

1 Algemene gegevens

| | | |
|-----|--------------------------|--|
| 1.1 | Titel van het project | Het remmen van reuma via de EP4-receptor |
| 1.2 | Looptijd van het project | 1-10-2015 - 1-10-2020 |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | reuma, ontsteking, prostaglandine, EP4 |

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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) | Reuma is een veelvoorkomende autoimmuunziekte die kan leiden tot ernstige invaliditeit. Ondanks het groeiende aanbod nieuwe therapieën reageert nog steeds 30% van de patiënten niet goed op medicatie. Daarom blijft de zoektocht naar nieuwe aangrijpingspunten doorgaan. Eén van die potentiële aangrijpingspunten is de prostaglandine-E-receptor-4 (EP4). Om dit te onderzoeken willen we EP4 tijdens artritis in muizen remmen met een nieuw medicijn, om zo te bestuderen of we het ontstekingsproces en de daaruit volgende schade aan kraakbeen en bot kunnen voorkomen. |
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Met het onderzoek naar de prostaglandine-E-receptor-4 (EP4) en het remmen van deze receptor in muizen met reuma hopen we bij te dragen aan een nieuwe, toekomstige behandeling voor de grote groep reumapatiënten die niet of onvoldoende reageren op de bestaande medicijnen. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | 550 muizen; 200 voor eerste bewijsvorming van onze onderzoekshypothese, 200 voor bevestiging van dit resultaat in een ander model, en 150 voor zogeheten translationeel onderzoek met patientenweefsel in een muismodel. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | In de eerste twee experimenten zullen bij muizen twee verschillende vormen van reuma worden opgewekt, wat matig ongerief aan de dieren geeft. In een enkel geval zal een muis een aangedane poot niet meer goed kunnen belasten en daardoor minder mobiel kunnen zijn. In het derde experiment wordt er menselijk gewrichtsweefsel naar de muis getransplanteerd. Afgezien van deze relatief simpele operatieve ingreep ondervindt de muis daarna geen ongerief van dit transplantaat. De dieren zullen daarnaast met medicijnen worden behandeld wat gepaard zal gaan met stress en ongemak van de injectie, een additioneel licht ongerief. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Alle muizen zullen matig ongerief ondervinden. |

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De muizen zullen aan het eind van de proef worden gedood om gewrichten en andere weefsels verder te analyseren op ontsteking en schade.
-

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. Aan dit onderzoek is uitgebreid vooronderzoek op cellen en weefsel voorafgegaan. Nu is het nodig om onze hypothese verder te testen, en dit kan alleen in dieren met gewrichten (bestaande uit bot, kraakbeen en zacht weefsel) en een immuunsysteem vergelijkbaar als in de mens. Er zijn geen proefdier vrije alternatieven beschikbaar om dergelijke complexe processen te kunnen bestuderen.
- 4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Om het juiste aantal benodigde dieren per groep te bepalen zal gebruik worden gemaakt van statistische analyses. Zo wordt een onnodig hoog aantal dieren per groep voorkomen. Daarnaast zijn de reumamodellen zorgvuldig gekozen om zo de doelstellingen te behalen. Verder is er een duidelijke strategie uitgezet waarin de volgorde van het uitvoeren van de experimenten staat beschreven, dit om te voorkomen dat experimenten onnodig worden uitgevoerd.
- 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. De noodzakelijke dierproeven zullen uitsluitend uitgevoerd worden in de muis. De muis is het kleinste zoogdier met een vergelijkbaar immuunsysteem en gewrichtsopbouw als de mens. De muis is daarom uitermate geschikt om dergelijke ontstekingsprocessen in een compleet organisme te kunnen bestuderen.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden. Om het ongerief van deze muizen tot een minimum te beperken zullen alle dieren waar nodig adequate verdoving krijgen tijdens ingrepen zoals injecties in het gewricht en transplantatie. Daarnaast zal er dagelijks controle zijn naar het welzijn van de dieren. Zodra blijkt dat een muis onvoorzien ongerief ondervindt door bijvoorbeeld ernstige gewrichtsontsteking, zal het dier uit experiment worden gehaald om verder ongemak en pijn te voorkomen.
-

5 In te vullen door de CCD

| | |
|----------------------|---------------------|
| Publicatie datum | 28-09-2015 |
| Beoordeling achteraf | Niet van toepassing |