



Niet-technische samenvatting 2016501-3

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Waardoor vermindert spierfunctie bij aangeboren spierafwijkingen en wat kunnen we er tegen doen?
1.2 Looptijd van het project	5 jaar (deze duur is realistisch gezien de fokschema's van de dieren, de oude leeftijd waarop sommige diermodellen worden bestudeerd, en de tijdrovende fysiologische experimenten)
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Skeletspierfunctie, aangeboren spierziekte, nemaline myopathie, medicijn

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)	Goed werkende spieren zijn noodzakelijk voor het dagelijkse leven: zwakte van skeletspieren (zoals die van het middenrif, de belangrijkste ademhalingspier) kan leiden tot verslechtering van de kwaliteit van leven en tot een vroegtijdige dood. Verminderde spierfunctie kan zowel aangeboren als verworven zijn. Wanneer een spierziekte aangeboren is, zitten er vanaf de geboorte al fouten in het erfelijk materiaal, waardoor er zieke spieren worden aangemaakt. Een voorbeeld hiervan is de erfelijke skeletspierziekte nemaline myopathie: patiënten met nemaline myopathie hebben spierzwakte omdat de spieren niet goed kunnen samentrekken. Om de kwaliteit van leven van patiënten met nemaline myopathie te
---	---

verbeteren stellen wij het volgende onderzoek voor, onderzoek welke uit twee onderdelen bestaat: (1) het bestuderen van de oorzaken van afgenomen spierfunctie en (2) het testen van een veelbelovend medicijn om spierfunctie te herstellen.

We maken gebruik van zowel patiëntmateriaal om de oorzaken van afgenomen spierfunctie te begrijpen, maar ook van proefdieren. De proefdieren bieden ons de mogelijkheid om zowel tot in het kleinste detail als op het niveau van algemene lichaamsfunctie de oorzaken van afgenomen spierfunctie te bestuderen en het effect van nieuwe medicijnen te testen. Zo kunnen we zowel het effect van een erfelijke fout onderzoeken op de kleine eiwitten die onze spier doen samentrekken, maar kunnen we ook bestuderen hoe dit het uithoudingsvermogen van een organisme beïnvloedt. Daarnaast kunnen we bestuderen wat de effecten zijn van een nieuw medicijn - dat aangrijpt op skeletspieren - op het lichaam als geheel. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij therapieën te komen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Ons doel is nieuwe aangrijpingspunten te vinden om spierfunctie te verbeteren. De oorzaak van spierzwakte in patiënten met nemaline myopathie (incidentie 1:50.000) is nog steeds onduidelijk. Studies van onze groep en ook die van andere internationale onderzoeksgroepen hebben recent aangetoond dat veranderingen in de kleinste contractiele eenheden in de spier waarschijnlijk een belangrijke bijdrage leveren. Het doel van onze studies is deze veranderingen beter te begrijpen. Tevens willen we, in samenwerking met een farmaceutisch bedrijf uit de VS, testen of een nieuw medicijn, dat specifiek de functie van die kleinste contractiele eenheden verbetert, spierzwakte vermindert. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij therapieën te komen. Helaas kunnen deze inzichten niet meteen in patiënten vergaard worden, maar moeten deze in eerste instantie in proefdieren worden vergaard.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen
Volgnummer 1: 400
Volgnummer 2: ~~320~~ 480

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

Dieren kunnen negatieve gevolgen ervaren bij het injecteren van vloeistoffen en het blootstellen aan anesthetica. Daarnaast kan ook de spierzwakte die de proefdieren ontwikkelen door veranderingen in hun genen leiden tot ongerief.

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

Maximaal matig ongerief

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van het onderzoek worden de dieren op humane wijze gedood en wordt er zo veel als mogelijk weefsel opgeslagen voor analyses: hart- en skeletspieren, bloedvaten en vet.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig

Het onderzoeken van de onderliggende processen bij spierziekten is complex: interacties tussen diverse systemen in het lichaam spelen een rol. Deze interacties maken het noodzakelijk om deze processen in het

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

intacte dier te onderzoeken.

4.2 **Vermindering**

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

Benadrukt dient te worden dat er wordt gestreefd naar een optimaal 'gebruik' van het proefdier middels het uitvoeren van verschillende analyses in één dier. Ook proberen we de studies zo slim mogelijk op te zetten, dat zo min mogelijk dieren nodig zijn om antwoord te vinden op de gestelde vragen. Een voorbeeld hiervan zijn de experimenten om een nieuw medicijn te testen. Omdat we gebruik maken van een cross-over opzet, dienen de dieren als hun eigen controle en halveren we hiermee het aantal benodigde proefdieren. Daarnaast investeren we in de aanschaf van goede apparatuur met een hoge meetnauwkeurigheid, zodat een zo laag mogelijk aantal dieren nodig is om verschillen tussen condities op te pikken. Ook hebben we extra apparatuur aangeschaft, zodat we meerdere spieren kunnen meten van hetzelfde dier - daar waar we hier voorheen, met de aanwezigheid van slechts 1 setup, meerdere dieren voor nodig hadden.

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.

We hebben gekozen voor de muis. Deze keuze is gemaakt omdat er diverse type muizen beschikbaar zijn die zich lenen om complexe fysiologische processen die ten grondslag liggen aan de verminderde spierfunctie te bestuderen.

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

Tijdens deze studie wordt er alles aan gedaan om het mogelijke ongerief voor de muizen te voorkomen: bij het transport van het proefdiercentrum naar het laboratorium wordt zo zorgvuldig mogelijk gehandeld om stress levels zo laag mogelijk te houden; de muizen zullen gedurende de experimenten nauwlettend in de gaten gehouden worden. Doding vindt plaats op humane wijze en onder volledige anesthesie, hetgeen het ongerief licht maakt. Pas wanneer de teenreflex volledig afwezig is, zal doding plaatsvinden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

25 juli 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee