Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2017862

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar de rol van eiwitsignaalpaden in spierherstel en het ziekteverloop van Duchenne Spierdystrofie
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Spieren, Duchenne Spierdystrofie, Signaaleiwitten, Spierstamcellen, Spierherstel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- X Fundamenteel onderzoek
- ☐ 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)

Afbraak van spierweefsel, verlies van spierfunctie en progressieve spierzwakte zijn de kenmerken van het ziekteverloop van Duchenne Spierdystrofie (ook wel Duchenne Musculaire Dystrofie genoemd, of DMD), een dodelijke spierziekte die alleen voorkomt bij jongens. Helaas bestaat er nog geen geneesmiddel dat spierafbraak effectief tegengaat en overlijden de meeste patiënten voortijdig rond hun dertigste jaar.

DMD wordt veroorzaakt door mutaties in een bepaald gen dat codeert voor het spiereiwit dystrofine, een eiwit dat belangrijk is voor spiercellen. Door mutaties in dit gen werkt het eiwit niet goed en breken spiercellen af.
In gezonde spieren worden na beschadiging van spiercellen nieuwe spiercellen gemaakt door spierstamcellen. In spieren van DMD patiënten werkt dit proces niet goed meer doordat er aanhoudende spierschade is en worden afgebroken spiercellen uiteindelijk vervangen door littekenweefsel.

		Hierdoor neemt de spierfunctie bij DMD-patiënten snel af. De laatste jaren is uit verschillende studies in diermodellen van DMD gebleken dat het remmen van bepaalde signaaleiwitten een veelbelovende optie zou kunnen zijn voor het verbeteren van spieren in DMD patiënten. Signaaleiwitten zijn eiwitten die door cellen worden uitgescheiden en bepaalde processen in andere cellen activeren. In DMD patiënten zijn er signaaleiwitten die het verlies van spierweefsel versnellen door de aanmaak van littekenweefsel in de spier te stimuleren en de functie van spierstamcellen af te remmen. Remming van deze signaaleiwitten in diermodellen van DMD resulteerde in vermindering van littekenweefsel, beter spierherstel en verbeterde spierfunctie. Een probleem is dat de precieze werking van specifieke signaaleiwitten en het effect na remming van deze eiwitten controversieel is. Verder zijn er tot op heden nog geen medicijnen ontwikkeld die deze signaaleiwitten remmen en die bruikbaar zijn in de praktijk voor DMD patiënten. In dit project gaan we onderzoeken hoe bepaalde signaaleiwitten precies spierherstel kunnen afremmen, wat de effecten van deze eiwitten zijn op spierstamcellen in kweek en gaan we nauwkeurig bepalen wat het effect van remming van specifieke signaaleiwitten is in experimentele diermodellen van spierschade en van DMD.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Maatschappelijk belang: Duchenne Spierdystrofie is een dodelijke ziekte die bij 1:3500-9600 jongens wereldwijd voorkomt (ongeveer 600 jongens in Nederland). Er is nog geen behandeling die de progressieve spierafbraak bij patiënten met Duchenne spierdystrofie kan vertragen. Inzicht in de pathologie van deze spierziekte en eiwitsignaalpaden die verantwoordelijk zijn voor het progressieve verloop van deze ziekte kan helpen bij het identificeren en ontwikkelen van mogelijke behandelingen om het verloop van deze spierziekte te vertragen. Wetenschappelijk belang: Met dit project hopen wij meer inzicht krijgen in het mechanisme hoe bepaalde signaaleiwitten spiergroei en spierherstel remmen en littekenweefsel aanmaak in Duchenne Spierdystrofie stimuleren. Verder willen we bepalen of remming van deze signaaleiwitten in spieren van een muismodel van Duchenne Spierdystrofie leidt tot verbeterd spierherstel en verminderde littekenweefsel aanmaak en of de spierfunctie in deze muizen verbetert. Dit zou een belangrijke stap zijn om te bepalen of remming van deze eiwitten als mogelijke therapie voor Duchenne patiënten gebruikt kan worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Diersoort: muizen Aantal: 3142
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Om signaaleiwitten in spiercellen of spieren uit te schakelen gaan we muizen injecteren met een stof (in de buikholte of in de spier). Verder gaan we in een deel van de muizen lokale spierschade aanbrengen door een stof te injecteren om te bepalen wat het effect is op spierherstel. Hoewel deze injecties onder verdoving plaatsvinden, kunnen muizen ongerief ondervinden als gevolg van deze injecties en stress die door de handelingen bij deze dieren kan ontstaan. Verder gaan we het effect van remming van bepaalde signaaleiwitten op spierkracht bepalen door krachtmetingen onder anesthesie.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar	Licht ongerief (transport naar afdeling): 100% Licht ongerief (injecties/bloed verzamelen): 40% Opgeteld (cumulatieve) ongerief voor alle muizen (licht): 100%

	de verwachte ernst?	
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen zullen worden gedood, waarna spiercellen of verschillende spieren worden geïsoleerd voor uitgebreide analyse om te bepalen wat het effect is van remming van bepaalde signaaleiwitten op spierfunctie en structuur.

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.	De biologische processen betrokken bij spierherstel na schade en de pathologie van Duchenne spierdystrofie zijn complex en op dit moment niet na te bootsen zonder het gebruik van diermodellen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We hebben een uitgebreide statistische analyse (poweranalyse) uitgevoerd om te bepalen wat het minimum aantal dieren is dat we nodig hebben voor elk experiment.
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.	Muizen vertonen veel overeenkomsten met mensen wat betreft de biologische processen en de genen/eiwitten die deze processen aansturen. Ook wat betreft spierfysiologie, daarom is voor deze diersoort gekozen.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Wij hebben veel ervaring met het type dierproeven in deze aanvraag. De dieren zullen alleen worden behandeld en verzorgd door bekwaam personeel en het welzijn van de dieren wordt elke dag gecontroleerd. Bij sommige experimenten (injecties en krachtmetingen) zullen de dieren worden verdoofd om het ongerief te beperken. In geval van onverwachte ernstige gezondheidsproblemen zullen de humane eindpunten worden toegepast en de dieren worden geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	22 februari 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Opmerkingen	Nee