we naast deze experimenten ook experimenten uitvoeren in levende muizen om te onderzoeken of de resultaten die we in cellen en weefsels hebben verkregen, de werkelijkheid laten zien.

- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- In het project zijn verschillende go/no-go momenten ingevoegd. Dit betekent dat we in de loop van het project op verschillende momenten zullen bepalen of we doorgaan met experimenten of niet. Een voorbeeld is leeftijd. Omdat spierzwakte zich op verschillende leeftijden kan uiten, verdelen we de verschillende diermodellen per experiment in meerdere leeftijdsgroepen. Als we een leeftijd vinden waar het ziektebeeld tot uiting komt, zullen we geen andere leeftijden testen maar deze leeftijd gebruiken voor vervolg experimenten.

- 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.
- We hebben gekozen voor de muis. Deze keuze is gemaakt omdat er diverse type muizen beschikbaar zijn die zich lenen om complexe fysiologische processen die ten grondslag liggen aan de verminderde spierfunctie te bestuderen. We zullen de muizen gebruiken voor onderzoek naar spierziektes (fundamenteel onderzoek).

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

Tijdens deze studie wordt er alles aan gedaan om het ongerief voor de dieren te minimaliseren: bij het transport van het proefdiercentrum naar het laboratorium wordt zo zorgvuldig mogelijk gehandeld om stress levels zo laag mogelijk te houden; de dieren zullen gedurende de experimenten nauwlettend in de gaten gehouden worden. Er zullen perioperatieve maatregelen genomen worden (pijnbestrijding en anesthesie) en na de operatie zullen de muizen extra gecontroleerd worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	27 augustus 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee