



## Format

### Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins 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.	<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)	<p>Tuberculose (TB) is in derdewereldlanden onder kinderen en volwassenen nog steeds een 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.</p> <p>TB wordt veroorzaakt door een bacterie, <i>Mycobacterium tuberculosis (Mtb)</i>. Het enige beschikbare vaccin is Bacille Calmette-Guérin (BCG), een levende, verzwakte stam van het aan <i>Mtb</i> verwante <i>M. bovis</i>. BCG wordt in aantallen van 4 miljard doses per jaar aan pasgeborenen over de hele wereld toegediend. Echter, BCG vaccinatie is maar gedeeltelijk effectief; het geeft beperkte</p>
---	--

bescherming tegen de meest ernstige symptomen van de ziekte in kinderen en het beschermt niet of maar zeer beperkt tegen TB infectie opgelopen na de kinderjaren. TB wordt daarom ook vooral verspreid door jongvolwassenen en 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. Hiertoe worden 3 strategieën toegepast, 1) Het ontwikkelen van vaccins die BCG kunnen vervangen, 2) Het ontwikkelen van strategieën om de door BCG opgewekte respons door vaccinatie van de pasgeborenen te kunnen versterken met behulp van revaccinatie op jongvolwassen leeftijd en 3) een combinatie van beide strategieën.

Dit project heeft als uiteindelijk doel het ontwikkelen van strategieën voor TB revaccinatie van jongvolwassenen die als baby met BCG zijn gevaccineerd. Daarom zullen voor dit project apen worden gevaccineerd met BCG vlak na de geboorte.

Een TB revaccinatie experiment, gevolgd door een TB infectiestudie, om de effectiviteit van de TB revaccinatiestrategie te bepalen, duurt 6 tot 12 maanden. Vanwege de lange levensduur van de apen en de lange looptijd van een TB revaccinatie evaluatie, overstijgt de looptijd van het gehele traject van BCG vaccinatie van pasgeboren apen tot TB infectie de maximale toegestane projectduur van 5 jaar. Deze aanvraag omvat daarom alleen de BCG vaccinaties in de pasgeboren apen.

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 hebben van dieren die al op jonge leeftijd met BCG gevaccineerd zijn, alsmede niet-gevaccineerde controles, waarin, als de dieren jongvolwassen zijn, TB revaccinatie strategieën getest kunnen worden.

De afweerreactie die door BCG wordt opgewekt, zal worden bestudeerd en worden vergeleken met wat bekend is van de afweerreactie die in humane baby's door het BCG wordt opgewekt en met wat bekend is van BCG vaccinaties in volwassen apen. Daarmee kan in de toekomst de TB revaccinatie strategieën verder worden geoptimaliseerd.

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 en hun moeders. De moederdieren kunnen meerdere jaren achter elkaar elk jaar een baby krijgen. Het maximale aantal moeders zal daarom lager zijn dan het aantal pasgeboren baby's; maximaal 120.

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

De BCG vaccinatie zelf heeft geen effect op de gezondheid en welzijn van de dieren. Waar nodig worden de biotechnische handelingen 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?

De effecten van de BCG vaccinatie en het afnemen van bloed zijn minimaal. Deze handelingen worden uitgevoerd terwijl de dieren verdoofd zijn. De verwachte ernst van het project is daarom licht.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De pasgeboren baby's die gevaccineerd zijn en de niet-gevacceerde controles zullen worden gebruikt in TB revaccinatie studies. De moederdieren blijven in de fokgroep. Deze dieren kunnen mogelijk op een later moment weer worden gebruikt in andere studies.

## 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.

Vaccinatie is een respons van het afweersysteem tegen het BCG, dat zorgt voor een beschermende werking tegen een TB infectie. Het is bij de huidige stand van de wetenschap niet mogelijk om dit zonder levende dieren te bestuderen omdat de huidige proefdiervrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende kunnen nabootsen.

### 4.2 **Vermindering**

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

Het aantal benodigde dieren per groep in de TB revaccinatie studies zal berekend worden op basis van eerdere resultaten uit soortgelijke experimenten.

Doordat de moeders meerdere jaren achtereen baby's kunnen krijgen, wordt het totaal aantal moeders verminderd ten opzichte van als er voor elk jaar nieuwe moederdieren worden gebruikt.

### 4.3 **Verfijning**

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

Voor het onderzoek naar TB zijn diersoorten beschikbaar in zebrevissen, knaagdieren, koeien en apen. De reden om dit onderzoek in apen uit te voeren is dat een vaccinatie in andere diersoorten een andere respons van het afweersysteem oproept dan in apen en mensen. Het immuunsysteem van apen lijkt veel meer op het immuunsysteem van mensen dan het immuunsysteem van bijvoorbeeld knaagdieren dat doet. Verder verloopt ook een TB infectie in knaagdieren anders dan in mensen en apen. De aap is daarmee het meest geschikt als preklinisch proefdiermodel voor het bestuderen van TB vaccinatie en infectie.

De procedure van vaccinatie en bloedafname bij baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd. Echter, het is stressvol voor de baby's en de moeders om van elkaar te worden gescheiden. De moeders zullen daarom worden verdoofd.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

De baby's blijft tijdens vaccinatie aan het moederdier vastgeklampt zitten. Bij bloedafname zal een lichte sedatie worden toegepast, maar de baby wordt weer op de moeder geplaatst tijdens het wakker worden.

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De moeders worden gesedeerd alvorens de biotechnische handelingen bij hun baby's uit te voeren. Daardoor wordt bij de moeders de stress van deze procedure geminimaliseerd.

De dieren blijven gehuisvest in de fokgroepen waarin ze al zaten voor aanvang van de studie. Daardoor is er geen ongerief door huisvesting in kleinere onderzoekskooien.

## **5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen