

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar factoren die kraakbeenherstel door stamcellen belemmeren
1.2	Looptijd van het project	1-7-2017 - 30-6-2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	kraakbeenherstel, stamcellen, artrose, kinase remmers

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)	Osteoartrose(OA) is de meest voorkomende gewrichtsziekte en kan leiden tot invaliditeit en pijn. Op dit moment is er voor patiënten met OA geen therapie beschikbaar, anders dan het vervangen van het gewricht door een kunstgewricht. Een belangrijk kenmerk van artrose is beschadiging van het gewrichtskraakbeen. Het lichaam kan kapot gewrichtskraakbeen niet repareren. Veel onderzoek is er nu op gericht om kraakbeen te repareren met behulp van stamcellen. Pogingen om in OA patiënten het gewrichtskraakbeen te repareren met stamcellen zijn tot nu toe niet succesvol, en wij denken dat dit komt door de stoffen die het zieke gewricht produceert. In een kweekschachtje met de juiste stoffen kunnen stamcellen worden omgezet in kraakbeencellen die dan kraakbeen maken. Wij hebben aangetoond dat dit proces verstoord wordt door stoffen die in het zieke gewricht aanwezig zijn, maar weten niet welke van de vele aanwezige stoffen verantwoordelijk zijn. Stoffen die signalen overbrengen aan de cel binden aan de buitenkant van de cel, waarna er in de cel verschillende signaalroutes worden geactiveerd. Er zijn veel minder signaalroutes dan signaalstoffen en daarom hebben we gekozen voor het blokkeren van signaalroutes in plaats van stoffen, als middel om kraakbeenvorming te stimuleren. Als wij in de muis kunnen aantonen dat het remmen van bepaalde signaalroutes kraakbeenherstel stimuleert, dan kan dit leiden tot methoden om kraakbeenherstel met stamcellen in het zieke gewricht van OA patiënten te verbeteren.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De resultaten van dit onderzoek kunnen gebruikt worden als basis voor vervolgonderzoek om een betere therapie voor kraakbeenschade te ontwikkelen, waarmee de schade door stamcellen hersteld kan worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Maximaal 1092 muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het dier kan tijdelijk stress ondervinden door toedieningstechnieken (bv orale toedieningen of een injectie in het kniegewricht onder verdoving), de implantatie van een minipompje, en het bijkomen uit een verdoving. Het dier heeft ongeveer twee dagen last van de aangebrachte schade in het kniegewricht. Een deel van de dieren zal bovendien enkele dagen pijn hebben door een lichte ontsteking in de knie.
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 waarna weefsels zullen worden geïsoleerd voor verder onderzoek
-----	---	---

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.	Aan dit onderzoek is uitgebreid vooronderzoek met stamcellen in kweekschaaftjes vooraf gegaan. Daarbij zijn stoffen gevonden die kraakbeenvorming door stamcellen in een OA gewricht waarschijnlijk kunnen bevorderen. Nu is de volgende stap om te onderzoeken of deze stoffen ook werken in de complexe omgeving die het gewricht vormt (bot, kraakbeen, zachte weefsels en hun producten, onder invloed van drukkrachten) . Dit kan alleen in dieren met gewrichten vergelijkbaar met de mens, die bovendien net als de mens OA kunnen ontwikkelen. Er zijn geen proefdiervrije alternatieven beschikbaar om dergelijk 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 experimentele groep te bepalen, is gebruik gemaakt van berekeningen. Deze zijn gebaseerd op vergelijkbare experimenten uit de literatuur. Mocht blijken dat in onze handen de effecten groter en de spreidingen kleiner zijn, dan kan deze groepsgrootte worden verminderd. We zullen alleen remmers gebruiken die bij stamcellen in kweekschaaftjes (in vitro) de gewenste effecten hebben laten zien. Alleen als een remmer in het gewricht van muizen met OA kraakbeenherstel bevordert (bevestiging in vitro effect), zal deze ook in muizen met alleen kraakbeenschade (model voor trauma) en muizen met kraakbeenschade gecombineerd met lichte gewrichtsontsteking (model voor schade binnen artritis) worden getest.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype model(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	De noodzakelijke dierproeven zullen uitgevoerd worden in de muis. De muis is het kleinste zoogdier dat qua gewrichtsopbouw en immuunsysteem vergelijkbaar is met de mens. Bovendien kan de muis net als de mens OA ontwikkelen. De muis is daarom geschikt om kraakbeenherstel in een gewricht met OA te bestuderen. We hebben een OA model gekozen dat relatief mild is en met weinig ontsteking gepaard gaat, om herstel van kraakbeendefecten de beste kansen te geven en het ongerief voor de dieren zo laag mogelijk te houden.

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 operaties en injecties in het gewricht. Daarnaast zal er dagelijks controle zijn op 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	13 juli 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee