



## Niet-technische samenvatting 20173427

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Afweersysteem gaat tuberculose te lijf |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Immuunsysteem; T-cellen; Bacteriële infecties; Tuberculose; Vaccin ontwikkeling |

## 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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- 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)
- Tuberculose is een ernstige infectieziekte die veroorzaakt wordt door de bacterie *Mycobacterium tuberculosis*. Wereldwijd overlijden er bijna 2 miljoen mensen per jaar aan deze ziekte. Een groot probleem in de bestrijding van tuberculose is dat de bacterie steeds ongevoeliger wordt voor antibiotica en dat er geen goedwerkend vaccin bestaat dat de ziekte voorkomt of geneest. Om zo'n vaccin te ontwikkelen is meer kennis nodig over hoe het immuunsysteem de tuberculosebacterie bestrijdt. Bepaalde witte bloedcellen, genaamd T-cellen, spelen een sleutelrol bij de aanval op de bacterie. Welke mechanismes de T-cellen hiervoor op moleculair niveau gebruiken is nog grotendeels onduidelijk. Dit project beoogt hierop een antwoord te vinden met een experimenteel model waarbij T-cellen genetisch zo zijn aangepast dat ze massaal de tuberculosebacterie herkennen en aanvallen. Uit eerder onderzoek is

gebleken dat deze speciale T-cellen de groei van de tuberculosebacterie met meer dan 99% kunnen remmen. Wij willen de mechanismes ontrafelen die ten grondslag liggen aan dit beschermende effect. We schakelen bepaalde genen in de speciale T-cellen uit en kijken wat het effect hiervan is. Uiteindelijk leveren deze experimenten kennis op voor het ontwerpen van een beter tuberculosevaccin, waarmee op termijn vele menselijke levens gered worden.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Dit project leidt tot fundamentele kennis over de werking van T-cellen, en hoe deze cellen bacteriële infecties bestrijden. Deze kennis wordt toegepast om nieuwe ideeën op te doen voor het ontwikkelen van vaccins voor infectieziekten zoals tuberculose. Echter, het belang ligt breder. T-cellen spelen bij meer veelvoorkomende ziektebeelden een belangrijke rol, zoals kanker en auto-immuunziekten. Zo wordt de kennis op termijn gebruikt om te bepalen hoe T-cellen optimaal kunnen worden ingezet bij de behandeling van kanker. |
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Muizen, maximaal 4.840. |
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De negatieve gevolgen zijn voornamelijk stress voor de dieren, omdat ze een aantal keer een injectie krijgen en er een aantal keer bloed wordt afgenomen. Tevens kunnen de dieren enkele dagen ziek worden door een infectie (vergelijkbaar met koorts). Deze ziekteverschijnselen zullen na enkele dagen verdwijnen. |
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Gering ongerief 40.5%, matig ongerief 59.5%. |
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden gedood omdat er weefsels en cellen nodig zijn voor verder 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. | Dit project heeft als doel mechanismes te ontrafelen hoe de T-cel beschermt tegen bacteriële infecties. De werking van die cellen is afhankelijk van complexe interacties met andere celtypen in het lichaam, waarbij ook de weefselomgeving een grote rol speelt (bijv. de longen tijdens tuberculose). Vanwege deze complexiteit is het niet mogelijk om dit proces volledig te doorgronden zonder het gebruik van proefdieren. |
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | De proefopzet is ontworpen om in eerste instantie zo veel mogelijk informatie over het uitschakelen van genen in T-cellen te verkrijgen in gekweekte cellen. Om onnodig diergebruik te voorkomen, zal de functie van bepaalde genen alleen verder onderzocht worden in proefdieren als uit de experimenten in cellen blijkt dat deze genen voldoende uitgeschakeld kunnen worden. Met behulp van statistische analyses wordt het minimum aantal dieren bepaald dat nodig is om een goed resultaat te krijgen. Tevens combineren we de experimenten zoveel mogelijk om dieren te besparen. |

#### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype model(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

We gebruiken muizen, omdat de tuberculose infectie in deze diersoort goed beschreven is. De opzet is verfijnd door de dieren zo kort mogelijk in proef te houden als nodig is om een goede reactie van de T-cel tegen de infectie te meten. Gebaseerd op eerdere ervaring verwachten we dat dieren hierdoor geen of kortstondig ziekteverschijnselen vertonen. |

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

De gezondheid van de dieren wordt nauwlettend in de gaten gehouden. Indien de ziekteverschijnselen te ernstig worden, dan zullen de dieren worden gedood. |

### **5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 15 februari 2018

Beoordeling achteraf

| Nee |

Andere opmerkingen

| Nee |