

## Format

Niet-technische samenvatting 20198544-6

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Wat is de contributie van mutante FUS eiwit, dat specifiek in spiercellen voorkomt, op de pathogenese van Amyotrofe laterale sclerose?
- 1.2 Looptijd van het project 18-12-2019-1-2-2025
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) amyotrofe laterale sclerose (ALS); ziektemechanisme, neurodegeneratie, motor neuronen, spierverlamming

### 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
  - 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)
- Amvotrofe laterale sclerose (ALS) is een fatale neurodegeneratieve ziekte en wordt gekenmerkt door afsterven van zenuwen af die voelen en bewegen mogelijk maken. Dit leidt tot progressieve spierverlamming en verzwakking en uiteindelijk overlijden patiënten 2 tot 5 jaar na diagnose. Er is maar weinig bekend over hoe de ziekte ontstaat, en er zijn momenteel alleen geneesmiddelen beschikbaar die het leven van patiënten met ongeveer 7.5 maanden verlengen.
- We hebben voorheen onderzoek op cellen gedaan afkomstig van ALS patiënten waarin we een toxisch effect hebben ontdekt op zenuwen en spiercellen. Dit leidde tot een hypothese over het ontstaansmechanisme van deze ziekte.
- In dit project willen we dit toxisch effect verder onderzoeken in een ALS-muismodel. Hiermee zullen we kennis opdoen over de rol van een veel voorkomende ALS-gen defect, de ontwikkeling van zenuwen en spieren in ALS patiënten, en in hoeverre we het ziektebeloop van ALS kunnen beïnvloeden
- 
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- ALS is een ongeneeslijke ziekte waar momenteel geen levensreddende geneesmiddelen voor beschikbaar zijn. We verwachten dat dit project nieuwe inzichten in het ontstaansmechanisme van ALS zal opleveren, die een eerste stap zouden kunnen vormen naar de ontwikkeling van een geneesmiddel specifiek werkzaam op spieren. Als aangrijpingspunt voor onze studie gebruiken we een defect gen (het FUS gen) die veel in ALS patiënten voorkomt. We willen meer fundamentele kennis inwinnen over de moleculaire werking van dit gen op de ontwikkeling van zenuwen en spieren.
- 
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Muis; geschatte maximale aantal: 776 1807
- 
- 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. Invasieve testen en procedures worden onder verdoving uitgevoerd. Het bijkomen uit de verdoving is stressvol voor de dieren. Fokmannetjes worden solitair gehuisvest nadat ze bij de vrouwtjes zijn weggehaald, voor maximaal 8 weken en maximaal drie keer. Dit is nodig omdat deze mannetjes anders gaan vechten. Dit veroorzaakt matig ongerief.
- 
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De dieren in de proeven vallen onder de categorie van licht ongerief: 1704 dieren  
De dieren in de proeven vallen onder de categorie van matig ongerief: 103 dieren
- 
- 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

4.1

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

We willen onze bevindingen uit eerder onderzoek met gekweekte cellen afkomstig van ALS patiënten verder onderzoeken op het ALS-muismodel. In het muismodel willen we de effecten van een genetisch defect bestuderen op zenuwen en spieren. We willen tevens het motorisch gedrag van de dieren onderzoeken. Dit is cruciaal, aangezien progressieve spierzwakte een hoofdkenmerk is van ALS. Derhalve is het gebruik van dit muismodel een noodzakelijke stap om uiteindelijk een werkend geneesmiddel voor ALS patiënten te kunnen ontwikkelen.

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 celcultuur modellen uitvoeren, en we gebruiken muismodellen enkel voor gerichte experimenten ter bevestiging van deze initiële bevindingen.  
Niet-experimentele dieren zullen worden gebruikt voor de fokkerij. De fokkerij vindt plaats in nauw overleg met de fokkerijcoördinator.

4.3

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

We gebruiken in dit project muismodellen omdat deze uitstekend overeenkomen met de situatie bij ALS patiënten. We hebben een ALS-muismodel geselecteerd met een genetisch defect die veel bij ALS patiënten voorkomt. Daarnaast is het voor dit project cruciaal om het verloop van ALS 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) onder algemene verdoving uit te voeren. 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 | 20-10-2023

Beoordeling achteraf |