



Niet-technische samenvatting 2017854

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Proefdierstudies in het kader van ontwikkelen van medicijnen voor het behandelen van <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bacteriële infectie aan de luchtwegen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Bacteriële longinfectie, virulentie remmers, antibioticum resistentie

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
	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Een van meest voorkomende bacteriële infecties in patiënten met luchtwegaandoeningen wordt veroorzaakt door <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Deze bacterie komt vaak voor in de longen van mensen, maar bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem veroorzaken ze een acute en vaak ook aanhoudende infectie met als gevolg een langdurige agressieve behandeling met antibiotica. Voor patiënten die lijden aan ongeneeslijke chronische aandoeningen, zoals COPD en cystic fibrosis, kan een dergelijke infectie ernstige gevolgen hebben. Het gevaar bij langdurige blootstelling aan antibiotica is dat bacteriën minder gevoelig kunnen worden en daardoor lastiger om te behandelen. Daarom zijn naast de traditionele antibiotica nieuwe medicijnen nodig die de bacterie beter kunnen bestrijden.
-----	---	---

		Wij richten ons onderzoek op het ontwikkelen van virulentieremmers. Deze remmers voorkomen dat bacterie schadelijke stoffen gaat maken. In combinatie met huidige antibiotica moeten de virulentieremmers de groei van <i>Pseudomonas</i> in de longen kunnen remmen. De werking van de remmers zal eerst op dieren getest moeten worden voordat ze toegepast kunnen worden op de mens. Voor het testen van de remmers hebben we een muisinfectiemodel ontwikkeld.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wij verwachten dat de te ontwikkelen geneesmiddelen op adequate wijze de vermeerdering van bacteriën kunnen remmen in de long, waardoor longinfecties worden tegengegaan. De resultaten van de muisstudies zullen een belangrijke wetenschappelijke bijdrage leveren aan de kennis over het werkingsmechanisme van de te ontwikkelen geneesmiddelen en de effectiviteit ervan. Met deze verworven kennis kunnen we nieuwe virulentieremmers ontwikkelen en kandidaat-componenten verder optimaliseren voor toepassing in de mens
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor het onderzoek gebruiken we naar schatting maximaal 3220 muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen zullen worden geïnfecteerd met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Dat veroorzaakt een milde longinfectie. Het ongerief dat de dieren ondervinden is matig tot ernstig. Het ongerief zal na het toedienen van de remmers lager worden tot gering. Het muisinfectiemodel is door ons in voorgaande proefdierexperiment ontwikkeld.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief is voor de meeste muizen matig. Uit voorgaande experiment bleek dat alle muizen geen ernstige ongerief ondervonden na het induceren van een longinfectie. Echter in sommige gevallen kan een milde longinfectie toch leiden tot ernstig ongerief, afhankelijk van de weerbaarheid van de muizen. Wij schatten de kans van ernstig ongerief in maximaal 15% van onze muizen, gebaseerd op de bevindingen van eerdere experimenten. De maatregelen die wij treffen om te voorkomen dat de muizen leiden aan ernstig ongerief zijn; het frequent monitoren van gewicht, temperatuur en gedrag van de muizen. Deze parameters zullen een goed beeld van het verloop van de infectie geven in de muizen en daarmee de mate van ongerief.
VAN DE MUIZEN		
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden op een humane manier geëuthanaseerd voor het bepalen van de hoeveelheid bacteriën in de longen en voor het uitvoeren van histopathofysiologische analyse.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije	Voor het ontwikkelen van medicijnen die gericht zijn tegen bacteriële infectie in de longen is het noodzakelijk om de effectiviteit van de medicijnen te testen in complexe levenssystemen zoals de muis. Dit omdat het afweersysteem van het lichaam, in samenspel met vele soorten cellen en lichaamsfactoren, een belangrijke rol speelt bij het opruimen van de bacteriën.
-----	---	--

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Het nabootsen van de effecten van de medicijnen door proefdiervrije alternatieven zal geen volledige beeld kunnen geven van de effectiviteit van het medicijn. Deze virulentieremmers zijn al getest in eenvoudige diermodellen zoals nematoden en insecten. Nu is een longmodel noodzakelijk. Wij hebben binnen ons instituut al een geschikt longinfectiemuismodel ontwikkeld, waarmee we de remmers kunnen testen op hun werking.

4.2 **Vermindering**

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

Alle remmers worden eerst uitvoerig getest in systemen waarbij geen proefdieren nodig zijn. Uit dit vooronderzoek zullen alleen potentieel werkzame remmers door gaan naar de muizenstudie. De remmers worden eerst kleinschalig getest. Hieruit kunnen we middels statistiekprogramma's het minimaal aantal benodigde muizen berekenen, dat onze onderzoeksvraag zal beantwoorden.

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.

We gebruiken muizen omdat ze het vergelijkbare afweersystemen hebben als de mens tegen bacteriële infecties. Daarnaast hebben we een goed longinfectiemuismodel opgezet binnen onze instituut. Verder beschikken we de benodigde expertise en over de faciliteiten voor werken met muizen.

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

De muizen worden in groepen ondergebracht in kooien met regelbare verwarming en voldoende voer en water. Pijn wordt indien nodig bestreden door het toedienen van verdovingsmiddelen. De muizen worden elke dag drie keer per dag geschouwd. Wanneer het gedrag, gewicht en lichaamstemperatuur wijzen op ernstig ongerief worden de muizen op humane manier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 maart 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee