

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Vermindering van artrose ontwikkeling door tegenwerking van de interactie tussen cholesterol en het gewrichtskapsel.
- 1.2 Looptijd van het project | 1-8-2018 - 1-8-2023
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Artrose, cholesterol, LDL, ontsteking, oxidatieve stress

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) | <p>Artrose is de meest voorkomende gewrichtsaandoening en de belangrijkste veroorzaker van lichamelijke beperkingen in de westerse wereld. Artrose wordt voornamelijk gekenmerkt door kraakbeenschade en zorgt daarmee voor een sterk verminderde mobiliteit en gewrichtspijn.</p> <p>Leeftijd en obesitas vormen de belangrijkste risicofactoren voor artrose. Aangezien beide factoren een sterke groei laten zien in de westerse bevolking, 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).</p> <p>Voorheen werd gedacht dat artrose het gevolg is van slijtage, maar inmiddels is bekend dat ontsteking een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling en ernst van artrose. Deze ontsteking wordt beïnvloedt door metabole stoffen in het bloed, waaronder cholesterol. Recent onderzoek heeft aangetoond dat hoge waardes LDL (transportmolecuul voor cholesterol) in het bloed de ontwikkeling van artrose kan verergeren in muizen. In weefsels waarin ontsteking plaatsvindt, zoals in het gewrichtskapsel bij artrose het geval is, kan LDL worden geoxideerd waardoor het schadelijk wordt. In dit project zal worden onderzocht hoe dit proces verloopt en welke factoren hierbij cruciaal zijn. Vervolgens zullen deze factoren worden geremd in een poging de ontwikkeling van artrose te verminderen. Dit project maakt deel uit van twee goedgekeurde Reumafonds projecten getiteld "Interplay of cholesterol and oxidative stress via LOX-1 fuels the flames of synovitis driving joint destruction in osteoarthritis" en "Inhibition of PCSK9 dampens the flames of synovitis and destruction in cholesterol fuelled osteoarthritis".</p> |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <p>Er zijn nog geen effectieve behandelmethode tegen artrose. Zwaar beschadigde gewrichten zullen uiteindelijk vervangen moeten worden door kunstgewrichten. Deze studie zal de rol van hoge cholesterolwaardes in het bloed in artrose beschrijven. Potentiële therapeutische middelen die het ziekteproces vertragen door de interactie tussen cholesterol en het gewrichtskapsel tegen te werken zullen getest worden in muizen. Dit kan mogelijk aanknopingspunten opleveren voor therapieën in de mens. We kunnen mogelijk ook aantonen dat cholesterolverlagers die nu voornamelijk voor hart- en vaatzieken gebruikt worden, ook gebruikt kunnen worden om ontwikkeling van artrose tegen te gaan.</p> |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | <p>Het effect van de ontwikkeling van artrose bij hoge cholesterolwaardes zal worden onderzocht in muizen. Het maximaal aantal muizen dat gebruikt zal worden over de gehele looptijd van 5 jaar is geschat op 3388.</p> |

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	In deze studie zullen bij muizen verschillende vormen van artrose worden opgewekt in een kniegewricht. In een enkele geval zal de muis de aangedane poot niet meer kunnen belasten en daardoor minder mobiel zijn.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle muizen zullen matig ongerief ondervinden ten gevolge van de ondergane procedures en de ontwikkeling van de ontsteking en schade in het kniegewricht.
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 de rol van hoge cholesterolwaarden in het bloed tijdens ontwikkeling van artrose te onderzoeken, 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 vervolgentexperimenten) 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 dreigen te ondervinden dan toegestaan is voor het experiment (humane eindpunten) zullen ze worden gedood om onnodig lijden te voorkomen. Dit wordt beoordeeld aan de hand van vooraf vastgestelde indicaties.
-----	---	---

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	22 augustus 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee