



Niet-technische samenvatting 202011085

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Op zoek naar een behandeling voor oogziektes
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Celtherapie, gentherapie, transplantatie, degeneratieve oogziektes, genetische ziektes

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	Fundamenteel onderzoek
	Translationeel of toegepast onderzoek
	Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of
	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)	Het netvlies is een zenuwlaag dat de binnenkant van het oog bekleedt. Het bestaat uit miljoenen zintuigcellen die het licht opvangen dat het oog binnenkomt. Het netvlies bestaat uit een aantal verschillende cellen met elk zijn eigen functie. In de gele vlek is de concentratie van de zintuigcellen het grootst. Met de gele vlek van het netvlies zien we daarom ook het scherpst. Bij retinale degeneratieve ziektes, zoals Retinitis Pigmentosa (RP), de ziekte van Stargardt (SD), leeftijd gerelateerde maculadegeneratie (AMD), gyraat atrofie (GA) en nog een aantal andere ziektes, ontstaan zwakke plekken in het netvlies waardoor het zicht sterk vermindert. Bij ziektes zoals glaucoom is niet het netvlies aangedaan, maar de oogzenuw (die de signalen van het oog naar de hersenen vervoert). Ook dit is een progressief degeneratieve ziekte. Door al deze ziektes wordt het zicht sterk verminderd. Blind worden is voor veel
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>mensen het ergste wat er bestaat. Behalve een aantal mogelijkheden om de achteruitgang te remmen, bestaan er geen behandelingsmethodes. Voor alle ziektes geldt op dit moment 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 gaan doen naar het gebruik van celtherapie en genterapie voor deze oogaandoeningen. Ons algemeen doel is om aan het eind van de studie een stap dichterbij een experimentele therapie te zijn om verschillende degeneratieve oogziekten te kunnen behandelen. We hopen dan ook stappen te kunnen maken richting de toepassing bij de mens.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>Onze experimenten dragen significant bij aan de kennis en de toepasbaarheid die we hebben over gen- en celtherapie bij oogaandoeningen. Het wetenschappelijk belang bestaat uit moleculaire, cellulaire en fysiologische kennisvermeerdering van 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 de beoogde experimentele therapieën in kaart wordt gebracht. Aan het eind van deze studie hopen we dat we genoeg data hebben verzameld om de stap richting klinische trials bij de mens te kunnen maken.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Voor dit onderzoek worden maximaal 3934 ratten gebruikt. Als dit onderzoek tijdens de vergunningsduur ook in muizen mogelijk wordt, zullen maximaal 1850 muizen gebruikt worden in plaats van 1850 ratten. Het totaal aantal dieren dat gebruikt wordt zal de 3934 dus niet overschrijden.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Toediening anesthesie (voor oogtesten en toedieningsprocedures), ontwaken uit de anesthesie, interventie (gen- of celtherapie) als nodig onder volledige anesthesie, herstel na de interventie, toxische effecten van supplementen, ooginfectie (de kans hierop is heel gering <0.1%) en het eventueel afknippen van de snorharen bij een gedragstest. Bij dit project worden genetisch gemodificeerde dieren gebruikt die blind zijn/worden. Ratten en muizen oriënteren zich vooral door middel van reuk, gehoor en tast. Het zicht wordt vrijwel niet gebruikt door deze dieren en levert daardoor slechts minimaal ongerief op.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Handelingen in dit project leiden tot matig ongerief bij 100% van de dieren.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren zullen na afloop van het experiment worden gedood om de ogen en het bloed te kunnen verzamelen voor verdere moleculaire en biochemische analyses.</p>

4 Drie V's

4.1	<p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig</p> <p>Voorafgaand aan deze 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</p>
-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

onder diverse omstandigheden. We hebben ook ervaring op gedaan met het kweken en generen van drie dimensionale kweken zoals organoids (kleine mini-organen in een kweekbakje). De stap naar experimenten in dieren is echter essentieel voor de ontwikkeling van een nieuwe therapie in mensen. Het nabootsen van "zicht" is op dit moment nog niet mogelijk in een kweekbakje. Voor het hebben van zicht zijn meerdere organen nodig die nauw met elkaar samenwerken. We kunnen daarom de effectiviteit van de experimentele behandelingen op dit moment alleen op dieren testen.

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 non-invasieve screening faciliteit voor kleine proefdieren opgezet. Dit betekent dat we de experimentele dieren kunnen volgen over de tijd en dat we ze niet steeds per tijd/meetpunt hoeven te doden. 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 benodigde 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 diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Het visuele systeem is geconserveerd in de meeste diersoorten. Er zijn veel overeenkomsten tussen het visuele systeem van muizen en ratten en dat van de mens. De rat heeft een relatief groot oog voor (een meer) efficiënte behandeling ten opzichte van de muis. In vergelijking met grotere diersoorten zoals konijnen en varkens zijn ratten relatief makkelijker genetisch te manipuleren. Op deze manier kunnen (genetische) ziektes goed nagebootst worden in het oog. Onze voorkeur gaat daarom op dit moment uit naar de rat als model. Echter, zodra de beschikbare technieken en instrumenten zo ontwikkeld zijn dat we de operaties ook op muizen kunnen uitvoeren, zullen we uitwijken naar de muis. Dit vanwege de beschikbaarheid van meerdere genetische modellen. We trachten de ziektemodellen nog verder te verbeteren zodat de resultaten betrouwbaarder worden en er wellicht minder dieren gebruikt kunnen worden in de toekomst.

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 ervaren 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 kunnen 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. De humane eindpunten zullen voorkomen dat de dieren ernstig ongerief overkomt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 december 2020

Beoordeling achteraf

| Nee |

Andere opmerkingen

| Nee |
