



Niet-technische samenvatting 20209224

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Hoe herstellen stamcellen het hoornvlies?
1.2 Looptijd van het project	3 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Nanodeeltjes, hoornvlies regeneratie, limbale stamcellen, beeldvorming

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
	☐ 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 hoornvlies is de buitenste laag van ons oog gemaakt van een doorzichtig weefsel. Hierdoor kan licht het netvlies bereiken. Het hoornvlies wordt constant vernieuwd door stamcellen vanuit de buitenring van het hoornvlies, de zogenaamde limbus. Verlies van deze stamcellen (LESC's) resulteert in een ziekte die bekend staat als limbale stamcel deficiëntie (LSCD). Deze aandoening wordt gekenmerkt door verminderde hoornvliesseniging die leidt tot pijn, misvorming van het hoornvlies en gezichtsverlies. LSCD kan behandeld worden met een op stamcellen gebaseerde therapie (Holoclar®). In deze procedure worden limbale stamcellen afkomstig van het gezonde oog van het getroffen individu opgekweekt en gebruikt voor transplantatie naar het aangetaste oog wat resulteert in herstel van het gezichtsvermogen bij patiënten. Bij de patiënten waarbij de behandeling wel
---	--

werkt is vaak een tweede behandeling nodig. De behandeling is bovendien erg duur.

De mechanismen die ten grondslag liggen aan herstel van het hoornvlies na LESC-transplantatie zijn onduidelijk. In dit project onderzoeken we hoe LESC's het hoornvlies herstellen door de onderliggende mechanismes van hoornvlies heling in kaart te brengen

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

Het is onbekend hoe de getransplanteerde LESC's de schade aan het hoornvlies herstellen. Bovendien is het onbekend waarom patiënten vaak een tweede transplantatie nodig hebben. Om deze vragen te beantwoorden ontwikkelen we in dit project nanotechnologie om de getransplanteerde cellen nauwkeurig te volgen door verschillende beeldvormingstechnieken te gebruiken. De kennis zal bijdragen aan het verder ontwikkelen van de bestaande therapie om deze efficiënter en goedkoper te maken zodat meer patiënten er profijt van hebben. Daarnaast zal de fundamentele kennis bijdragen aan snellere ontwikkeling van andere stamcel therapieën. Momenteel zijn er maar een beperkt aantal stamceltherapieën beschikbaar, een van de belangrijkste redenen hiervoor is dat het onbekend is hoe stamcellen weefsel herstellen. Dit project zal informatie geven over hoe stamcellen zich in vivo gedragen en welke mechanismen meedragen aan weefselherstel. Deze kennis kan dan gebruikt worden om andere stamcel therapieën te verbeteren.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Konijnen zijn de ideale dieren voor oogheelkundig onderzoek omwille van de gelijkenissen (bv. grootte en anatomie) met het menselijk oog.

In de totale studie zullen maximaal 24 konijnen worden gebruikt.

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

Door een chemische verwonding in een oog van het dier zal LSCD worden veroorzaakt. Deze aandoening omvat de groei van bloedvaten op het hoornvlies en een vertroebeling van het hoornvlies. Samen kunnen deze factoren resulteren in een vermindering van het gezichtsvermogen van het dier in één oog, het andere oog blijft hierbij onaangetast. De procedure zal pijn veroorzaken aan het hoornvlies van één oog, dit zal behandeld worden door geschikte pijnbestrijding toe te passen. Het beschadigde oog kan door LSCD ontstoken raken en deze ontsteking kan pijn veroorzaken bij het proefdier. Als dat gebeurt, zal geschikte pijnbestrijding toegepast worden. De nanodeeltjes zijn uitvoerig getest op nadelige effecten, en worden in een concentratie toegepast waarin we geen nadelige reacties verwachten. Mochten er alsnog ontstekingsreacties ontstaan bij het proefdier, zal geschikte pijnbestrijding toegepast worden.

De cellen die gebruikt worden zijn afkomstig van een biobank. Na de transplantatie bestaat het risico van afstoting van het transplantaat door het immuunsysteem van de dieren. Om afstoting te voorkomen, worden ontstekingsremmende middelen toegediend. Gedurende het gehele proces zullen dieren worden gecontroleerd op tekenen van pijn of ontsteking.

Evaluaties van hoornvliesaandoeningen zijn niet-invasief en zullen onder narcose worden uitgevoerd om ongemak en angst voor het dier te verminderen.

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

Na inductie met LSCD wordt matige ongerief verwacht; alle procedures om ziekteprogressie te volgen zijn niet-invasief en er zal bovendien geschikte pijnmedicatie gebruikt worden tijdens de gehele dierproef. In het slechtste geval, zal 5% van de dieren ernstig ongemak voelen als er complicaties zijn.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren zullen na afloop geëuthanaseerd worden. Vervolgens zullen de ogen verder onderzocht worden door middel van weefsel onderzoek. |
|-----|---|---|

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. | Deze studie onderzoekt het gebruik van stamceltherapie in een LSCD-model met behulp van nanotechnologie. LSCD is een complexe ziekte waarbij vertroebeling en het vormen van bloedvaten op het hoornvlies resulteren in gezichtsverlies. Geen enkel diervrij model kan deze complexe symptomen en interactie van LESC's met het ontvangende weefsel nabootsen, omdat deze niet beschikken over bloedvaten en een werkend immuunsysteem. Dit zijn belangrijke factoren die meespelen in de interactie tussen LESC's en het ontvangende oog. Al deze processen vinden ook plaats over een langere periode dan met cel of weefsel modellen nagebootst kan worden. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | De nanodeeltjes zullen eerst grondig getest en geoptimaliseerd worden in cel- en weefsel-modellen zodat we de limbale stamcellen effectief kunnen volgen zonder nadelige effecten. De benodigde aantallen zijn bepaald met een statische methode om de hoeveelheid dieren zoveel mogelijk te beperken. |
| 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. | <p>Het konijn is gekozen, omdat er al veel kennis is over hoornvliesbeschadiging bij konijnen. Bovendien heeft het een relatief groot oog in relatie tot zijn lichaamsgrootte met een hoornvlies dat qua grootte vergelijkbaar is met dat van mensen. Dit maakt het mogelijk om dezelfde klinische apparatuur en methoden te gebruiken bij het onderzoek van het hoornvlies van het konijn als bij het menselijke hoornvlies (Stepp et al. 2014). Alle procedures worden uitgevoerd door bekwame personen.</p> <p>De procedures zijn voor het grootste deel niet invasief en zullen allemaal onder narcose worden uitgevoerd om oogbewegingen en stress voor het dier te verminderen.</p> |
| | Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden. | Om de negatieve gevolgen voor het welzijn van de dieren zo beperkt mogelijk te houden wordt slechts één oog gebruikt voor het onderzoek. Daarnaast wordt pijnbestrijding toegepast waar nodig. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	11-05-2020
------------------	------------

Beoordeling achteraf	Ja
----------------------	----

Andere opmerkingen	Nee
--------------------	-----