



## 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    | De ontwikkeling van geneesmiddelen tegen malaria inclusief slapende lever stadia |
| 1.2 Looptijd van het project | 1 december 2017—30 november 2022   |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | malaria, geneesmiddelen, hypnozoieten, resusapen                                 |

### 2 Categorie van het project

|  |   |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input 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) | Malaria is één van de belangrijkste infectieziekten met desastreuze invloed op de sociaal-economische ontwikkeling van de getroffen landen. De ziekte veroorzaakt wereldwijd tot 500.000 doden per jaar en vele miljoenen worden ziek. Er bestaan geen effectieve vaccins en malaria parasieten worden in hoog tempo resistent tegen geneesmiddelen; onderzoek naar vaccins en geneesmiddelen is dan ook noodzakelijk. Buiten Afrika is <i>Plasmodium vivax</i> de meest voorkomende malaria parasiet. Deze vormt slapende parasieten (hypnozoieten) in de lever na besmetting door malariamuggen, die jaren kunnen blijven zitten om dan ineens weer malaria te veroorzaken. Er is maar 1 |
|---|--|

geneesmiddel-met veel bijwerkingen- op de markt dat hypnozoieten kan doden maar parasieten worden er minder gevoelig voor. Het onderzoek is erop gericht om nieuwe, veiligere geneesmiddelen te ontwikkelen tegen hypnozoieten. Dit gebeurt door i) meer kennis op te doen over de biologie van de hypnozoiet en ii) grote hoeveelheden stoffen te testen op de hypnozoiet, en actieve middelen verder te ontwikkelen. Positieve resultaten uit dit onderzoek zullen leiden tot nieuwe geneesmiddelen. Dit komt de gezondheidstoestand van mensen in India, Azië en zuid-Amerika ten goede.

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

Het testen van veel chemische stoffen op hypnozoieten zal nieuwe middelen opleveren die hypnozoieten kunnen doden. De opgedane biologische kennis van de hypnozoieten zal mogelijk zwakke plekken van de parasiet identificeren voor het ontdekken van nieuwe anti-hypnozoiet middelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In 5 jaar zullen maximaal 248 resusapen nodig zijn; het werkelijk aantal dieren is kleiner door toepassing van hergebruik.

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

Handelingen veroorzaken stress. Dit wordt zoveel mogelijk beperkt door dieren te trainen voor eenvoudige handelingen. Voor complexere handelingen worden dieren verdoofd. Dieren worden mogelijk ziek door malaria besmetting.

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

Het ongerief is maximaal matig, in de meeste gevallen (55%) mild.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden genezen van malaria en blijven deel uitmaken van het dierbestand op het instituut. Dezelfde dieren kunnen meerdere van deze experimenten doorlopen, waardoor het aantal werkelijk in experiment gebruikte dieren lager zal uitvallen.

## 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.

De *in vitro* test van stoffen op activiteit tegen hypnozoieten vervangt het oorspronkelijke *in vivo* model (*P. cynomolgi* in resusapen). Dit heeft het gebruik van proefdieren sterk gereduceerd. Om aan de benodigde parasieten voor de leverstadiumkweken te komen, moeten dieren besmet worden met malariaparasieten. Nieuwe middelen moeten eerst *in vivo* gevalideerd worden, voordat verdere ontwikkeling in mensen plaats kan vinden. Doordat hypnozoiet-vormende parasieten alleen mensen en apen besmetten is het gebruik van apen onvermijdelijk.

4.2 **Vermindering**

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

Het aantal dieren voor het screeningsproces en ontdekking/validatie van zwakke plekken in de hypnozoïet, is gebaseerd op een hoge doorloopsnelheid. Het is de bedoeling om wereldwijd miljoenen chemische stoffen te testen, omdat de verwachting (en ervaring) is dat er maar weinig stoffen zullen zijn die hypnozoïeten doden. Voor het *in vivo* valideren wordt gebruik gemaakt van statistische analyses om tot optimale groepsgrootte te komen. Waar mogelijk worden parasiet donorapen gecombineerd gebruikt.

4.3 **Verfijning**

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

Het onderzoek gebeurt in apen, omdat uitsluitend enkele mensen- en apen malaria's hypnozoïeten vormen. Door langdurige ervaring met het diersmodel zijn de protocollen verfijnd om het ongerief zo klein mogelijk te maken. Het ongerief wordt beperkt door dieren te trainen voor eenvoudige handelingen. Ook wordt het volgen van de parasitemie in het bloed tot een minimum beperkt, omdat bij benadering bekend is wanneer parasieten in het bloed verwacht kunnen worden. De klinische malaria verschijnselen in apen zijn gering; de dieren worden vroegtijdig genezen en de gezondheidstoestand van de dieren wordt nauwkeurig geobserveerd.

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

Complexere handelingen worden uitgevoerd onder verdoving. Het gebruik van getrainde dieren voor eenvoudige handelingen vermindert de stress. Tijdens de infectie worden de dieren geobserveerd. Als ziekteverschijnselen optreden worden de dieren onmiddellijk genezen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen