

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Antilichaam-antibioticum conjugaat therapie tegen Q-koorts
- 1.2 Looptijd van het project 1-7-2017 - 1-6-2019
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) antilichaam antibioticum therapie Q-koorts

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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)
- Sommige mensen krijgen jaren nadat ze een acute infectie met de Q-koorts bacterie (*Coxiella burnetii*) hebben opgelopen, chronische Q-koorts. De behandeling van chronische Q-koorts bestaat uit het langdurig gebruik van antibiotica, tot wel vier jaar lang. Het afremmen van de groei van de bacterie is echter vaak problematisch en soms zijn er extra antibiotica nodig om te proberen de groei van de bacterie volledig tot stilstand te brengen. Naast de ongewenste bijwerking van het langdurig gebruik van antibiotica voor de patiënt, leidt de continue blootstelling van de darmflora aan de antibiotica tot de ontwikkeling en verspreiding van antibioticum resistentie. Antibioticum resistentie, de toename in bacteriën die niet meer gevoelig zijn voor antibiotica, is een probleem dat ernstige proporties begint aan te nemen en niet onderschat mag worden. Meer effectieve en gerichte therapieën ter bestrijding van de Q-koorts bacterie zouden ook kunnen bijdragen aan een kortere behandeling van chronische Q-koorts.
- Dit onderzoek vloeit voort uit de ontwikkeling van de huidige op antilichamen gebaseerde kanker medicijnen. Een aantal van de recent ontwikkelde kanker medicijnen heeft de eigenschap zowel specifiek als zeer efficiënt de tumor aan te vallen, met relatief weinig bijverschijnselen voor de patiënt. Deze nieuwe medicijnen bestaan uit antilichamen gekoppeld aan toxische stoffen, die alleen in de tumor effectief zijn. Een vergelijkbare benadering, waarbij een antilichaam het antibioticum naar de geïnfecteerde cellen brengt is reeds gepatenteerd voor behandeling van infecties met de ziekenhuisbacterie MRSA.
- Met dit onderzoek willen we antwoord krijgen op de volgende vraag: Kunnen we door gebruik te maken van de huidige kennis, waaronder ontwikkelingen in gerichte kanker therapieën, antibioticum koppelen aan antilichamen om het antibioticum te kunnen sturen naar de plaats waar het het meest effectief is. Als dat werkt kunnen we bijdragen aan een betere behandeling van acute en vooral chronische Q-koorts infecties bij mensen.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Door antibioticum te koppelen aan een antilichaam zou een ideale behandeling van Q-koorts ontwikkeld kunnen worden. De antibiotica komen dan namelijk alleen terecht daar waar het nodig is. Dit leidt tot minder bijwerkingen en minder antibiotica resistentie verspreiding. Het is meer effectief omdat antibioticum aan het antilichaam kan worden gekoppeld en zo gericht naar de geïnfecteerde cel kan worden geleid. Deze eigenschappen kunnen mogelijk leiden tot een betere en kortere behandeling van chronische Q-koorts.

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	muis, n=825
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen zullen door middel van injectie geïnfecteerd worden en de antilichaam-antibioticum behandeling krijgen. De infectie verloopt in het gekozen model zonder waarneembare ziekteverschijnselen, ook als geen behandeling wordt ingesteld.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	licht ongerief: 225; matig ongerief: 600
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden geëuthanaseerd aan het eind van de proef

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.	Voorafgaand aan dit experiment zijn uitgebreide proeven gedaan in in vitro cel systemen om te bepalen hoe goed de nieuwe medicijnen in cellen bacteriën kunnen doden. De meest veelbelovende medicijn kandidaten zijn geselecteerd voor de dierproef. De evaluatie of het ontwikkelde medicijn via de bloedsomloop geïnfecteerd cellen in organen kan bereiken en daar bacteriën in geïnfecteerd cellen kan doden kan alleen in een diermodel getest worden.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Reductie van het aantal te testen medicijnen doordat voorafgaand aan dit experiment uitgebreide proeven gedaan zijn in in vitro cel systemen om te bepalen hoe goed de nieuwe medicijnen in cellen bacteriën kunnen doden. Van deze medicijnen wordt vervolgens in de dierproef de veiligheid bepaald. Voor de veilige medicijnen wordt de optimale dosis bepaald. De meest veelbelovende medicijn kandidaten zijn geselecteerd voor de dierproef met Q koorts infectie. Op basis van eerdere ervaring met het infectiemodel en technisch vergelijkbare behandelingsstudies is de optimale groepsgrootte bepaald.

- 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.
- Het gekozen muismodel is het meest verfijnde model omdat het een kort durend model is waarbij de muizen na infectie geen waarneembare ziekteverschijnselen ontwikkelen. Daardoor blijft het ongerief voor de dieren beperkt. Op deze manier kan snel en effectief een selectie gemaakt worden van antilichaam-antibiotica conjugaten die doorontwikkeld kunnen worden als medicijnen voor mensen met Q-koorts.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De dieren worden gehouden in groepshuisvesting met verrijking van de omgeving. Het aantal handelingen met de dieren die mogelijk stress op kunnen leveren is tot een minimum beperkt. De dieren wordt door deskundige verzorgers frequent geobserveerd zodat indien nodig direct actie kan worden ondernomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23 juni 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Opmerkingen	Nee