



Niet-technische samenvatting 20209247

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose
1.2 Looptijd van het project	1 maart 2020 t/m 31 december 2024
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Tuberculose, apen, BCG vaccinatie, baby's

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	Tuberculose (TB) is wereldwijd onder kinderen en volwassenen nog steeds één van de belangrijkste doodsoorzaken. In 2018 kregen 10 miljoen mensen TB en bijna 1,5 miljoen mannen, vrouwen en kinderen overleden aan de gevolgen van TB. TB wordt veroorzaakt door een bacterie, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>Mtb</i>). Het enig beschikbare vaccin is Bacille Calmette-Guérin (BCG), een levende, verzwakte stam van het aan <i>Mtb</i> verwante <i>M. bovis</i>. BCG wordt aan circa 80% van alle pasgeborenen toegediend. Echter, BCG vaccinatie is maar gedeeltelijk effectief. Het geeft weliswaar bescherming tegen de meest ernstige symptomen
---	--

in kinderen, maar het beschermt niet of zeer beperkt tegen TB infectie en ziekte in (jong)volwassenen. TB wordt vooral verspreid door (jong)volwassenen.

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft zich ten doel gesteld om het aantal doden ten gevolge van TB in 2035 met 95% te verminderen ten opzichte van het aantal doden in 2014. Wat betreft preventie door vaccinatie worden diverse strategieën toegepast. Deze zijn mede gebaseerd op het vervangen van BCG door een sterker en/of veiliger vaccin, het versterken van de BCG respons op latere leeftijd (zogeneten booster vaccinatie), of een combinatie van beide.

Dit project heeft als uiteindelijk doel het beschikbaar krijgen van jongvolwassen dieren die als baby met BCG zijn gevaccineerd, om zulke booster vaccinaties te kunnen onderzoeken en ontwikkelen. Daarom zullen voor dit project apen vlak na de geboorte worden gevaccineerd met BCG.

Resusapen zijn pas na circa 4 jaar (jong)volwassen en om voldoende aantallen te verkrijgen, moeten we meerdere jaren vaccineren. Een TB booster vaccinatie en infectie experiment duurt vele maanden tot meer dan een jaar. Daarmee overstijgt de looptijd van het gehele traject de maximale toegestane projectduur van 5 jaar. Deze aanvraag omvat dan ook alleen de BCG vaccinaties en immuunanalyse in pasgeborenen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De opbrengst van dit project is het verkrijgen van dieren die (al dan niet) kort na geboorte met BCG zijn gevaccineerd, opdat TB booster vaccinatiestrategieën in een latere fase bestudeerd kunnen worden.

Tegelijkertijd bestuderen wij de afweerreactie die door BCG wordt opgewekt om met die bij de mens te kunnen vergelijken en ons model beter te kunnen begrijpen. In een latere fase zullen we kunnen bepalen hoe deze afweerreacties doorwerken op booster vaccinaties en bescherming tegen TB.

Uiteindelijk zal onze kennis en inspanning bijdragen aan de ontwikkeling van betere booster vaccinatiestrategieën in de strijd tegen TB.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit project zullen resusapen (*Macaca mulatta*) worden gebruikt. Het maximum aantal is 200 pasgeboren resusbaby's (exclusief hun moeders). We streven naar een verdeling van 4:1 als het gaat om BCG-gevaccineerden en niet-gevaccineerde controles. De moederdieren kunnen meerdere jaren achter elkaar een baby krijgen en hun aantal zal daarom lager zijn dan het aantal pasgeborenen (maximaal 120).

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Net als bij de mens, leidt intradermale BCG vaccinatie in resusapen tot een tijdelijke, zelflimiterende huidreactie die geen behandeling behoeft. De BCG vaccinatie heeft verder geen nadelig effect op gezondheid en welzijn. Biotechnische handelingen worden onder verdoving uitgevoerd, waardoor de stress van het ondergaan van de handelingen wordt geminimaliseerd.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Licht ongerief, voor alle dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De BCG-gevaccineerde en niet-gevaccineerde controle dieren zullen op een later moment worden gebruikt in TB booster vaccinatiestudies. De moederdieren blijven in de fokgroep en kunnen op enig moment worden gebruikt in andere studies.

Mochten onvoorzien BCG-gevaccineerde dieren overblijven, dan komen deze voor andere studies beschikbaar, maar hergebruik in studies met een afweerremmende behandeling wordt afgeraden.

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.

Het bestuderen van de werkzaamheid van TB vaccins tegen natuurlijke infectie in de kliniek wordt sterk belemmerd door een gebrek aan testcapaciteit, door de kostbaarheid en met name de omvang en langdurigheid van dergelijke studies (een enkele fase 3 trial, van voorbereiding tot eind, duurt circa 8 jaar en vereist duizenden deelnemers).

Experimentele TB infectie in de mens is vooralsnog uitgesloten, omdat de ziekte ernstig en de behandeling moeizaam, langdurig en niet zonder bijwerking is.

Het is met de huidige stand van wetenschap niet mogelijk om werkzaamheid van vaccins zonder levende dieren te bestuderen, omdat we niet weten welk kenmerk als surrogaat voor beschermende afweer kan dienen en omdat de huidige proefdiervrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende nabootsen.

4.2 Vermindering

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

Er worden niet meer dieren gevaccineerd dan we nodig achten voor toekomstige studies naar de werkzaamheid van booster vaccinatie op latere leeftijd. (Voor die toekomstige studies wordt op basis van eerdere resultaten uit vergelijkbare experimenten, de groeps grootte geschat op 8 tot 12 dieren per groep, en controle groepen zullen zoveel als mogelijk worden gedeeld.)

Terwijl duidelijk is dat het onderzoeksveld op dit moment behoefte heeft aan (jong)volwassen resusapen die neonataal BCG-gevaccineerd zijn, zullen we voortdurend in onze netwerken verifiëren dat deze behoefte niet verandert. Mocht die behoefte onverwacht verminderen, dan zullen we dit vaccinatieprogramma afbouwen.

Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereen kinderen kunnen krijgen.

4.3 Verfining

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diemodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Van alle diersoorten die voor TB onderzoek beschikbaar zijn, is er geen die grotere gelijkenis vertoont met TB bij de mens dan makaken. Die gelijkenis betreft niet alleen de manifestatie van de ziekte in al zijn facetten (en de partiële werking van BCG), maar vooral ook de diverse componenten van het afweersysteem die een mogelijke rol spelen bij (vaccin-geïnduceerde) immuniteit. Resusapen zijn beschikbaar en ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen.

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

Vaccinatie van baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd, mits ze niet van hun moeder worden gescheiden. Moederdieren zullen wel tijdens vaccinatie worden verdoofd. Voor de bloedafname binnen 6 tot 14 weken na vaccinatie en die een half jaar later, zullen alle betrokken dieren worden verdoofd, waarbij kinderen op hun moeder worden geplaatst voor herstel na verdoving.

Door pasgeborenen in twee episodes (binnen 6 weken na geboorte) te vaccineren en door de ruime marge van 6 tot 14 weken na vaccinatie waarbinnen we het BCG effect voor het eerst zullen meten, reduceren we het aantal keren dat mensen de fokgroep moeten betreden.

Alle analyses na het eerste levensjaar zullen we uitvoeren op materiaal dat met de reguliere, periodieke gezondheidsbewaking wordt verkregen, zodat er verder geen sprake meer is van handelingen of ongerief ten gevolge van dit project.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

02-04-2020

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Geen