



Niet-technische samenvatting 20171624

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Pathogenese en therapie van myasthenia gravis varianten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Myasthenia gravis (MG), spierziekte, auto-immuunziekte, neuromusculaire synaps, farmacotherapie

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)	Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij antilichamen tegen lichaamseigen eiwitten zorgen voor een blokkade van de signalen in de overgang van het zenuwstelsel naar de spieren. Dit leidt tot verlamingsverschijnselen en spierzwakte die toeneemt bij inspanning. In ernstige gevallen is beademing nodig is. Wereldwijd komt MG voor bij ongeveer 40-180 per miljoen personen, in Nederland zijn er ongeveer 2500 patiënten. De ziekte vereist vaak levenslange behandeling met immunosuppressiva en andere medicijnen met bijwerkingen. De ziekte is in 10-15% van de gevallen niet goed onder controle te krijgen. Daarom zijn effectievere medicijnen nodig, met minder bijwerkingen.
---	---

Er bestaan meerdere MG subgroepen. Deze subgroepen verschillen in pathologie, klinische verschijnselen en in het effect van medicijnen op de symptomen. We weten niet precies hoe de verschillende betrokken antistoffen hun effect hebben in de ziekte. Daarnaast weten we niet precies hoe de huidige medicatie echt werkt op de signalen in de overgang van het zenuwstelsel naar spieren.

In dit onderzoek willen we muismodellen voor de verschillende MG varianten maken. In de MG muismodellen zullen we de ziekmakende eigenschappen van de diverse typen MG antistoffen kunnen onderzoeken. Daarnaast zullen we de muismodellen toepassen in onderzoek naar de werkingsmechanismen van bestaande medicijnen en de mogelijke therapeutische effecten van nieuwe, effectievere medicijnen met minder bijwerkingen.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | We verwachten dat de te ontwikkelen MG muismodellen nieuwe inzichten zullen geven in de verschillende typen MG. Ook zal onderzoek met de muismodellen inzicht geven in de werkingsmechanismen van bestaande medicijnen. Mogelijk zullen we therapeutische effecten van nieuwe middelen aantonen. Op de lange termijn leidt dit hopelijk tot effectievere medicijnen met minder bijwerkingen zodat alle patiënten, met alle varianten van MG, goed behandeld kunnen worden. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Geschat wordt dat er maximaal 2520 muizen gebruikt worden. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De kans bestaat dat de MG modelmuizen last krijgen van enige spierzwakte. De muizen zullen daardoor iets minder actief zijn en bijvoorbeeld moeilijker kunnen klimmen. Mochten deze symptomen verergeren, 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? | 348 muizen zullen worden gedood zonder voorafgaande handelingen, ter verkrijging van weefsels voor spieronderzoek naar de werking van MG medicijnen en antistoffen. Het ongerief hierbij wordt geclassificeerd als licht. De overige 2172 muizen zijn MG model muizen en de meeste handelingen die ze hierbij ondergaan zullen voor licht ongerief zorgen. Een deel van de MG modelmuizen zal enige spierzwakte ontwikkelen, hetgeen als maximaal matig ongerief wordt ingeschat. We denken dat dit bij ongeveer de helft van deze 2172 muizen het geval zal zijn. |
| 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 de daarin aanwezige overgangen van het zenuwstelsel naar de spieren in detail zullen worden onderzocht. |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|---|---|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije | De overgang van het zenuwstelsel naar de spieren is een zeer gespecialiseerde structuur waarin veel eiwitten alleen tot expressie komen en goed kunnen functioneren door langdurige interactie tussen zenuw- en spiercel, ondersteunende cellen en structuurmoleculen. De vorming van deze gespecialiseerde structuur kan niet volledig in een celkweekstelsel worden |
|-----|---|---|

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

nagebootst. Ook de complexe reactie op de ziekmakende humane MG antistoffen en therapeutische middelen, en de consequenties voor de spiercontractie, kunnen alleen in proefdieren worden bestudeerd; er zijn geen alternatieven beschikbaar. Wel doen wij laboratoriumonderzoek aan de MG antilichamen alvorens wij beslissen om uiteindelijk onderzoek te gaan doen in dieren.

4.2 **Vermindering**

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

De grootte van de te testen groepen wordt zo klein mogelijk gehouden door te baseren op minimale statistische significantie van de te verwachten effecten. In een groot deel van de experimenten zullen zowel mannelijke als vrouwelijke dieren worden gebruikt, zodat minder muizen gefokt hoeven te worden. Per muis worden aan het einde van de proef meerdere spieren gedissecteed om zoveel mogelijk verschillende analyses te kunnen combineren.

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 dierproeven worden uitgevoerd met muizen. Het overgrote deel van de onderzoeken naar spierziekten, de werking van spieren en de overgang van het zenuwstelsel naar de spieren is gedaan in muizen. Door al deze kennis is de muis de meest geschikte diersoort. Daarnaast maakt onze jarenlange expertise en ervaring met soortgelijke geoptimaliseerde muismodellen en de functionele analyses van overgang van het zenuwstelsel naar de spieren van muizen het mogelijk om dit onderzoek op een zo goed mogelijke manier uit te voeren. We werken steeds aan manieren om er voor te zorgen dat de dieren met spierzwakte hier zo min mogelijk last van hebben. We zorgen daarom voor speciaal zacht voer en water dat makkelijk te bereiken is.

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

Wanneer gezondheidsproblemen worden geconstateerd door verzorgers zullen deze direct met de onderzoeker worden besproken en wanneer het welzijn in het geding komt zal het dier worden gedood volgens geldende richtlijnen om verder ongerief te beperken. Criteria waarop gelet zal worden zijn: snel gewichtsverlies, uitdroging en diarree, verminderde activiteit, gebogen lichaamshouding, ademhalingsmoeilijkheden, bloedingen en condities die de dagelijkse activiteiten kunnen verstoren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

8 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

