

Datum ontvangst DEC: 6-12-2005

DEC nr: 2022

DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE TNO

AANMELDINGSFORMULIER VOOR EEN NIEUW ONDERZOEKSPLAN

Dit formulier dient uiterlijk **7 werkdagen** voor de DEC vergadering (zie TNO Bulletin Dierproeven en Alternatieven of Intranet) volledig ingevuld in het bezit te zijn van:

Secretariaat DEC

E-mail:

telefoon:

fax:

Instituut: TNO

ALGEMEEN

1. Titel van het onderzoeksplan:

Ontwikkeling en detectie van vroege artrose in een ACLT+meniscectomie rat model.

Titel van het onderzoeksproject, waarvan deze dierproef deel uitmaakt (indien van toepassing):

Development of a technology platform for target discovery and validation in early osteoarthritis.

2. Verantwoordelijk onderzoeker (ex art. 9 WOD):

E-mail adres onderzoeker:

Telefonisch bereikbaar tijdens DEC-vergadering onder nr:

Medewerkers (ex art. 9 WOD/ ex art. 12 WOD):

Externe samenwerking (indien van toepassing): Het overkoepelende onderzoeksproject wordt uitgevoerd in samenwerking met

3. Geplande aanvangsdatum onderzoeksplan:

januari 2006

(Opmerking: definitieve aanvangsdatum z.s.m. doorgeven aan de proefdierdeskundige o.v.v. DEC nr., via e-mail:)

Geplande duur van de onderzoeksplan:

6 maanden

Locatie waar dieren worden gehouden:

TNO

4. Codenummers volgens KvW-registratie m.i.v. 1998:

groep	< kolommen >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	1	02	1	12	24	1	1	01	01	4	4	4	1
2	1	02	1	8	24	1	1	01	01	4	4	4	1
3	1	02	1	8	24	1	1	01	01	4	4	3	1

RELEVANTIE

4. Welke concrete vraag/vragen wilt u met deze dierproef beantwoorden:

Primaire vraag:

Hoe ontwikkelt zich artrose in de rat na operatief doornemen van de voorste kruisband en het weghalen van de mediale meniscus.

Achtergrond:

Deze dierproef is deel van een groter onderzoeksproject naar *in vitro* en *in vivo* modellen voor vroege artrose (zie DEC1764 en DEC1976).

In de eerste studie (DEC1764, fase-1) is in zowel de rat als de cavia een reproduceerbare meniscus transectie operatie opgezet om artrose te induceren. Vervolgens (DEC1764, fase-2) is in een tijdreeks (4, 8 en 12 weken) de artrose ontwikkeling gevolgd.

De resultaten van de de caviastudie waren dusdanig (detectie van vroege artrose) dat onlangs een validatiestudie met referentiestoffen is ingezet (DEC1976).

Ook in de rattenstudie werd het ontstaan van een vroege vorm van artrose geconstateerd als gevolg van de meniscus transectie, echter de variatie tussen de geopereerde ratten was duidelijk groter dan bij de cavia's. Deze variatie werd veroorzaakt doordat in een aantal van de geopereerde ratten de meniscus intact bleek. Na overleg met de mensen die de operatie hebben uitgevoerd en additionele check van de operatieprocedure op pootjes van reeds opgeofferde ratten, is geconcludeerd dat dit niet te wijten was aan een mislukte transectie, maar eerder aan een zeer efficiënt herstelmechanisme dat blijkbaar in de rat optreedt. Daarnaast is de anatomie van het kniegewricht van de rat anders dan die van de cavia. In vergelijking met de cavia is het kniegewricht van de rat veel stijver/stabieler, waardoor de milde ingeep van meniscus transectie minder leidt tot instabiliteit van het gewricht dan bij de cavia. Op grond van deze gegevens zijn we tot de conclusie gekomen dat meniscus transectie niet voldoende is om consistent vroege artrose in de rat te induceren, maar dat een meer ingrijpende methode nodig is om dit te bewerkstelligen.

Verschillende rat artrose modellen zijn beschreven in de literatuur en wij hebben nu gekozen voor een model waarbij de voorste kruisband wordt doorgesneden en tevens de mediale meniscus wordt verwijderd (ACLT + meniscectomie model). Daarnaast wordt ervoor gezorgd dat de ratten hun geopereerde gewrichten gaan belasten door ze op een rota-rod te plaatsen (JL Henry, Novartis Found Symp 2004, 260: 139-145). Hierdoor kan (middels aanpassen van de tijd die de dieren doorbrengen op de rota-rod) uiteindelijk ook de ernst van de artrose gemoduleerd worden. Dit model vertoont, net zoals overigens de andere mechanisch-geïnduceerde modellen, veel karakteristieken van artrose in de mens.

Het gekozen model heeft daarnaast de meerwaarde dat het ook een geschikt model is om bewegingsanalyses en pijnmetingen te doen. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld het partiële meniscectomie rat artrose model, waarin het gedrag nauwelijks beïnvloed wordt door de ontwikkeling van artrose (J Ferrihough et al., Pain 2004, 112: 83-93). Het bestrijden van pijn gerelateerd aan artrose is recent, naast het beïnvloeden van de weefselaftbraak, op de agenda gezet door de FDA en dit is een belangrijke beweging in het veld. Aangezien onze kennis op het gebied van gedrags- en pijnanalyses beperkt is, zullen we dan ook nauw samenwerken met Zeist (██████████ en ██████████). Daarnaast zal ██████████ tijdens het artrose congres in Boston (7-10 december 2005) met ██████████ (pijnexpert) praten over de mogelijkheden om ons te adviseren op het bovengenoemde artrose model wat door hem beschreven is.

Ons primaire doel blijft echter het opzetten van een rat artrose model dat de vroege fase van humane artrose reflecteert om therapieën te kunnen testen die erop gericht zijn juist in de beginfase het ziekteproces te onderdrukken. Een toegevoegde waarde van dit model is dat tegelijkertijd ook bewegings- pijnanalyses verricht kunnen worden.

6. Omschrijf het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van dit onderzoeksplan:

6.a Maatschappelijk belang (meer dan één onderdeel kan van toepassing zijn):

6.a.1 Gezondheid mens/dier

Artrose (het engelse osteoarthritis of OA) of kraakbeenslijtage is één van de meest voorkomende ouderdomsaandoeningen. Tien procent van de 60-plussers heeft chronische pijn en gewrichtsdeformaties vanwege OA en is daardoor ernstig gehinderd in het dagelijks functioneren. Mede door de vergrijzing zal het aantal patiënten de komende jaren sterk groeien. Helaas is er momenteel geen geneesmiddel beschikbaar tegen OA en patiënten worden voornamelijk

behandeld met pijnstillers. OA staat hierdoor in de top-5 van kosten voor de gezondheidszorg in Europa. Er is dus zowel vanuit patiënten als vanuit economisch perspectief een grote behoefte aan nieuwe geneesmiddelen die kraakbeenslijtage afremmen dan wel genezen. In dit kader wordt artrose in het WHO rapport over 'Priority Medicine' ook specifiek benoemd als ziekte waarvoor het ontwikkelen van biomarkers en therapieën essentieel is.

6.a.2 Economisch belang

Het chronische karakter van de ziekte, de toenemende mate van invaliditeit en het ontbreken van enige therapie (muv pijnstilling) maakt OA een ziekte die relatief hoge kosten met zich meebrengt, die uiteenvallen in de directe medische kosten en daarnaast de indirecte kosten als gevolg van (gedeeltelijke) arbeidsongeschiktheid. De 'Bone and Joint Decade' (een WHO initiatief om de kwaliteit van leven van mensen met aandoeningen aan het bewegingsapparaat te verbeteren) geeft aan dat: '...The economic consequences of osteoarthritis are enormous, for example, it is rated the highest cause of work loss in USA, despite being a condition that causes most problems to populations after retirement age...'

6.a.3 Milieu belang

N.v.t.

6.a.4 Maatschappelijk belang, anders dan 6.a.1-3

Het chronische progressieve karakter van de ziekte is in toenemende mate belastend (zowel fysiek als psychisch) voor zowel patiënt als directe omgeving (familie/verzorgers).

6.b Wetenschappelijk belang:

In de laatste tien jaar heeft TNO Kwaliteit van Leven in haar business unit Biomedical Research grote expertise opgebouwd op een aantal ziektegebieden, waaronder gewrichtsaandoeningen (artrose en reuma), fibrose, hart- en vaatziekten, ontstekingsziekten en neurologische aandoeningen. Deze kennis is mede gestoeld op een groot aantal *in vitro* en *in vivo* ziektemodellen, die momenteel worden toegepast om ziektemechanismen op te helderen en biomarkers te identificeren (o.a. binnen het Nieuwe Initiatief Systems Biology en het Center for Medical Systems Biology), om geneesmiddelen te testen in samenwerking met farmaceutische en biotechnologie bedrijven, om voedingsinterventies te testen in samenwerking met bedrijven, en om onze eigen ziekte targets te ontwikkelen en patenteren. De huidige studie valt in dit kader binnen de ontwikkeling van nieuwe en/of gevoeligere modellen voor artrose.

7. Is of wordt de wetenschappelijke kwaliteit van dit onderzoeksplan of het totale onderzoeksproject beoordeeld?

Zo ja, door welk daartoe aangewezen college, in welke context en met welk resultaat?

Het voorstel is getoetst op wetenschappelijke kwaliteit tijdens overleg tussen projectleiders binnen de business unit. Tevens is het overkoepelende onderzoeksproject opgesteld tezamen met [REDACTED] en is het beoordeeld en goedgekeurd door [REDACTED] (4^e plaats van 55 ingediende projecten).

PROEFOPZET

8. Wat is de aard van deze dierproef (meer dan 1 rondje kan van toepassing zijn):

- ☒ nieuw nog niet eerder uitgevoerd onderzoeksplan
- ☐ herhaling van al eerder aan DEC voorgelegd en uitgevoerd onderzoeksplan, DEC-advies nr.:
- ☐ proef op grond van wettelijke eisen, hierna te specificeren:
 - wettelijke eis:
 - testrichtlijn:
- ☐ proef waarbij biotechnologische handelingen worden verricht zoals bedoeld in Art. 66 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren
- ☒ anders, n.l.: vervolg op het onderzoeksplan zoals beschreven in DEC1764

9. Aan welke behandelingen worden de dieren onderworpen?

Omschrijf zodanig dat dit op het niveau van het individuele dier duidelijk wordt, met inbegrip van het tijdschema en de frequentie waarmee behandelingen worden uitgevoerd. Beschrijf daarbij alle experimentele technieken waaraan de dieren worden onderworpen, met inbegrip van ingrepen, doseringstechnieken, euthanasietechnieken, enz. Verwijs, voorzover van toepassing, naar standaardprotocol voor de nadere uitwerking.

FASE I: OPERATIETECHNIKEN

In eerste instantie zal door [REDACTED] en [REDACTED] of [REDACTED] het doorsnijden van de voorste kruisband (ACLT) en het verwijderen van de mediale meniscus op dode ratten geoefend worden alvorens deze microchirurgische operatie op levende ratten uit te voeren. Deze personen hebben eerder al de bilaterale meniscus transectie in ratten (en in cavia's) uitgevoerd en beschikken daardoor over voldoende microchirurgische ervaring om deze operatietechniek op te zetten.

Groep 1: – 12 ratten

De ACLT + meniscectomie operatie in levende dieren zal uitgevoerd worden in 12 ratten. Beide personen zullen dan ieder 6 ratten tot zijn/haar beschikking hebben om 12 keer de microchirurgische operatie te oefenen in levende dieren. De ratten worden opgeofferd na tien dagen. Bloed (500 µl) wordt verzameld tijdens de operatie en bij opofferen. Hierbij wordt de variatie van de operatie (binnen 1 persoon) alsmede de variatie tussen de chirurgen bekeken. Dit zal worden bepaald aan de hand van de macroscopische evaluatie van de kruisband transectie en de verwijdering van de mediale meniscus. Daarnaast wordt ook de beschadiging van gewrichtskraakbeen door operatie-instrumentarium (scalpel, schaartjes, etc.) geëvalueerd. Deze evaluatie zal gerapporteerd worden aan de DEC en zal bepalen of er meer training gewenst is of dat deze studie vervolgd kan worden door fase 2 te starten.

Operatieprocedure

- De operatie wordt aseptisch uitgevoerd onder isofluraan anesthesie.
- De ratten worden tijdens de operatie op 37°C gehouden m.b.v. een warmteplaat.
- Knieën worden geschoren en gedesinfecteerd.
- Aan de mediale zijde wordt een incisie in de huid gemaakt
- Een hemostat wordt gebruikt om kleine bloedingen zo snel mogelijk te stelpen.
- Aan de mediale zijde van de knieschijfpees wordt een incisie gemaakt om vervolgens de patella naar de laterale zijde weg te klappen.
- De voorste kruisband wordt doorgehaald en de mediale meniscus wordt verwijderd.
- Het gewricht wordt gespoeld met een steriele en lichaamswarme fysiologische zoutoplossing.
- Na terugplaatsing van de patella wordt de wond gehecht (4-0 Safil violet oplosbaar, snijdend ds 19).
- Temgesic (buprenorphine; 0.04 mg/kg s.c.) wordt gegeven als pijnstilling (éénmalig, direct na de operatie).
- Na de operatie krijgen de ratten 2-3 ml warme dextrose-saline s.c. en worden op 37°C gehouden m.b.v. een warmteplaat.

FASE 2: ONTWIKKELING VAN ARTROSE IN HET ACLT+MENISCECTOMIE MODEL

OPZET 1

Groep 2: – 8 ratten

Unilaterale ACLT+meniscectomie zal uitgevoerd worden op 8 ratten. Na de operatie zullen de ratten op een rota-rod geplaatst worden om ervoor te zorgen dat ze het geopereerde gewricht belasten. De duur en frequentie van deze rota-rod trainingen zal besproken worden met [REDACTED] tijdens het congres in Boston (7-10 december 2005). Bloed (500 µl) wordt verzameld tijdens de operatie (baseline) en bij opofferen. De ratten worden op baseline (vlak voor de operatie) en op 3 weken (vlak voor opofferen) op metabole kooien geplaatst om overnacht urine te verzamelen. De ratten worden 3 weken na de operatie opgeofferd. De contralaterale knie zal in dit geval dienen als een niet geopereerde controle.

Groep 3: – 8 ratten

Een unilaterale sham operatie zal uitgevoerd op 8 ratten. Dit zal bestaan uit het openen van het gewricht en een lichte ontwrichting van de patella. Na de operatie zullen deze ratten dezelfde handelingen ondergaan als de ACLT+meniscectomie ratten.

of

OPZET 2

Groep 2: – 8 ratten

Bilaterale ACLT+meniscectomie zal uitgevoerd worden op 8 ratten. Na de operatie zullen de ratten op een rota-rod geplaatst worden om ervoor te zorgen dat ze het geopereerde gewricht belasten. De duur en frequentie van deze rota-rod trainingen zal besproken worden met [REDACTED] tijdens het congres in Boston (7-10 december 2005). Bloed (500 µl) wordt verzameld tijdens de operatie (baseline) en bij opofferen. De ratten worden op baseline (vlak voor de operatie) en op 3 weken (vlak voor opofferen) op metabole kooien geplaatst om overnacht urine te verzamelen. De ratten worden 3 weken na de operatie opgeofferd.

Groep 3: – 8 ratten

Een bilaterale sham operatie zal uitgevoerd op 8 ratten. Dit zal bestaan uit het openen van het gewricht en een lichte ontwrichting van de patella. Na de operatie zullen deze ratten dezelfde handelingen ondergaan als de ACLT+meniscectomie ratten.

De keuze voor een unilaterale (opzet 1) of bilaterale operatie (opzet 2) zal gemaakt worden aan de hand de discussies die [REDACTED] zal voeren met [REDACTED] en op grond van onze observaties van de ratten in groep 1 (die een bilaterale operatie hebben ondergaan) gedurende 10 dagen na de operatie. Voorkeur gaat uit naar een bilaterale operatie, maar de belasting van de dieren speelt een belangrijke rol bij de overweging.

10. Beschrijf de proefopzet en geef het proefschema volgens onderstaand voorbeeld:

GROEP	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
Groep 1	Dag 0: ACLT + meniscectomie operatie Dag 10: opofferen, evaluatie van voorste kruisband transectie en meniscectomie	anesthesie (isofluraan) bilaterale ACLT + meniscectomie operatie bloedafname (500 µl; 2x) pijnstilling (s.c.; 1x) bolus dextrose-saline (1x postoperatief) wegen (1x/3 dagen)	12	M
Groep 2	Dag -2: metabole kooi (urine collectie) Dag 0: uni- of bilaterale ACLT + meniscectomie operatie & bloedafname Dag 0-21: rota-rod training Dag 21: metabole kooi (urine collectie) Dag 22: opofferen, bloed en weefsels verzamelen	anesthesie (isofluraan) ACLT + meniscectomie operatie bloedafname (500 µl; 2x) pijnstilling (s.c.; 1x) bolus dextrose-saline (1x postoperatief) overnacht metabole kooi (2x) rota-rod trainingen (duur en frequentie wordt nader bepaald) wekelijks wegen	8	M
Groep 3	Dag -2: metabole kooi (urine collectie) Dag 0: uni- of bilaterale sham operatie & bloedafname Dag 0-21: rota-rod training Dag 21: metabole kooi (urine collectie) Dag 22: opofferen, bloed en weefsels verzamelen	als groep 2, maar sham operatie i.p.v. ACLT+meniscectomie operatie	8	M

11. Hoeveel dieren zullen in totaal worden gebruikt? Onderbouw dit aantal op basis van statistische parameters, literatuurgegevens of verwijs, indien van toepassing, naar proefopzet/standaard protocol:

Indien reservedieren voor het onderzoeksplan worden bestemd, dient dit nader te worden gespecificeerd. Motiveer de noodzaak voor reservedieren en het aantal, en geef aan welke behandeling deze dieren eventueel ondergaan.

Totaal 28 ratten

FASE 1: 12 ratten worden gebruikt door 2 personen om de microchirurgische operatietechnieken te trainen. In deze fase is het van belang om te zien dat het doorsnijden van de voorste kruisband en het verwijderen van de mediale meniscus op een reproduceerbare wijze uitgevoerd kan worden.

FASE 2: 16 ratten worden gebruikt, waarvan 8 een ACLT+meniscectomie en 8 een sham operatie ondergaan. Op basis van gegevens uit deze studie met betrekking tot de spreiding in de verschillende parameters (o.a. macroscopische score, histologie,

urine/serummarkers) kan een inschatting van de groepsgrootte gemaakt worden voor andere rat artrose studies.

PROEFDIEREN, HUISVESTING EN VERZORGING

12. Welke diersoort, en welke ras/stam wordt gebruikt? Licht de gemaakte keuze toe:

Welke sexe wordt gebruikt? Licht de gemaakte keuze toe:

N.B. indien sprake is van een transgene lijn, in Nederland gemaakt na 1 april 1997, dient hiervoor een vergunning door de Minister van LNV te zijn verleend. Specificeer bij vraag 8.

10-12 weken oude Wistar ratten – deze stam wordt in de literatuur meestal gebruikt voor artrose modellen. De ratten komen van Harlan of Charles River. Mannetjes worden gebruikt (zijn zwaarder en belasten daardoor hun gewrichten meer dan vrouwtjes, zodat de artrose sneller optreedt).

13. Wat is de herkomst van de dieren:

- ☒ aangekocht van proefdierfokker
 - ☐ aangekocht elders, n.l.:
- ☐ overcomplete dieren
- ☐ eigen fok
- ☐ reeds eerder gebruikte proefdieren (geef aan in welk soort dierproef)
- ☐ anders, n.l.:

14. Wat is het eindpunt van de dierproef:

- ☒ euthanasie
- ☐ gebruik voor een volgende proef
- ☐ andere vergunninghouder
- ☐ anders, n.l.:

15. Hoe worden de dieren gehuisvest en verzorgd?

Vermeld groepssamenstelling, kooitype, voedselsysteem en andere zaken die relevant zijn voor het welzijn van de dieren.

Huisvesting

Type III bakken met 2 ratten per bak met zaagsel en kooiverrijking.

Voedsel ad libitum (Ssniff/Bio Services)

Water ad libitum (pH2.8)

Metabole kooien

Metabole kooien voor ratten type 2701M081S

ONGERIEF

16. Beschrijf de aard van het ongerief:

Geef hierbij, gespecificeerd per handeling of mogelijk gevolg van doseringen, het ongerief dat de dieren waarschijnlijk ondergaan.

- ✓ Ongerief door de anesthesie: matig
- ✓ Ongerief door bloedafname onder anesthesie: matig
- ✓ Ongerief door urine verzamelen op metabole kooien: matig
- ✓ Ongerief door ACLT+meniscectomie operatie onder anesthesie: matig/ernstig (eerste dagen na de operatie)
- ✓ Ongerief door sham operatie onder anesthesie: matig
- ✓ Ongerief door ontwikkeling van artrose: matig/ernstig (doordat dit model milde artrose pijn met zich meebrengt)

17. Kwalificeer vervolgens de kans op ongerief (mate van ongerief en de duur of de mate van herhaling):

Tabel: mate en duur van het van het maximaal te verwachten ongerief		Duur van het ongerief			
		< 1 dag	1-7 dagen	7-30 dagen	> 30 dagen
Mate van ongerief	A: gering				
	B: gering/matig				
	C: matig			8 (groep 3)	
	D: matig/ernstig			20 (groep 1+2)	
	E: ernstig				
	F: zeer ernstig				

Splits eventueel uit naar groepen of aantallen, indien relevant (dit kan door de betreffende aantallen dieren in de betreffende cel van de tabel weer te geven). Zeer ernstig ongerief is op wettelijke gronden niet toelaatbaar zijn indien geen sprake is van essentiële belangen van de mens.

18. **Wat wordt gedaan om eventuele pijn, stress of ander ongerief te verminderen, respectievelijk te voorkomen?**

Beschrijf hier anesthesie, pijnbestrijding, aangepaste huisvesting e.d.

Pijnbestrijding wordt alleen post/operatief éénmalig toegepast. Uit literatuur en een voorgaande studies met ratten en cavia's weten we dat de milde inductie door transectie van de meniscus niet tot (visuele waarneembare) pijn a.g.v. de artrose ontwikkelen leidt. Echter het ACLT+meniscectomie model wordt beschreven als een model waarin naast de ontwikkeling van artrose ook naar gedrag in relatie tot pijn gekeken kan worden. Aangezien we in de toekomst ook pijnanalyses willen uitvoeren is pijnstilling gedurende de gehele studie niet verenigbaar met de opzet van de studie.

19. **Op welke indicatie (criteria!) worden dieren uit de proef genomen, dan wel voortijdig gedood?**

Dieren worden continue beoordeeld op algemeen welbevinden en mobiliteit. Indien de mobiliteit achteruit (dit wordt niet verwacht) gaat zal aandacht besteed worden aan verkrijgen van voldoende voedsel / drinken. Dieren worden uit de proef genomen bij meer dan 15% verlies aan lichaamsgewicht a.g.v. de ziekte (t.o.v. leeftijd gematchte sham-geopereerde dieren).

20. **Zijn er bijkomende risico's te voorzien, en wat is de kans hierop?**

Specificeer hier het risico op en de aard van mogelijke complicaties, in aanvulling op het antwoord op vraag 16 en in samenhang met de beantwoording van vraag 19.

Onwaarschijnlijk. Het model is goed beschreven en complicaties op grond van de ziekte zijn niet te verwachten.

ALTERNATIEVEN

21. **Welke alternatieve methoden (in termen van vervanging, vermindering, verfijning), zowel *in vivo* als *in vitro*, bestaan voor deze dierproef?**

Geef aan, in relatie tot het antwoord op vraag 5, waarom alternatieven (in vivo én in vitro) in dit geval niet bruikbaar zijn:

Er zijn geen geschikte alternatieven voor de diermodellen voorhanden

Geef ook aan in welke zin eventueel gebruik wordt gemaakt van alternatieve methoden:

22. **Is info of advies gevraagd over alternatieve methoden aan:**

☐ TNO-Netwerk voor Alternatieven, tel. [REDACTED]

☐ Art. 14 functionaris ([REDACTED], tel. [REDACTED])

☐ Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (tel. 030 - 253 21 63)

☐ elders, n.l.:

● zo nee; waarom niet: De business unit [REDACTED] heeft een jarenlange expertise op gebied van artrose en artritis onderzoek en de daarbij gebruikte diermodellen. Ook worden *in vitro*

modellen gebruikt om aspecten van de ziekte te bestuderen. In het overkoepelende project wordt juist getracht deze *in vitro* en *in vivo* modellen beter op elkaar te laten aansluiten. Voor de ontwikkeling van anti/artrose therapieën zijn goed beschreven modellen voor vroege (en late) artrose cruciaal

ANDERE ASPEKTEN

23. Welke andere dan de hiervoor vermelde aspecten zijn naar uw mening voor de toetsing van deze dierproef door de DEC van belang?

Hier kan alle informatie aan de orde gesteld worden die u verder nog onder de aandacht van de Commissie wenst te brengen.

24. Geef hieronder, indien van toepassing, toelichting op de door u in dit aanmeldformulier gebruikte afkortingen:

OA = osteoarthritis oftewel artrose

ACLT = anterior cruciate ligament transection

onderzoeker

Business Unit Manager

datum:

datum:

Na behandeling:
secretaris DEC