



Niet-technische samenvatting 20173687

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe combinatietherapieën tegen tuberculose (TBC)
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Tuberculose, antibioticum, resistentie, infectie

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)	Het doel van dit project is het ontwikkelen van nieuwe behandelregimes tegen de infectieziekte tuberculose (TBC) die wordt veroorzaakt door de bacterie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . TBC is nog lang niet verdwenen: elke dag overlijden er 3900 mensen aan de gevolgen van TBC. Naast het groot aantal gevallen van TBC, neemt ook het aantal van resistente (ongevoelige) TBC toe, waardoor de huidige behandelregimes onbruikbaar zijn. Nieuwe (toepasbare) therapie is dus dringend nodig en daarom is dit project ook gericht op benaderingen die op relatief korte termijn in de praktijk bij patiënten te gebruiken zijn.
---	---

<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Op basis van de resultaten kunnen de beste combinaties van middelen bepaald worden die later in klinische studies gebruikt kunnen worden.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Er worden maximaal 2364 muizen gebruikt.</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Voor het testen van middelen tegen TBC infecties in dieren is het noodzakelijk de dieren te infecteren met <i>M. tuberculosis</i> en als we kijken naar het effect van het immuunsysteem ook met de parasiet <i>Schistosoma mansoni</i>. Dit kan op twee manieren ongerief (lijden) met zich meebrengen.</p> <p>Ten eerste, wanneer een middel of combinatie van middelen niet werkt tegen de TBC infectie in het dier dan zal zich een infectie in bloed en organen ontwikkelen waardoor het dier ziek wordt. Dieren worden in deze gevallen minder actief en minder alert.</p> <p>Ten tweede kan het voorkomen dat een middel of combinatie van middelen bijwerkingen geeft. Gebaseerd op de literatuur en eerdere ervaringen verwachten we dat dit niet vaak zal voorkomen.</p> <p>Zodra dieren tekenen vertonen van infectie verspreid door het hele lichaam of ernstige bijwerkingen van de middelen laten zien, worden de dieren direct op humane wijze gedood worden om (verder) ernstig ongerief te voorkomen.</p> <p>Met een aantal <i>M. tuberculosis</i> stammen is al jarenlange ervaring binnen de onderzoeksgroep. Echter, uit vooronderzoek kan blijken dat infectie met andere soorten <i>M. tuberculosis</i> de voorkeur heeft. Dan moet eerst bepaald worden met hoeveel bacteriën muizen geïnfecteerd moeten worden om tot een gewenste longinfectie te leiden. In sommige gevallen zullen dit mogelijk te veel bacteriën zijn, waardoor sommige muizen ernstig ongerief ondervinden.</p> <p>Infectie met en behandeling van <i>S. mansoni</i> in muizen is beschreven in de literatuur, maar binnen de onderzoeksgroep is hiermee nog geen ervaring. Daarom moet dit gevalideerd worden. In sommige gevallen zullen dit mogelijk teveel parasieten zijn of zal de behandeling niet werken, waardoor sommige muizen ernstig ongerief ondervinden.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De verwachte ernst is matig in 87% en kortdurend ernstig in maximaal 13% van de dierproeven.</p>

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen. Het doden van de dieren aan het eind van de proef is ook noodzakelijk vanwege biologische veiligheidsvoorschriften.

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 deze dierproeven worden de te testen middelen uitgebreid *in vitro* (in de reageerbuis) getest op hun mogelijke potentie om in proefdieren en uiteindelijk in patiënten werkzaam te kunnen zijn. Alleen middelen (of combinaties) met potentie zullen in dieren onderzocht worden. Vanwege de complexe interacties tussen middelen en bacteriën is een diermodel essentieel, *in vitro* modellen kunnen dit niet reproduceren en voorspellen onvoldoende humane resultaten. Daarnaast wordt er ook getracht om op basis van alle informatie uit de studie een computermodel te maken. Deze studie is een cruciale eerste stap die uitgevoerd moet worden om uiteindelijk de huidige proefdiermodellen voor het testen van anti-TB therapie te vervangen.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Voorafgaand aan een studie wordt de proefopzet met de benodigde groepsgroottes voorgelegd aan de IvD. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (vrij van specifieke ziekteverwekkers en van bepaalde leeftijd, gewicht en geslacht) worden de verschillen tussen de muizen onderling zo klein mogelijk gehouden, waardoor de groepen zo klein mogelijk zijn om verschillen aan te kunnen tonen. Met behulp van computermodellen kunnen we zo betekenisvolle resultaten verkrijgen.
- Door de opzet van de experimenten steeds gelijk te houden en alleen het behandelregime aan te passen kunnen resultaten van verschillende studies onderling goed vergeleken worden, ook met data uit de literatuur, waardoor onnodig gebruik van dieren wordt voorkomen. Data zal (na publicatie) open gedeeld worden met andere onderzoekers in het preklinisch TBC onderzoek, om herhaling van door ons uitgevoerd onderzoek te voorkomen.
- 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 model van TB-infectie in de muis is veelvuldig door ons gebruikt en vergelijkbare modellen worden ook door andere internationale onderzoeksgroepen gebruikt. Er is aangetoond dat de resultaten verkregen in dit model overeenkomen met de resultaten bij patiënten.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen
- De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. De infectie van de longen en de uiteindelijke euthanasie vinden plaats onder narcose om het

worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

ongerief te beperken. De dierproeven waarbij een enkel middel bestudeerd wordt, worden kort gehouden (maximaal 6 weken), om het ongerief zo laag mogelijk te houden maar toch de benodigde resultaten kunnen bepalen. Bovendien wordt het verloop van de infectie van de dieren nauwgezet gevolgd, zodat de dieren direct op humane wijze gedood worden om als het ongerief te ver toeneemt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

9 maart 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee