



Niet-technische samenvatting 2016803

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van mycobacteriële vetbolletjes in antibiotica tolerantie, Voor een beter begrip van persistente <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Tuberculose, zebravis, vetbolletjes, antibiotica, persistentie

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)	<p>Helaas sterven er jaarlijks nog steeds meer dan een miljoen mensen aan de ziekte tuberculose, er is dus dringend een oplossing nodig voor dit probleem. Er zijn antibiotica beschikbaar, maar de behandeling duurt bijzonder lang. Kuren worden vaak niet volledig afgemaakt, wat leidt tot de ontwikkeling van antibiotica resistentie. Daarom is het noodzakelijk om de behandelingsduur voor tuberculose te verkorten.</p> <p>De aanwezigheid van zogenoemde persisters, een vorm van de tuberculose bacterie die tolerant is voor antibiotica, wordt beschreven als mogelijke verklaring voor de lange behandelingsduur die noodzakelijk is om van de bacterie af te komen. Inderdaad, in verschijnende studies zijn dergelijke persisters gevonden in patiënten materiaal. Weinig is bekend over de persister vorm van <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, de bacterie die tuberculose veroorzaakt. Verder lijkt er een correlatie te bestaan tussen de aanwezigheid</p>
---	---

van een bepaald organel in de bacterie, zogenoemde vetbolletjes, en antibiotica tolerantie. Deze vetbolletjes worden specifiek gevonden in persisters. Om de duur van tuberculose behandeling te kunnen verkorten is het daarom essentieel om de persister vorm te doorgronden, waarom zijn deze bacteriën antibiotica tolerant?

Gebaseerd op eerder onderzoek verwachten wij dat de vorming van vetbolletjes essentieel zijn voor de transitie van de bacterie in een persister vorm en dat de aanwezigheid van deze vetbolletjes antibiotica tolerantie veroorzaken.

Daarom willen wij de volgende twee vragen beantwoorden:

- Zijn vetbolletjes essentieel voor de ontwikkeling van persisters in zebravissen?
- Zorgen vetbolletjes voor een verminderde antibiotica gevoeligheid in zebravissen?

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

Als blijkt dat vetbolletjes daadwerkelijk een belangrijke rol spelen in de vorming van persisters en betrokken zijn bij antibiotica gevoeligheid, dan kunnen we dit proces gebruiken voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen tuberculose. We kunnen bijvoorbeeld voorkomen dat de bacterie in een persister fase terecht komt en zo gevoelig blijft voor antibiotica. Op deze manier hopen we de effectiviteit van de tuberculose behandeling te verhogen en de duur van de tuberculose behandeling te verkorten (want dat is nu 6 maanden of langer).

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit werk worden maximaal 6066 zebravissen gebruikt.

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

De vissen worden verdoofd voordat ze een ingreep zullen ondergaan. De vissen kunnen hinder ondervinden van deze verdoving, de verwonding na injectie en tuberculose ziekte ontwikkeling. Verder kunnen er bijwerkingen voorkomen tijdens de fase van onderdrukking van het immuun systeem.

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

Het onderzoek bestaat uit 2 experimenten. In experiment 1 wordt licht ongerief verwacht bij 38.7% van de zebravissen en matig ongerief verwacht bij 61.3% van de zebravissen. In experiment 2a wordt bij 5.26% van de zebravissen licht ongerief verwacht en voor 94.74% van de zebravissen ernstig ongerief verwacht. In experiment 2b wordt voor 6.66% licht ongerief verwacht en bij 93.33% ernstig ongerief verwacht. Ernstig ongerief in experiment 2 is te wijden aan de frequentie van het toedienen van medicatie om tuberculose te verminderen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het einde van het experiment worden de zebravissen gedood, waarna organen worden verzameld voor onderzoek naar de hoeveelheid bacteriën.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije

Helaas kunnen we geen vervanging vinden voor dit werk. Een reactivatie vindt plaats in een systeem met een volwaardig werkend immuunsysteem. Daarom is het gebruik van proefdieren nodig.

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

Een weloverwogen model is gekozen om zo min mogelijk dieren te gebruiken. In dit model wordt de reactivatie versneld, wat zorgt voor minder tijdstippen om te meten en zijn er dus ook minder vissen nodig. Verder wordt er uit 1 dier meerdere gegevens gehaald, waardoor er minder dieren nodig zijn, in andere woorden, meer meten in minder dieren. Op basis van eerder verkregen data hebben wij een zorgvuldige schatting kunnen maken voor de hoeveelheid vissen die noodzakelijk is om tot een correcte conclusie te komen.

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.

De keuze voor zebravissen is gemaakt doordat de voorafgaande *in vitro* celkweek onderzoeken gedaan zullen worden in een stam die tuberculose in vissen veroorzaakt. Deze stam is minder schadelijk voor de mens en daarom veiliger om mee te werken. Verder ontwikkeld tuberculose in vissen zich op gelijkwaardige wijze als in de mens. Daarbij is de infectieduur een stuk korter dan *M. tuberculosis*, de bacterie die tuberculose veroorzaakt in de mens, waardoor we sneller tot een antwoord op onze gestelde vragen kunnen komen. *In vitro* studies laten zien dat *M. marinum*, de bacterie die tuberculose in vissen veroorzaakt, in staat is om vetbolletjes te vormen en minder gevoelig te zijn voor antibiotica. Eerder werk verkregen uit tuberculose onderzoek in zebravissen is later gevalideerd in hogere vertebraten en laat daarmee dus zien dat goed tuberculose onderzoek kan worden uitgevoerd in zebravissen. De zebravis is de laagst mogelijke vertebraat waarbij TB onderzoek mogelijk is.

Verdere verfijning van de dierproeven: Tevens zullen meerdere ingrepen per tijdstip worden uitgevoerd, zodat de uiteindelijke frequentie van ingrepen per vis wordt verminderd.

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

De vissen worden verdoofd alvorens een ingreep wordt uitgevoerd. Dit vermindert stress en pijn ervaring. Verder zijn er humane eindpunten opgesteld om onnodig lijden te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 februari 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee