

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|---|
| 1.1 | Titel van het project | <u>Kan de anti-ontstekingsstof Interleukine-37 (IL37) de gewrichtsschade tijdens experimentele artrose verminderen?</u> |
| 1.2 | Looptijd van het project | <u>1-7-2017 - 30-6-2022</u> |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | <u>Artrose - gewrichtsschade - ontsteking - Interleukine 37</u> |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- | | |
|-------------------------------------|---|
| ☒ | <u>Fundamenteel onderzoek</u> |
| ☒ | <u>Translationeel of toegepast onderzoek</u> |
| ☐ | <u>Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie</u> |
| ☐ | <u>Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier</u> |
| ☐ | <u>Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort</u> |
| ☐ | <u>Hoger onderwijs of opleiding</u> |
| ☐ | <u>Forensisch onderzoek</u> |
| ☐ | <u>Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven</u> |

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 wordt hoofdzakelijk gekenmerkt door kraakbeenschade. Kraakbeen is een belangrijk weefsel in het gewricht dat voorkomt op de oppervlakte van botuiteinden en zorgt voor het verminderen van de wrijving tussen de botten waardoor ze gemakkelijk over elkaar kunnen schuiven. Daarnaast zorgt het kraakbeen voor het gelijkmatig verdelen van de druk die op het gewricht komt en tevens het dempen van de druk. Wanneer het kraakbeen beschadigd is, ontstaat er wrijving tussen de onderliggende botten. Dit zorgt voor veel pijn tijdens het bewegen van het gewricht en beperkt de mobiliteit en de kwaliteit van het leven van artrosepatiënten sterk. Artrose is een progressieve ziekte van het gewrichtskraakbeen. Aangezien leeftijd en obesitas grote risicofactoren zijn voor het ontstaan van artrose, wordt verwacht dat het aantal mensen met artrose sterk zal toenemen in de toekomst. Het RIVM stelt dat er in Nederland in 2011 bijna 1,2 miljoen mensen met artrose waren, waarvan 166.000 nieuwe gevallen. De meeste patiënten bevinden zich in de leeftijdscategorie 75-84 jaar (bron: RIVM). Tot op heden zijn er nog geen behandelingen beschikbaar om artrose te genezen of kraakbeenafbraak te remmen. Daarom is er grote behoefte aan een nieuwe therapie tegen artrose. Vroeger werd gedacht dat de oorzaak voornamelijk slijtage was, maar inmiddels is bekend dat ontsteking een belangrijke rol speelt bij de afbraak van het kraakbeen. In dit project proberen we in muismodellen artrose te verhelpen of de progressie van artrose te voorkomen door anti-ontstekingsstof IL37 toe te dienen. Het is bekend dat deze stof ontstekingsprocessen kan remmen, maar het is nog niet bekend welk effect het op artrose heeft.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit wetenschappelijk onderzoek draagt bij aan de ontwikkeling van een nieuwe therapie met IL37 voor patiënten met artrose om kraakbeenschade bij artrose te verminderen en ernstige afbraak van kraakbeen te voorkomen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor deze studie zullen muizen gebruikt worden. Geschat wordt dat over de gehele looptijd van 5 jaar maximaal 2388 muizen nodig zijn.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De operaties en injecties in de knie vinden plaats onder verdoving. De muizen zullen pijn ervaren bij het ontstaan van artrose. Hierbij kan het soms voorkomen dat de muis de aangedane poot minder goed kan belasten en er verminderde mobiliteit optreedt.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Bij deze projectaanvraag horen 3 DAPs. In DAP1 zullen de muizen licht ongerief ondervinden, dat betekent dat 26% van het totaal aantal muizen in deze projectaanvraag licht ongerief zal ondervinden. In DAP2 en DAP3 zullen de muizen matig ongerief ondervinden, dat betekent dat 74% van het totaal aantal muizen in deze projectaanvraag matig ongerief zal ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Wanneer het experiment is afgelopen, zullen de muizen worden gedood. Het gewrichtsweefsel wordt in het laboratorium verder geanalyseerd 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 proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Artrose is een complexe ziekte aan het gewricht waarbij meerdere weefsels betrokken zijn. De oorzaak is vaak een combinatie van metabole processen en mechanische belasting. Om te onderzoeken of IL37 toediening kan bijdragen aan vermindering van gewrichtsschade bij artrose, is het nodig om dit in een diermodel te testen. Om artrose goed te kunnen onderzoeken, is de aanwezigheid van deze verschillende weefsels in een gewricht noodzakelijk en ook de aanwezigheid van het immuunsysteem. Dit kan niet goed worden nagebootst met proefdiervrije modellen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om wetenschappelijke valide conclusies te kunnen trekken is het belangrijk om bij alle experimenten de juiste controlegroepen en controle stimulaties mee te nemen. Door een stapsgewijze aanpak (waarbij de resultaten uit een experiment gebruikt worden voor de opzet van vervolgexperimenten) wordt voorkomen dat experimenten onnodig worden uitgevoerd. Statistische analyses zijn gebruikt om het juiste aantal benodigde dieren per groep te bepalen. Daarnaast zijn de artrosemodellen ook zorgvuldig gekozen, zodat we niet meer dierexperimenten uitvoeren dan noodzakelijk is en worden binnen één experiment zoveel mogelijk analyses uitgevoerd met het materiaal dat uit de dieren verkregen wordt.
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.	In deze studie is gekozen om gebruik te maken van de muis als proefdier, aangezien de muis de "laagste" diersoort is met een vergelijkbaar ziekteproces van artrose als de mens en een vergelijkbaar immuunsysteem als de mens. Er zijn tot op heden nog geen goede alternatieven bekend die minder ongerief met zich meebrengen dan de huidige artrosemodellen.

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 de muizen zoveel mogelijk te beperken zullen de dieren tijdens ingrepen, zoals injecties, een adequate verdoving krijgen. De biotechnische handelingen zullen ook worden uitgevoerd door bekwaam biotechnologisch personeel. Het welzijn van de dieren wordt dagelijks gecontroleerd. Wanneer de dieren meer ongerief ondervinden dan toegestaan is voor het experiment (humane eindpunten), dan worden zij gedood om onnodig lijden te voorkomen.
-----	---	--

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	21 juli 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere Opmerkingen	Nee