

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|--|
| 1.1 | Titel van het project | ADAMTS5 activiteit en het ontstaan van artrose: welke druppel doet de emmer overlopen? |
| 1.2 | Looptijd van het project | 23-12-2016 - 23-12-2021 |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | artrose, enzymactiviteit, risicofactoren |
| | | |
| | | |

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)	Artrose is de meest voorkomende gewrichtsziekte en momenteel is geen genezende therapie beschikbaar. Een van de belangrijkste kenmerken van artrose is kraakbeenschade. De oorzaak van de schade is niet bekend. Vroeger werd gedacht dat het slijtage was, maar inmiddels weten we dat er processen in het kraakbeen plaatsvinden die volledig los staan van (over)matig gebruik. Het doel van dit project is om de processen in het kraakbeen die bijdragen aan schade te ontrafelen. Daartoe willen we vaststellen welke combinatie van (risico)factoren leidt tot kraakbeenschade. Onze hypothese is dat stapeling van (risico)factoren gezamenlijk zorgen voor kraakbeenschade. In dit project zullen we onderzoeken welke (risico)factoren die op zichzelf niet zorgen voor kraakbeenschade, in combinatie WEL voor kraakbeenschade zorgen. Omdat we recent een link hebben gevonden tussen kraakbeenschade en pijn zullen we tijdens de uitvoering van experimenten tevens de pijn meten om te onderzoeken of de gevonden factoren via kraakbeenschade mogelijk ook van belang zijn bij de pijnbeleving. Hoofddoelstellingen 1) onderzoeken welke (risico)factoren die op zichzelf geen schade aan het kraakbeen veroorzaken, in combinatie met verhoogde ADAMTS5 activiteit wel schade induceren. 2) onderzoeken of verhoogde ADAMTS5 activiteit kraakbeenschade tijdens artrose verergert.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Met de verkregen kennis kunnen we inzetten op het remmen of vermijden van risicofactoren om daarmee kraakbeenschade (en pijn) te voorkomen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	ADAMTS5 transgene muis 4824 dieren Het betreft een maximaal te gebruiken aantal, waarbij verwacht wordt dat minder dieren nodig zullen zijn.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen zullen pijn ervaren rondom injecties in de knie, rondom de operatie om artrose te induceren, en bij het ontstaan van artrose. Een aantal muizen zullen we laten verouderen hetgeen ook ongerief kan veroorzaken. In beide gevallen kan er theoretisch een verminderde mobiliteit optreden. In praktijk zien we dit echter zeer zelden. De transgene muis is een volledig normale muis totdat deze blootgesteld wordt aan tamoxifen. De muis heeft een extra gen, dat als het ware "uit" staat. Toedienen van tamoxifen zorgt voor het verwijderen van de "uit"-knop. Dit zal alleen lokaal in het kniegewricht gebeuren, waardoor de dieren er vrijwel geen last van hebben.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	matig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood.

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.	Helaas is er op dit moment geen alternatief voor het bestuderen van kraakbeenschade tijdens artrose. Artrose is een samenspel tussen alle weefsels in het gewricht. Kraakbeenschade is het belangrijkste proces, maar dit wordt ook beïnvloed door het onderliggende bot, en het gewrichtskapsel dat factoren uitscheidt die ook het kraakbeen bereiken. Bovendien is het kraakbeen afhankelijk van beweging. Zonder beweging worden belangrijke signaalroutes uitgeschakeld die het kraakbeen in stand houden. Daarom reageert kraakbeen zodra het uit zijn natuurlijke omgeving gehaald wordt anders dan in een gewricht.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Per experiment zal nauwkeurig bepaald worden of alle groepen noodzakelijk zijn om antwoord te krijgen op de vraag. Vaak zal er gekozen worden om een proef in delen uit te voeren om eerst zeker te weten dat er resultaat behaald kan worden, waarna een experiment herhaald wordt om meer detail en data te kunnen verzamelen.
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.	Muizen zijn de "laagste" zoogdieren die gewrichten hebben die artrose ontwikkelen zoals in de mens en waarin dus ook het proces van kraakbeenschade tijdens artrose bestudeerd kan worden. Tijdens artrose zullen de muizen pijn ervaren. Pijn is echter een wezenlijk aspect van artrose, en wordt in deze experimenten gemeten. Daarom is het niet verenigbaar met de proef om pijnbestrijding toe te passen. Echter, deze informatie zal gepubliceerd worden waardoor het ook voor de buitenwereld duidelijk wordt wanneer er pijn optreedt in deze modellen. Deze kennis kan leiden tot verfijning (pijnbestrijding) bij toekomstig onderzoek aan deze modellen. Behalve pijn kan het voorkomen dat de muizen minder mobiel worden. Wanneer dit gebeurt zullen we voer in de kooi strooien en een waterfles met een verlengde nozzle gebruiken zodat de muizen niet op hun aangedane achterpoten hoeven te staan om aan hun basisbehoeften te kunnen voldoen. We achten de kans hierop echter zeer klein aangezien we verwachten dat in de meeste gevallen waarin deze interventie noodzakelijk is reeds het humane eindpunt is bereikt.

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 welzijnsaantasting zoveel mogelijk te beperken zullen alle biotechnische handelingen worden uitgevoerd door bekwaam biotechnologisch personeel en zullen de muizen dagelijks worden gecontroleerd op welzijn. Verder zullen de humane eindpunten zoals beschreven in dit projectvoorstel worden toegepast.
-----	---	---

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	19 december 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee