



## Niet-technische samenvatting 20198831

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Reconstructie van kraakbeen en bot in het aangezicht
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Kaakgewricht, kraakbeen, bot

## 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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* |  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) | Defecten aan bot of kraakbeen in het aangezicht kunnen ontstaan door trauma, aangeboren afwijkingen, of na verwijdering van tumoren. Ook zijn er patiënten waarbij onvoldoende bot in de boven- of onderkaak aanwezig is om een tandprothese te kunnen plaatsen. Verder kunnen beschadigingen aan het kaakgewricht ontstaan ten gevolge van ziektes zoals reuma. Hierdoor kan eten en praten erg pijnlijk zijn. Een uiterst redmiddel zou een metalen gewrichtsprothese kunnen zijn. Deze worden echter zelden geplaatst vanwege een korte levensduur. Daarom zijn er alternatieve methoden nodig om kraakbeen- en botdefecten te herstellen. Het doel van dit onderzoek is om bot- en kraakbeen defecten in het aangezicht te verhelpen met behulp van bot en kraakbeen gemaakt in een laboratorium. Uiteindelijk zal ook een heel kaakgewricht in het laboratorium worden nagemaakt.

- |   |  |
|---|--|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <p>Het project zal antwoord geven op meerdere wetenschappelijke vragen. We zullen kennis opdoen over bot herstel op verschillende plekken in het lichaam. Ook zullen we meer kennis krijgen over het specifieke type kraakbeen dat voorkomt in het kaakgewricht maar ook elders in het lichaam, zoals de knieschijf en de tussenwervelschijf. Ook zullen we meer te weten komen over de mogelijkheden om grote defecten te herstellen in een klinisch relevante setting.</p> <p>Daarnaast zal op sociaal-economisch vlak het project uiteindelijk een stap zetten naar een oplossing voor patiënten. Patiënten met een (door een skeletaal defect) misvormd gezicht zijn vaker depressief en hebben moeite om interactie te hebben met anderen. Naast esthetische problemen, kunnen zij ook problemen hebben met eten, praten en mimiek. Dit bij elkaar heeft invloed op hun kwaliteit van leven. Defecten in het hoofd en problemen met het kaakgewricht komen kunnen het gevolg zijn van bijvoorbeeld trauma, aangeboren afwijkingen, tumor verwijdering, ontstekingen of reumatische aandoeningen. Schade aan het kaakopje komt bijvoorbeeld voor bij een groot deel (78%) van de kinderen die aan jeugdreuma leiden. Pijn aan het kaakgewricht heeft een directe invloed op het functioneren en leven van patiënten, maar heeft ook een economische invloed. Jaarlijkse behandelkosten voor kinderen met jeugdreuma zijn circa 12500 euro/jaar. Een prothese kan een laatste redmiddel zijn. Toch zijn resultaten op de lange termijn vaak teleurstellend vanwege afbraak van het omringende weefsel en omdat het materiaal niet goed opgenomen wordt door het lichaam. Een in het lab gemaakt construct kan een oplossing bieden voor het herstel van beschadigde skeletale weefsels zoals kraakbeen en bot in het gezicht.</p> |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | Maximaal 72 melkgeiten.  |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | De geiten zullen geopereerd worden aan de kaak en/of kaakgewricht en/of heupbot en/of spieren. Ondanks dat de dieren onder narcose worden geopereerd, zullen ze pijn en ongemak kunnen ervaren door de procedures. Het ongemak wordt beperkt tot een minimum door pijnstilling. Het lichaamsgewicht van de geiten zal worden gewogen, wat tot lichte stress kan leiden. Daarnaast kunnen de geiten moeite hebben met eten. Dit zal worden beperkt aan de hand van een aangepast dieet zodat het kauwen gemakkelijker zal zijn  |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | De geiten zullen matig ongerief ondervinden.   |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | Dieren zullen worden gedood aan het einde van de studie om de implantaten te kunnen onderzoeken.   |

## 4 Drie V's

- |   |   |
|---|---|
| 4.1 <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig | Herstel van weefsels is tot op zekere hoogte te bestuderen in het lab. Helaas is de uitwerking in mensen en dieren niet te voorspellen. Verschillende systemische effecten op het construct zijn niet te voorspellen, |
|---|---|

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

zoals de interactie met het afweersysteem, de snelheid van het herstel van het kraakbeen en bot en de prestatie van het gehele construct. Ook de ingroei en binding van het implantaat met het omliggende weefsel is niet te voorspellen in het lab en hiervoor zijn grote diermodellen nodig. Het reconstrueren van botdefecten en het vervangen van een kaakgewricht in een groot diermodel zal kennis opleveren zodat we dit beter kunnen toepassen voor mensen, o.a. vanwege de grootte van het construct.

#### 4.2 Vermindering

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

Het onderzoek is zodanig ontworpen dat er zo min mogelijk dieren nodig zullen zijn. De benodigde materialen en constructen zijn vooraf in het laboratorium geselecteerd en gekarakteriseerd. Op deze manier zal een beperkt aantal condities worden getest in het diermodel. Daarnaast zullen waar mogelijk meerdere experimenten gecombineerd worden in 1 dier. Daarnaast zal de operatie worden geoefend op geitenkadavers verkregen van een lokaal slachthuis. Op deze manier hoeven er geen extra dieren worden gebruikt om de procedures onder de knie te krijgen.

#### 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.

Het is belangrijk dat herstel van grote botdefecten vertaald kan worden naar de situatie bij mensen. Een groot diermodel is klinisch relevant om de haalbaarheid, werkzaamheid en veiligheid van de gekozen strategie te bestuderen. In het geval van het herstel van het kaakopje is een geitmodel uiterst geschikt vanwege de anatomie en het formaat van het kaakopje van een geit. Deze kan goed worden vergeleken met die van de mens. Daarnaast weten we dat als de reconstructie van het kaakopje in een geit zal slagen, dit ook zal slagen in de mens, aangezien geiten meer kauwen dan mensen. Op deze manier zal het implantaat zelfs meer worden belast dan in mensen.

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

De proeven zullen worden uitgevoerd door opgeleide onderzoekers en getraind personeel. De dieren zullen goed worden verzorgd en de operaties zullen deskundig worden uitgevoerd. Dieren zullen gehuisvest worden in een gecertificeerde faciliteit en krijgen voedsel en water naar behoefte. Voordat de experimenten beginnen, krijgen de dieren minimaal een week om te wennen aan de nieuwe omgeving. Voordat de operatie begint, krijgen de dieren een algehele narcose en de periode daarna voldoende pijnstilling. De dieren zullen een aangepast dieet krijgen (heel zacht voer) om de belasting op de kaak te verminderen. De dieren worden gecontroleerd en hun gezondheid wordt beoordeeld door deskundige diervverzorgers. Als een dier tekenen vertoont van lijden, zal dit met deskundige toezichthouders en dierenartsen besproken worden en indien nodig uit het onderzoek gehaald worden.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11 mei 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

De CCD wil binnen twee maanden na afronding van de reconstruction-partial-TMJ-joint-experimenten een terugkoppeling ontvangen omtrent de volgende zaken:

- a) Evaluatie van kauwactiviteit, dus belasting van het gewricht, in combinatie met het aangepaste voer.
- b) Het uiteindelijke voedingsbeleid.
- c) Terugkoppeling over het al dan niet optreden van voedings- c.q. digestie- c.q. gezondheidsissues.