



Niet-technische samenvatting 202013797

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Op zoek naar een betere behandeling van door pneumokokken bacteriën veroorzaakte hersenvliesontsteking
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Muismodel, bacteriële meningitis, adjunctieve behandeling

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)	Hersenvliesontsteking veroorzaakt door een infectie met bacteriën, in dit geval pneumokokken, is een levensbedreigende infectieuze ziekte van het centraal zenuwstelsel die, ondanks behandeling met antibiotica en vooruitgang in de medische zorg, in 16-37% van de gevallen een dodelijk afloop kent en in 30-52% van de overlevenden neurologische afwijkingen laat zien. Voor het beloop van de ziekte en de uitkomst zijn zowel eigenschappen van de bacterie als eigenschappen van de patiënt van belang. Dit project heeft als doel een eerder ontwikkeld muismodel voor bacteriële hersenvliesontsteking te gebruiken om te onderzoeken welke erfelijke eigenschappen en signaalroutes van de patiënt een rol spelen in het verloop van de ziekte en bepalend zijn voor de uitkomst. Wanneer deze factoren bekend zijn hopen we deze kennis te gebruiken om behandelingen die naast de antibiotica gegeven kunnen worden, de zogenaamde adjunctieve
---	--

	behandeling, te testen in dit diermodel en uiteindelijk in de kliniek toe te passen.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het wetenschappelijk belang van dit project is het verkrijgen van kennis omtrent het beloop en de uitkomst van de ziekte en met name welke processen en eigenschappen van de bacterie en van de patiënt daar een rol in vervullen. De kennis uit dit fundamenteel wetenschappelijk en translationeel onderzoek zal vervolgens gebruikt worden om interventies en therapieën te testen die het beloop en de uitkomst van de ziekte gunstig kunnen beïnvloeden. Een snelle effectieve behandeling van de ziekte en een gunstige prognose voor de kwaliteit van leven na de ziekte, zijn van groot maatschappelijk belang.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er worden voor dit project maximaal 4266 muizen gebruikt
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de muizen bestaan uit het ontwikkelen van een hersenvliesontsteking en eventueel daarmee gepaard gaande neurologische afwijkingen zoals hersenbloedingen en epileptische aanvallen. Net als bij de patiënten kent de ziekte bij de muis een heftig beloop met ernstige klinische verschijnselen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dieren ondergaan, onder een narcose roesje, een injectie in de hersenen, de controledieren met een zoutoplossing, de experimentele dieren met een bacteriën. Alle dieren die geïnjecteerd worden met de bacterie suspensie zullen hersenvliesontsteking krijgen en ten gevolge van de infectie ernstig ongerief ondervinden. Voor de controledieren die een zoutoplossing krijgen wordt het ongerief als matig ingeschat omdat ze bij moeten komen uit het narcose roesje. In totaal zal 46% matig ongerief ondervinden, 54% ernstig ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het experiment zullen de dieren gedood worden om hersenvloeistof, bloed en organen te analyseren

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.	Factoren die mogelijk een rol spelen in hersenvliesontsteking zijn het resultaat van analyse van gegevens van een groot patiëntcohort (Meningene) door onze groep. Deze kandidaat eigenschappen en routes worden vervolgens <i>in vitro</i> getest en als zij daar van invloed blijken moeten ze vervolgens gevalideerd worden in <i>in vivo</i> modellen met een volledig immuunsysteem om het beloop van de infectie te kunnen bestuderen. In eerste instantie gebeurt dat in een zebrafish embryo model, maar voor sommige klinisch pathologische aspecten zoals hersenbloedingen en epileptische aanvallen is dit model niet geschikt.
--	--

4.2 **Vermindering**

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

Om het aantal dieren zo laag mogelijk te houden zullen we met behulp van statistische berekeningen en resultaten uit de literatuur voor ieder experiment berekenen wat het minimale aantal dieren kan zijn. Door experimenten te combineren wordt het aantal controlegroepen beperkt.

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.

Aangezien infectie een reactie oproept van ons aangeboren en verworven immuunsysteem en een samenspel is van allerlei orgaansystemen in ons lichaam dient een modelsysteem voor de bestudering van het beloop van bacteriële hersenvliesontsteking deze orgaansystemen ook te bezitten om in staat te kunnen zijn alle aspecten van de ziekte te kunnen laten zien. Een deel van de aspecten kan en wordt bestudeerd in het zebravis embryo, echter om een volledig beeld te krijgen en alle klinisch-pathologische aspecten zo goed mogelijk te vertegenwoordigen is het zebravis embryo model minder geschikt. Er bestaan wel geschikte pneumokokkenbacterie hersenvliesontstekingsmodellen in konijnen, ratten en muizen. Hier is de keuze gemaakt voor het muismodel omdat dit model een volledig immuunsysteem heeft, het verloop van de ziekte sterk lijkt op dat van de mens en de muis dezelfde reactie vertoont op de in de kliniek standaardbehandeling van antibiotica in combinatie met de ontstekingsremmer dexamethason. Bovendien zijn voor het muismodel ruim voldoende genetische en immunologische gereedschappen beschikbaar om het onderzoek te verrichten. Op het moment dat een mogelijke therapeutische interventie getest zal worden in het muismodel zal gestart worden met een zogenaamde 'pretreatment' studie, een studie waarin de interventie toegepast wordt voorafgaand aan of gelijktijdig met de bacteriële infectie. Voor de effectiviteit van de interventie is dit het meest gunstige tijdstip, immers de bacteriële infectie wordt geremd voordat zij goed en wel op gang komt. Realistisch is dit tijdstip van interventie echter niet, want men kan de infectie niet voorspellen of onmiddellijk aantonen. Alleen wanneer in de pre-treatment een significant effect gevonden wordt op uitkomst en verloop van de ziekte, zal het onderzoek vervolgd worden op meer realistische, maar, door het verloop van de ziekte voor het dier meer belastende tijdstippen van toediening, getest worden.

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

Uitvoerders van de experimenten worden voorafgaand aan de procedures getraind zodat zij niet alleen bevoegd maar ook bekwaam zijn in de dierexperimentele handelingen. Voorafgaand aan de handelingen krijgen de dieren pijnstilling, de punctie wordt uitgevoerd onder anesthesie en met een zo klein mogelijk volume aan bacteriesuspensie om te zorgen dat de druk binnen de schedel niet onnodig toeneemt en het dier hoofdpijn ervaart. Tijdens de infectie worden de dieren zeer regelmatig (elke 4 uur) gecontroleerd, 24 uur per dag en elke dag. Er zijn duidelijke humane eindpunten gedefinieerd aan de hand van een klinische scorelijst en wanneer zo'n eindpunt bereikt wordt, wordt het dier gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

18 februari 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee
