

## 1 Algemene gegevens

|                              |                                                                                        |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | Het ontrafelen van de mechanismen die ten grondslag liggen aan neuromusculaire ziekten |
| 1.2 Looptijd van het project | Looptijd 5 jaar                                                                        |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Motorische zenuwcel, Neuromusculaire ziekte, Ziekteproces                              |

## 2 Categorie van het project

|                                              |                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek                                                                        |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek                                                         |
|                                              | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie                                                   |
|                                              | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier |
|                                              | <input type="checkbox"/> 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) | Motorische zenuwcellen maken verbindingen met effectororganen zoals spieren en sturen de functie van deze organen aan. In geval van neuromusculaire ziekten amyotrofe laterale sclerose (ALS) en spinale musculaire atrofie (SMA) is de communicatie tussen motorische zenuwcellen en spieren verstoord door verlies van de zenuwcellen, wat uiteindelijk leidt tot spierzwakte en verlamming (neuromusculaire ziekte). Er zijn momenteel geen effectieve behandelingen voor ALS en SMA. Een belangrijke reden daarvoor is het ontbreken van kennis over het functioneren van betrokken moleculen en ziekteprocessen. Ons onderzoek draagt bij aan kennis over het ontstaan en beloop van deze ziekten en richt zich op de overlap tussen beide aandoeningen. Uiteindelijk kan deze kennis leiden tot nieuwe aangrijpingspunten voor therapie. |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?         | Om te ontrafelen welke mechanismen ten grondslag liggen aan ALS en SMA zullen we stapsgewijs inzichten verzamelen: we maken zenuwbundels zichtbaar zodat ze te onderscheiden zijn van andere weefsels, we identificeren en analyseren de moleculen die betrokken zijn bij deze ziekten, we bepalen de rol die deze spelen in relevante anatomische gebieden, cellen en zenuwbundels, en we analyseren de effecten van manipulatie van die moleculen. Dit moet leiden tot een basis voor beter begrip en behandeling van ALS en SMA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?                                                                          | Naar schatting zijn 17850 muizen nodig.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                             | Een aantal dieren zal ongerief ondervinden ten gevolge van genetische modificaties (fok met ongerief). Een klein aantal dieren ondervindt matig ongerief ten gevolge van kleine chirurgische handelingen of gedragstesten. In uitzonderlijke gevallen kunnen complicaties optreden als gevolg van chirurgische ingrepen of repetitieve gedragstesten of ten gevolge van een genetische modificatie in combinatie met handelingen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|     |                                                                             |                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Verwacht ongerief is naar schatting voor muizen licht 50%, matig 47% en 3% ernstig. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?                               | Dieren worden gedood en hun weefsels worden uitgebreid geanalyseerd.                |

## 4 Drie V's

|     |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.    | De processen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling en ziekte van motorische zenuwcellen zijn complex. De moleculen die deze processen reguleren worden niet alleen aangemaakt in zenuwcellen maar ook in cellen daaromheen. Waar mogelijk wordt onderzoek gedaan met behulp van celkweek, ook vanuit humane cellen. Echter, de onderlinge interactie van zenuwcellen en hun omgeving in relatie tot de vorming van zenuwvezelnetwerken in ziekte zijn niet alleen in kweekschalen na te bootsen. Waar mogelijk maken we gebruik van humaan materiaal dat verkregen is met toestemming van een persoon/patiënt en Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC). |
| 4.2 | <b>Vermindering</b><br>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.                                                             | We bestuderen eerst moleculen en (ziekte)processen in kweekschalen. Na literatuurstudie voeren we gefaseerde studies uit in experimenten zonder dieren en kleinschalige dierstudies, waarbij we bepalen wat nodig is om tot wetenschappelijk verantwoorde conclusies te kunnen komen. Waar mogelijk maken we gebruik van humaan materiaal of gehumaniseerde modellen.                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 4.3 | <b>Verfijning</b><br>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 proeven met muizen voeren we uit in goed opgezette experimenten waarmee wij ruime ervaring hebben. Muizen zijn zeer geschikt, omdat de moleculaire processen die zenuwvezelontwikkeling en ziekte reguleren in de muis sterk overeenkomen met die in de mens.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|     | Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.                  | De dieren worden intensief geobserveerd, pijn wordt bestreden, de dieren worden in groepen gehuisvest en er is kooiverrijking (speelmateriaal). Ze krijgen algehele verdoving tijdens operaties en daarna pijnstilling. We controleren dagelijks hun welzijn. In het geval van onverwachte omstandigheden treffen we maatregelen of wordt in overleg met de toezichthouders besloten tot euthanasie. De experimenten worden uitgevoerd door bevoegd, ervaren en competent personeel.                                                                                                                                                                                |

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 mei 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee