



Niet-technische samenvatting 20198465

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Analyse van de regulatie en functie van het DUX gen dat betrokken is bij de embryonale ontwikkeling.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	embryonale ontwikkeling, spierdystrofie, DUX

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)	Zowel genetische spierziekten als kanker zijn een grote verzameling aandoeningen veroorzaakt door fouten in het DNA (mutaties) van genen die essentieel zijn voor de embryonale ontwikkeling. Het project richt zich op de vraag hoe mutaties in het DUX gen netwerk tijdens de ontwikkeling kunnen leiden tot genetische spierziekten (zoals FSHD, Facioscapulohumerale Musculaire Dystrofie) of kanker. FSHD is een spierziekteziekte die veroorzaakt wordt door een mutatie in het gen voor DUX. Door deze fout gaat er iets mis met de aan-/uitschakeling van de activiteit van het DUX gen in spiercellen. Het DUX gen staat in spiercellen van FSHD patiënten 'aan', terwijl het daar juist 'uit' moet staan. Omdat DUX
---	---

	normaal alleen 'aan' staat tijdens de embryonale ontwikkeling is de veronderstelling dat DUX een belangrijke rol vervult tijdens deze periode. Fouten in het DUX netwerk tijdens de ontwikkeling kunnen ook leiden tot kanker. In het project willen we de rol van DUX tijdens de embryonale ontwikkeling in kaart brengen. Hiervoor maken we gebruik van genetisch gemodificeerde muizen, waarin DUX of genen direct afhankelijk van DUX worden uitgeschakeld.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? We verwachten inzichten te verkrijgen in het netwerk van DUX en DUX-afhankelijke genen betrokken bij het ontstaan van genetische spierziektes en kanker. Op termijn kunnen deze verkregen inzichten bijdragen aan een behandeling.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? Muis; ten hoogste 12411 dieren.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? De negatieve effecten voor de proefdieren worden veroorzaakt door een hormoonbehandeling, het ondergaan van een chirurgische ingreep en het doden van de dieren. Mogelijk kan de genetische modificatie van genen of expressie van transgenen tot, ten hoogste, matig ongerief leiden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? 5115 muizen licht ongerief (41%) en 7296 muizen matig ongerief (59%).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Na afloop van het experiment zullen de dieren worden gedood. Weefsels zullen worden geanalyseerd voor de effecten van de genetische modificatie.

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. Een belangrijk deel van het door ons verrichte onderzoek wordt gedaan op (stam)celkweekmodellen. Echter, de oorsprong van genetische spierziektes en kanker ligt in de embryonale ontwikkelingsfase die zich kenmerkt door een complexe wisselwerking tussen verschillende celtypes en tevens van het embryo met de baarmoeder. Dit kan niet in celkweekmodellen worden nagebootst en daarom zijn diermodellen noodzakelijk.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo De keuze om te starten met dierproeven wordt gemaakt na de volgende stappen:

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

1. We kijken eerst in beschikbare databanken naar de genexpressie van genen in het DUX netwerk en maken een keuze voor het bestuderen van alleen die genen die tijdens de ontwikkeling tot expressie komen.
2. We bekijken het effect van knockout of overexpressie van individuele genen eerst in vroege embryo's en gaan pas embryo's terugplaatsen als het effect van de knockout of overexpressie niet dodelijk is.
3. Pas als we interessante fenotypen hebben gevonden in teruggeplaatste embryo's gaan we kijken naar effecten van gen knockout of overexpressie in muizen.

Door deze volgorde van stappen is het aantal proefdieren dat we gebruiken lager.

Daarnaast is ons lab voortdurend bezig met het ontwikkelen van nieuwe methoden voor verbetering, maar ook vermindering van het gebruik van proefdieren. Een tastbaar voorbeeld hiervan is een internationale samenwerking die we zijn gestart met een groep die een methode heeft ontwikkeld voor het genereren van humane spiercellen uit stamcellen. Deze methode stelt ons in staat spierziektes te bestuderen in de context van humane cellen, wat zowel beter inzicht geeft in de humane situatie als het aantal dierproeven reduceert.

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 gebruiken muis als diermodel vanwege de vergelijkbare rol die het DUX netwerk speelt tijdens de embryonale ontwikkeling. De muis is geschikt omdat efficiënte methodes voor het maken van genetische modificaties beschikbaar zijn.

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

Proefdieren worden dagelijks gemonitord voor het ontstaan van ongerief. Een strikte handhaving van humane eindpunten zal voorkomen dat de dieren onnodig ongerief ondervinden. Goede training en continuïteit van het uitvoerende personeel zal verder bijdragen aan het minimaliseren van het ongerief. Tenslotte onderzoeken we voortdurend manieren om het proefdiergebruik en het ongerief te verminderen of waar mogelijk de dierproeven te vervangen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 december 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

