



Niet-technische samenvatting 2016495

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van een therapie voor facioscapulohumerale dystrofie
1.2 Looptijd van het project	2016-2021 (5 jaar in totaal)
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Facioscapulohumerale dystrofie (FSHD); spierziekte; DUX4; SMCHD1; DNMT3B

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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 spierziekte facioscapulohumerale dystrofie (FSHD) wordt, in ongeveer 95% van de gevallen, veroorzaakt door het ontbreken van een stukje DNA op het uiteinde van chromosoom 4 (FSHD type 1). Als gevolg hiervan is het eiwit DUX4 aanwezig in spiercellen. De aanwezigheid van dit eiwit leidt tot een onomkeerbare schade aan de spieren en uiteindelijk tot spierverslies. In ongeveer 5% van FSHD patiënten ontbreekt er geen stukje DNA op het uiteinde van chromosoom 4. Bij deze patiënten is een afwijking gevonden in het eiwit SMCHD1 of in het eiwit DNMT3B (FSHD type 2). Ook deze afwijking leidt tot de aanwezigheid van het eiwit DUX4 in spiercellen. Op dit moment is er geen behandeling die de spierschade en het spierverslies in FSHD patiënten voorkomt, stopt, of afremt. Het doel van het onderzoek is het ontwikkelen van een therapie tegen FSHD. In het huidige FSHD muismodel is het eiwit DUX4 slechts in een zeer lage hoeveelheid aanwezig
---	---

in de spiercellen. Als gevolg hiervan kan er geen spierschade of spierverslies worden gevonden in deze muizen. Voor verder onderzoek is een FSHD muismodel nodig waarin voldoende DUX4 aanwezig is in de spiercellen waardoor spierschade of spierverslies zichtbaar wordt. Daarom worden er verschillende nieuwe muismodellen getest, voor zowel patiënten met FSHD type 1 als patiënten met FSHD type 2. De muismodellen met voldoende DUX4 eiwit in de spiercellen en spierschade of spierverslies worden vervolgens gebruikt om meer onderzoek te doen naar de gevolgen van de aanwezigheid van het eiwit DUX4 in spiercellen. Ook worden verschillende therapieën getest, die de aanwezigheid van het DUX4 eiwit in spiercellen proberen te onderdrukken of zelfs te voorkomen.

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 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. FSHD kent een dominante overerving; dit betekent dat elke patiënt elke keer weer een risico van 50% loopt om de ziekte door te geven aan zijn of haar kind. Daarnaast is bij 10-30% van de patiënten de ziekte spontaan ontstaan door een nieuwe fout in het DNA. Verwacht wordt dat dit onderzoek nieuwe wetenschappelijk kennis oplevert over de gevolgen van de aanwezigheid van het eiwit DUX4 in spiercellen. Deze informatie is 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 16.350 muizen gebruikt gaan worden. Vermoedelijk wordt dat aantal lager, aangezien alleen muismodellen worden gebruikt met voldoende DUX4 eiwit in de spiercellen en zichtbare spierschade of spierverslies. Deze informatie wordt verkregen in het eerste deel van het onderzoek.

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

Een deel van de muizen zal een operatie ondergaan en dit kan tot complicaties leiden zowel tijdens als na de operatie. Als dit gebeurt, dan worden de muizen gedood volgens geldende richtlijnen om verder leed te voorkomen. Ook kunnen de muizen last krijgen van spierschade of spierverslies. Zodra deze klachten te ernstig blijken te zijn, dan worden de muizen gedood volgens geldende richtlijnen om verder leed te voorkomen.

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

De meeste proeven zullen voor mild ongerief zorgen. Slechts enkele proeven, zoals de operaties en bepaalde injecties, zullen voor matig ongerief zorgen. Tot slot zullen de muizen met spierschade of spierverslies matig ongerief kunnen ondervinden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden na afloop van de proef gedood volgens geldende richtlijnen, waarna de spieren en organen bekeken worden.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Veel vraagstellingen worden eerst getest op materiaal, zoals gekweekte cellijnen, van FSHD patiënten. Daarnaast wordt er actief deelgenomen aan nieuwe ontwikkelingen, zoals het gebruik van "induced pluripotent stem cells" en "human organ and disease model technologies", als vervanging

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

voor proefdieren. Echter, om inzicht te krijgen in de gevolgen van de aanwezigheid van het DUX4 eiwit in spiercellen en om een goed model te ontwikkelen om therapieën te testen, is het in de komende jaren nog onvermijdelijk om gebruik te maken van proefdieren. De complexiteit van de vorming van de spieren en het ontstaan van een spierziekte kunnen (nog) niet nagebootst worden in een proefdiervrij alternatief. Waar mogelijk wordt er van weefsels van de gebruikte muizen gekweekte cellijnen gemaakt, zodat voor toekomstige proeven minder proefdieren worden gebruikt. |

4.2 **Vermindering**

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

Wanneer muizen worden geïnjecteerd in een spier van de ene poot, dan zal dezelfde spier in de andere poot worden gebruikt ter controle. Hierdoor is een lager aantal muizen per groep nodig. Verder zal er, na het testen van enkele nieuwe muismodellen voor FSHD, slechts verdergegaan worden met muismodellen met voldoende DUX4 eiwit in de spiercellen en spierschade of spierverslies. |

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.

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. |

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

De proefdieren 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 volgens geldende richtlijnen. 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

| 16 november 2016 |

Beoordeling achteraf

| Nee |

Andere opmerkingen

| Nee |

