

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar het ontstaansmechanisme en een mogelijke behandelingsstrategie van een neurologische aandoening (Charcot Marie Tooth) in muizen
1.2	Looptijd van het project	1-9-2020-1-9-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Perifere neuropathie, onderliggende mechanismen, eiwit synthese, therapeutische aanpak, ziekte modellen

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 of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Charcot-Marie-Tooth (CMT) perifere neuropathie is een ongeneeslijke ziekte die gekenmerkt wordt door selectieve aantasting van motorische en gevoelszenuwen. Er is maar weinig bekend over de moleculaire ontstaansmechanismen van deze ziekte, en er is momenteel geen geneesmiddel met bewezen werking. Erfelijke vormen van CMT worden onder andere veroorzaakt door afwijkingen in zes genen die coderen voor tRNA synthetases (enzymen in de cel die zorgen voor een essentiële eerste stap in de aanmaak van eiwitten). We hebben voorheen modellen voor deze erfelijke vormen van CMT in de fruitvlieg gemaakt, en we ontdekten een defect in de aanmaak van eiwitten in motorische en gevoelszenuwen van deze fruitvliegmodellen. Ook hebben we een hypothese over het exacte moleculaire ontstaansmechanisme van deze ziekte. In dit project zullen we nagaan of in muismodellen voor CMT hetzelfde gebeurt aangezien dit de meest ziekte-relevante diermodellen zijn die momenteel beschikbaar zijn. Ook zullen we nagaan of de selectieve aantasting van motorische en gevoelszenuwen te verklaren is door een meer uitgesproken defect in eiwitsynthese in deze zenuwcellen, in vergelijking met andere soorten zenuwcellen. Daarnaast willen we onze specifieke hypothese over het moleculaire mechanisme van deze ziekte testen in muismodellen voor CMT. Tenslotte willen we een nieuwe therapeutische aanpak ontwikkelen.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	CMT is een ongeneeslijke ziekte waarvoor momenteel geen werkzame geneesmiddelen beschikbaar zijn. We verwachten dat dit project nieuwe inzichten in het ontstaansmechanisme van CMT zal opleveren en dat we de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel kunnen bevorderen. We gebruiken een nieuwe methode om eiwitsynthese in specifieke celtypes in de muis te bestuderen, wat kan leiden tot nieuwe inzichten in hoe motorische en gevoelszenuwen hun specifieke functies uitvoeren. Daarnaast ontwikkelen en testen wij een nieuwe therapie om de ziekte te herstellen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	muis; geschatte maximale aantal: 2943.

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren zullen tijdelijk stress ondervinden van het wegen en het testen van hun spierfunctie. De dieren ondervinden kortdurende stress en pijn door de injecties of operaties. Invasieve testen en procedures worden onder verdoving uitgevoerd. Het bijkomen uit de verdoving is stressvol voor de dieren. De dieren zullen analgesie ontvangen na pijnlijke procedures. Dieren die een operatie ondergaan zullen individueel worden gehuisvest, dit kan ook stressvol zijn voor de dieren.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Dieren in de proeven die vallen onder de categorie van licht ongerief: 71% Dieren in de proeven die vallen onder de categorie van matig ongerief: 29%
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Op het einde van de experimenten worden de muizen onder diepe algemene verdoving gedood voor het oogsten van relevante weefsels voor histologisch en/of biochemisch onderzoek.

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.	We willen de bevindingen uit eerder onderzoek met cellijnen en met fruitvliegen nu bevestigen in deze muismodellen, omdat deze modellen de situatie bij patiënten beter benaderen. Muizen zijn zoogdieren en staan evolutionair dicht bij de mens dan vliegen. Wij gebruiken een muismodel met een genetisch defect dat bij een subgroep van CMT patiënten voorkomt. Hierdoor ontwikkelen deze muizen dezelfde neurologische problemen in het motorisch gedrag, zenuwen en spieren. Dit muismodel is het meest representatieve model voor de ziekte in de mens, en is hierdoor bij uitstek het beste diermodel om te gebruiken. Ons eerder onderzoek met dit muismodel heeft aangetoond dat de ziekte voorkomen kan worden door genetische manipulatie waarbij de hoeveelheden van een bepaald stofje worden verhoogd. Dit stofje komt al natuurlijk voor in het lichaam en verhoging van de hoeveelheden hiervan veroorzaakt geen schade. De volgende stap is om te bestuderen of de ziekte kan worden voorkomen zonder genetische manipulatie, maar door het toedienen van dit stofje direct na geboorte of als de muizen al jong-volwassen zijn. Het toedienen gebeurt middels injectie, wat niet mogelijk is in het vliegmodel.
-----	---	--

4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Met behulp van statistische berekeningen, gegevens uit de vakliteratuur en onze eigen experimenten uit het verleden bepalen we het minimum aantal dieren dat nodig is om biologisch relevante verschillen tussen experimentele groepen aan te tonen. We zullen initiële experimenten in fruitvlieg- en celcultuurmodellen uitvoeren, en we gebruiken muismodellen enkel voor gerichte experimenten ter bevestiging van deze initiële bevindingen.
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 gebruiken in dit project muismodellen omdat deze beter overeenkomen met de situatie bij CMT patiënten dan de modellen die we tot nu toe gebruikt hebben. We hebben CMT-muismodellen geselecteerd met genetische defecten die typisch zijn voor veel CMT patiënten. Daarnaast is het voor dit project cruciaal om het verloop van CMT op te volgen aan de hand van motorisch gedrag. De muis is hiervoor ideaal, aangezien er veel over muis gedrag bekend is en het te vertalen is naar de mens.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	We verminderen de negatieve gevolgen voor de proefdieren tot een minimum, door pijnlijke procedures (spieractiviteit metingen en operaties) onder algemene verdoving uit te voeren en pijnstilling toe te dienen tijdens het herstel van de operaties. Het welzijn van de dieren wordt dagelijks nagegaan door verzorgers, en de dieren worden zo veel mogelijk met rust gelaten om hun stressniveau minimaal te houden. Bovendien gebeurt de omgang met de dieren door ervaren verzorgers en wetenschappers, wat het stressniveau van de dieren tot een minimum beperkt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 september 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee