



## Niet-technische samenvatting 20172044

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De experimentele therapeutische transplantatie van stamcel-retinaal pigment epitheel in diermodellen voor retinale degeneratie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Stamcel therapie, transplantatie, retinale degeneratie

## 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)	Het netvlies (ofwel de retina) is een zenuwlaagje dat de binnenkant van het oog bekleedt. Het bestaat uit miljoenen zintuigcellen die het licht opvangen dat het oog binnenkomt. In de gele vlek (macula) is de concentratie van deze zintuigcellen het hoogst. Met gele vlek van de retina zien we daarom ook het scherpst. Bij retinale degeneratieve ziektes, zoals Retinitis Pigmentosa (RP) of leeftijd gerelateerde macula degeneratie (AMD), ontstaan zwakke plekken in de retina waardoor het zicht sterk vermindert. AMD komt voor bij 4% van de totale bevolking boven de 60. RP heeft een lagere frequentie (1 op de 4000), maar de patiënt heeft er zijn hele leven last van. Bij RP is vooral de buitenste rand van het netvlies aangedaan, bij AMD is er vooral veel schade in het midden aan de gele vlek. Op dit moment zijn er geen behandelingen voor AMD en RP, behalve voor de meer zeldzame 'natte' vorm van AMD. Bij
---	--

de natte vorm van AMD is er een wildgroei van nieuwe bloedvaten door het netvlies heen. De huidige preventieve behandeling hiervoor is het geven van groeiremmers voor deze bloedvaten. Voor RP en AMD (ook de natte vorm van AMD) geldt dat zodra het zicht verloren is er geen behandelingsmogelijkheden meer zijn.

Omdat er geen effectieve behandelingsmethode bestaat, is er sterk behoefte aan nieuwe therapeutische mogelijkheden. We willen onderzoek doen naar het gebruik van (stam)celtherapie voor deze oogaandoeningen. Ons algemeen doel is om aan het eind van de studie een stap dichterbij een experimentele celtherapie te zijn om verschillende retinale degeneratieve ziektes te kunnen behandelen als een stap richting toepassing bij de mens.

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

Onze experimenten dragen significant bij aan de kennis en toepasbaarheid die we hebben over celtherapie bij oogaandoeningen. Het wetenschappelijk belang bestaat uit moleculaire, cellulaire en fysiologische kennisvermeerdering over de wijze waarop retina (cellen) zich gedragen in een dier en in het lab. Het maatschappelijk belang van deze preklinische studie is dat de veiligheid en efficiëntie van onze beoogde (stam)cel therapie experimenteel in kaart wordt gebracht. Aan het eind van deze studie hopen we genoeg data te hebben verzameld om de stap richting klinische trials bij de mens te maken. Deze studie is dus van direct belang voor patiënten die lijden aan retinale degeneratieve ziektes.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek zullen (transgene) muizen en ratten worden gebruikt. Het gaat om maximaal 1156 ratten en 480 muizen voor de komende vijf jaar. Deze aantallen zijn verdeeld over de vier bijlagen.

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

Toediening anesthesie (voor non-invasieve screening en voor transplantatie procedure), ontwaken uit de anesthesie, transplantatie procedure, herstel na transplantatie, ooginfectie (de kans hierop is heel gering <0.1%).

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

Handelingen in dit project leiden tot matig ongerief bij 100% van de dieren. Het cumulatieve ongerief is maximaal matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Die dieren zullen na afloop van het experiment worden gedood om de ogen en het bloed te kunnen verzamelen voor verdere moleculaire en biochemische analyse.

## 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.

Voorafgaand aan de dierexperimenten heeft er al veel onderzoek in het lab (celkweek) en onderzoek aan menselijke donorogen plaatsgevonden. Het betrof hier het karakteriseren, kweken en differentiëren van cellen en weefsels onder diverse omstandigheden. De stap naar experimenten in dieren is echter essentieel voor de ontwikkeling van een nieuwe therapie in mensen. Het gebruik van proefdieren is noodzakelijk om de doelstelling te halen: De transplantaties van cellen en het daadwerkelijk (verbeteren van) de lokale structuur van het netvlies, kan in het lab niet worden nagebootst of gemeten.

#### 4.2 Vermindering

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

We hebben voorafgaand aan dit onderzoek een grote investering gedaan in het opzetten van een non-invasieve screening faciliteit voor kleine proefdieren. Dit betekent dat we de experimentele dieren kunnen volgen over de tijd en dat we ze niet steeds per tijd/meetpunt hoeven op te offeren. Met deze technieken kunnen we de functionaliteit van het oog meten en de morfologie van het oog bekijken over de tijd. Zo kunnen we een ontwikkeling goed volgen binnen hetzelfde dier. Dit helpt om het aantal benodigde dieren sterk te verminderen.

Per experiment zal het minimaal aantal dieren worden bepaald met behulp van statistiek en ervaring uit eerder uitgevoerde experimenten. De experimenten zullen alleen worden uitgevoerd na uitgebreid vooronderzoek. Als er wordt getwijfeld of het gestelde (sub)doel behaald kan worden, zal het experiment niet worden uitgevoerd en worden er dus geen dieren gebruikt.

#### 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.

Voor dit onderzoek zijn geaccepteerde en gevalideerde muis- en rat modellen beschikbaar. De rat heeft een relatief groot oog voor efficiënte behandeling, maar kent weinig (bestaande genetische) modellen. Tegenovergesteld, de muis heeft een relatief klein oog en veel reeds bestaande modellen met specifieke genetische afwijkingen. De afwijkingen bootsen specifieke ziekten in het oog na. Daarnaast trachten wij de ziektemodellen te verbeteren zodat de resultaten betrouwbaarder worden en er wellicht minder dieren kunnen worden gebruikt in de toekomst. Tenslotte, investeren wij in goede scholing en oefening van het personeel. Dit minimaliseert fouten en vermindert proefdiergebruik.

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

Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel. Door het gebruik van non-invasieve screening technieken zijn er relatief weinig handelingen die pijn en ongerief veroorzaken. Eventuele handelingen die toch pijn en ongerief veroorzaken worden onder algehele narcose uitgevoerd. Ook zal er effectieve pijnbestrijding worden toegepast. Er worden preventief antibiotica (oogdruppels) toegediend om ooginfecties na behandeling te voorkomen. Het welzijn van het dier wordt dagelijks gecontroleerd. Voordat ernstig ongerief optreedt, zullen de humane eindpunten worden toegepast.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

2 augustus 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee