



## Niet-technische samenvatting 202010848

## 1 Algemene gegevens

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project    | HLA-E als target voor een nieuw vaccin tegen tuberculose. |
| 1.2 Looptijd van het project | 3 jaar  |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Vaccin, Tuberculose, T-cel immunologie, HLA-E.            |

## 2 Categorie van het project

- |  |   |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.<br><br><i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek  |
|  | <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek   |
|  | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie   |
|  | <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>HLA moleculen presenteren stukjes van ziekteverwekkers aan cellen van het afweersysteem, dat leidt tot herkenning van infecties en het verwijderen van de geïnfecteerde cellen. Dit project zal de rol van een speciaal familielid van de HLA moleculen onderzoeken, HLA-E, dat hetzelfde is in alle mensen en daardoor interessant voor vaccinatie tegen tuberculose, wat nog steeds de meest dodelijke infectieziekte wereldwijd is.</p> <p>Door muizen te gebruiken, kunnen we die stukjes bacteriën identificeren die in veilige vaccins kunnen worden opgenomen om de bescherming tegen tuberculose te verhogen.</p> |
|---|--|

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project zal kennis opleveren over de activatie van HLA-E specifieke immuun cellen (T-cellen) en hun rol in bescherming tegen tuberculose. Omdat alle mensen HLA-E hebben, is het een interessant molecuul om een vaccin te ontwikkelen. De kennis over HLA-E en vaccinatie kan toegepast worden in de bestrijding van tuberculose en andere infectieziekten en voor vaccinatie tegen tumoren.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit project zullen muizen gebruikt worden omdat het muis Qa-1 <sup>b</sup> heel veel lijkt op het humane HLA-E. Vorig onderzoek heeft al laten zien dat het muis en humane HLA-E op dezelfde manier functioneren en dezelfde stukken van de tuberculose-bacterie kunnen presenteren aan het afweersysteem. Naar verwachting zullen 634 muizen gebruikt worden voor dit project.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Om het effect van vaccinatie te onderzoeken zullen muizen geïnjecteerd worden met het vaccin. Vervolgens, zullen muizen, onder anesthesie, geïnfecteerd worden met de tuberculose bacterie. Een groep muizen (geschat 25% van 78 muizen: ~19 muizen) zal naar verwachting granulomen (specifieke structuren met nadelige invloed op de functie van het orgaan) vormen na infectie. Bij de andere muizenstammen komt dit niet voor en verwachten we geen orgaanschade. De muizen zullen gedood worden aan het eind van het experiment.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht (556 muizen): Voor alle dieren, injecties worden verwacht licht ongerief te veroorzaken. Anesthesie zal gebruikt worden bij intranasale infecties met de tuberculose bacterie. Tuberculose bacterie infectie zal in de meeste muizen geen ongerief door ziekte veroorzaken.  Matig (78 muizen): Tuberculose bacterie infectie kan in één groep muizen leiden tot matig ongerief voor de dieren.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren zullen worden gedood bij het einde van het experiment.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Muizen zijn noodzakelijk in dit project om de bijdrage van Qa-1 <sup>b</sup> specifieke T-cellen te bestuderen na vaccinatie in bescherming tegen tuberculose infectie <i>in vivo</i> . Alternatieven zijn niet voldoende om te onderzoeken hoe het organisme, met verschillende cel typen en moleculen die onderling interactie aangaan, reageert op vaccinatie en daarna op infectie. Alternatieven kunnen deze complexe omgeving niet voldoende nabootsen. Onderzoek in muizen is noodzakelijk voordat vaccinatie studies in non-humane primaten en mensen gedaan kunnen worden.
4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het minimale aantal dieren benodigd voor iedere procedure is geschat op basis van de verwachte verschillen tussen de groepen voor het bereiken van statistisch significante verschillen. Berekeningen zijn gebaseerd op eerdere vaccinatie studies in muizen reeds uitgevoerd op onze afdeling.

#### 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.

Muizen zijn gekozen voor dit experiment omdat het HLA-E molecuul is hetzelfde tussen mensen en muizen. Resultaten die verkregen worden in de muis kunnen daarom makkelijk vertaald worden naar de mens.

We zullen vier verschillende soorten muizen gebruiken om de rol van HLA-E te onderzoeken in vaccin-geïnduceerde bescherming tegen tuberculose, omdat ze een verschillend type reactie vertonen op tuberculose infectie, zoals het gebeurt bij mensen, en daarmee belangrijke informatie opleveren over de rol van HLA-E in het ziekte proces.

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

Om de dieren zo min mogelijk pijn of stress te laten lijden zullen de dieren onder anesthesie gebracht worden voor invasieve procedures zoals intranasale infecties. Het welzijn van de dieren wordt in de gaten gehouden, dagelijks na infectie, en ze zullen opgeofferd worden bij het bereiken van een humaan eindpunt.

### 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13 november 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee