



Niet-technische samenvatting 20185864

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Titel: BMP 7 eiwit fragmenten als behandeling tegen artrose?
1.2 Looptijd van het project	1-10-2018 – 1-10-2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	artrose, BMP 7, peptide, behandeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Artrose (slijtage en beschadiging/verlies van het kraakbeen) is de meest voorkomende gewrichtsaandoening, die zowel op jongere als oudere leeftijd kan ontstaan. Op jongere leeftijd is het meestal het gevolg van een ongeval of sportblessure, terwijl het op oudere leeftijd meestal een combinatie is van meerdere factoren, waar slijtage en veroudering van de weefsels een belangrijke rol spelen.</p> <p>Op dit moment is de behandeling voor artrose alleen gericht op symptoombestrijding; het verminderen van de pijn die samengaat met deze ziekte. Echter deze behandelingen kunnen het verloop van de ziekte niet remmen, waardoor de schade blijft doorgaan met een toename van de</p>
---	--

pijnklachten en beperkingen tot gevolg. Als laatste redmiddel, ter bestrijding van de pijn en het verbeteren van de beweeglijkheid, is er een gewricht vervangende operatie nodig waarbij er een prothese geplaatst wordt die de functie van het gewricht moet overnemen.

Onze onderzoeksgroep, met uitgebreide kennis op het gebied van artrose, heeft de afgelopen jaren aan een veelbelovende behandeling voor artrose gewerkt in ons laboratorium. Deze behandeling is gericht op het remmen, dan wel stoppen, van de artrose ontwikkeling. Hiervoor hebben wij delen (fragmenten) van een lichaamseigen stof, het eiwit BMP 7, in het laboratorium nagebouwd. De resultaten zijn veelbelovend, want in de celkweken wordt het ziekteproces daadwerkelijk afgeremd en zelfs stopgezet door de nagebouwde BMP 7 eiwit fragmenten. Indien deze resultaten ook in een lichaam positief zijn, zijn we een stap dichterbij een behandeling voor artrose in de mens.

Deze aanvraag heeft dan ook als hoofddoel te onderzoeken of deze positieve resultaten van de nagebouwde BMP 7 eiwit fragmenten ook deze beschermende functies in een echt gewricht laten zien.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Met dit onderzoek verwachten we nieuw inzicht te krijgen of de door ons ontwikkelde BMP 7 eiwit fragmenten het ziekteverloop van artrose kan veranderen, zodat we deze behandeling verder kunnen ontwikkelen als middel voor patiënten in de bestrijding van artrose.

De uitkomst van deze studie heeft ook een groot maatschappelijk belang. Patiënten met artrose, zowel jong als oud, zijn door de pijnklachten beperkt in hun dagelijkse activiteiten en raken vaak in een sociaal isolement. Deze uitval gaat gepaard met hoge sociale en economische kosten. Verder zijn er hoge zorgkosten voor deze patiënten, hetgeen meer druk uitoefent op ons zorgsysteem. Het is dan ook van groot maatschappelijk en economisch belang dat er een behandeling voor deze aandoening gevonden wordt.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

760 ratten in totaal.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De ratten zullen stress (door onder andere een operatie, individuele huisvesting en de wekelijkse handeling) en pijn ervaren door de operatie. Rondom de operatie wordt er pijnstilling gegeven om het ongerief zo min mogelijk te maken. Verder zullen de ratten door de artrose ontwikkeling ongerief ervaren tijdens het algehele onderzoek. Dit is vergelijkbaar als bij patiënten. Aanvankelijk zullen de ratten normaal bewegen, maar naar mate de artrose toeneemt, zullen ze mogelijk moeizamer gaan bewegen met het geopereerde poot en tevens meer pijn ervaren. Deze pijn kan leiden tot verminderde mobiliteit, maar in de praktijk zien we dit zelden bij ratten. Verder zullen de ratten nog wekelijks onder verdoving een injectie in de knie krijgen in het eerste deel van het onderzoek. Ook deze korte procedure zal tijdelijk stress en mogelijk toegenomen pijn met zich meebrengen. Deze injecties zijn vergelijkbaar met de injecties die patiënten met artrose in het ziekenhuis krijgen, deze gebeuren bij patiënten zonder pijnstilling of verdoving. Van de ingespoten BMP7 en de BMP 7 eiwit fragmenten zijn geen bijwerkingen te verwachten. Omdat we de hoeveelheid pijn gedurende de studie willen meten, is het niet mogelijk om verder tijdens de studie pijnstilling

te geven. De overige metingen die wij uitvoeren om pijn te kunnen meten zijn weinig stressvol.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Matig, 100%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren zullen in het kader van onderzoek en conform de voorschriften aan het einde worden gedood.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

We hebben in ons laboratorium de ontwikkelde BMP 7 eiwit fragmenten uitgebreid getest in celkweken, waardoor we nu de best in vitro werkende eiwit fragmenten gevonden hebben. Helaas is er nog steeds geen proefdierlijk alternatief voor het bestuderen van de reactie van deze behandeling op de artrose ontwikkeling in het lichaam. Het is namelijk nog steeds onmogelijk om een heel gewricht in het laboratorium na te bootsen. Artrose is een samenspel tussen alle weefsels van het gewricht in combinatie met de belasting en beweeglijkheid. We willen al deze factoren bestuderen alvorens we onze behandeling aan patiënten kunnen (en mogen) geven.

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

We gebruiken in het onderzoek alleen de uit celkweek geselecteerde eiwit fragmenten, waarvan we zeker weten dat ze artrose processen kunnen remmen. Dit is dan ook het eerste "Go" moment geweest voorafgaande aan de aanvraag van deze proef. Alleen de eiwit fragmenten waarvan we zeker weten dat ze ook een positief effect hebben, zullen in deze proef getest worden. Uiteindelijk zal er een selectie plaatsvinden van het allerbeste eiwit fragment, met het meest veelbelovende effect voor de artrose remming in de mens. Dit eiwit fragment krijgt een "Go" en zal gebruikt worden in het tweede deel van de studie, waarin we zullen onderzoeken hoe dit BMP 7 eiwit fragment het beste toegediend kan worden als behandelstrategie bij de mens.

Tijdens ons experiment worden meerdere metingen in 1 rat gecombineerd, zoals weefselonderzoek en pijn-metingen. Door het combineren van deze verschillende metingen, verminderen we het totaal aantal dieren dat gebruikt zal worden voor dit experiment. Middels een statistische berekening hebben we het juiste aantal dieren berekend per onderdeel van de studie.

4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de

In de literatuur is dit rattenmodel algemeen bekend voor het onderzoek naar artrose in de knie en geeft het de juiste informatie die wij nodig hebben om onze onderzoeksvraag te beantwoorden. De injecties in de knie zullen onder korte narcose toegediend worden door ervaren onderzoekers/biotechnici. Artrose in het kniegewricht is pijnlijk voor de dieren. Echter voor het behalen van de doelstelling van dit onderzoek, dient deze pijn gemeten te worden.

doelstellingen van het project.

We kunnen daarom geen pijnstilling geven tijdens de studie. Pijnstilling zal wel gegeven worden rondom de operatie.

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

Om welzijnsaantasting van de ratten te beperken zullen alle handelingen worden uitgevoerd door bekwaam personeel en onderzoekers. Voor de operatie zal er de expertise ingeroepen worden van artsen en onderzoekers die deze operatie of een vergelijkbare reeds eerder hebben uitgevoerd.

Verder zullen de ratten dagelijks gecontroleerd worden op welzijn en eventueel ongerief. De algemene verschijnselen worden gecontroleerd, zoals houding, gedrag, voedingstoestand, vachtverzorging, ed). Bij verschijnselen die duiden op ernstig ongerief is het humane eindpunt bereikt (of eerder in overleg met dierverzorger/proefdierdeskundige/lvD) en zal het dier uit de proef gehaald worden. Deze vastgestelde humane eindpunten zullen gebruikt worden om de negatieve gevolgen voor het welzijn te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5-10-2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee