



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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van antivirale middelen tegen dengue virusinfecties
1.2 Looptijd van het project	1 december 2017 – 1 december 2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Antivirale middelen, dengue virus, effectiviteit, apen

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)	<p>Dengue is een door muggen overgedragen infectie die wordt veroorzaakt door het dengue virus. Dengue gaat gepaard met ernstige, griepachtige verschijnselen, en is in een deel van de patiënten levensbedreigend. De Nederlandse term voor dengue, knokkelkoorts, verwijst naar één van de kenmerkende symptomen: hevige gewrichtspijn. Het aantal gevallen van dengue is sterk toegenomen in de laatste decennia. Meer dan 2,5 miljard mensen (meer dan 40% van de wereldbevolking) lopen het risico op dengue. Jaarlijks zijn er 390 miljoen dengue infecties wereldwijd, waarvan circa 100 miljoen infecties resulteren in ziekteverschijnselen. Per jaar resulteert dit in een half miljoen ziekenhuis opnames en 25 duizend sterfgevallen.</p> <p>Dengue komt vooral voor in tropische en subtropische gebieden over de hele wereld. In de afgelopen jaren is er een sterke toename van dengue. Vóór 1970 hadden slechts negen landen ernstige dengue-epidemieën meegemaakt. De ziekte wordt nu echter aangetroffen in meer dan 100</p>
---	--

landen in Afrika, Amerika, het oostelijke Middellandse Zeegebied, zuidoost Azië, en de westelijke Stille Oceaan, en de dengue blijft zich verspreiden naar nieuwe gebieden, mede door de opwarming van de aarde en de toename in internationale handel en reizen.

Momenteel is slechts één dengue vaccin beschikbaar. Dit vaccin biedt echter geen volledige bescherming tegen alle dengue virusvarianten, geeft slechts bescherming voor een periode van 5-6 jaar, en daarnaast moet het vaccin meerdere malen worden toegediend voor optimale bescherming. Ook is niet geschikt voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 jaar.

Antivirale middelen zijn daarom van grote (aanvullende) waarde voor de bestrijding van dengue. Echter, antivirale middelen zijn voor de behandeling van dengue zijn nog niet beschikbaar. Het doel van dit project is om antivirale middelen te ontwikkelen en te testen in makaken, die kunnen worden gebruikt om dengue virusinfecties te voorkomen (profylactisch gebruik), of te genezen (therapeutisch gebruik).

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Het uiteindelijke doel van de experimenten die in het kader van dit project worden uitgevoerd is om antivirale middelen te ontwikkelen tegen het dengue virus. Bij profylactisch gebruik zouden deze middelen bescherming kunnen bieden tegen dengue virusinfecties die worden opgelopen tijdens (kortdurende) bezoeken aan dengue-gebieden, bijv. voor vakantie of werk. Therapeutisch gebruik van deze middelen zal het mogelijk maken om dengue virusinfecties te genezen, of om ernstige ziekteverschijnselen of overlijden te voorkomen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Er zullen in een periode van 5 jaar maximaal 316 resusapen (*Macaca mulatta*) nodig zijn.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren kunnen ongerief ondervinden door de biotechnische handelingen, infectie met het dengue virus en het toedienen van kandidaat antivirale middelen
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De maximale aantasting van het welzijn van de dieren zal matig zijn.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Afhankelijk van de soort studie, zullen de dieren deel kunnen blijven uitmaken van de experimentele kolonie op het instituut en worden hergebruikt voor ander onderzoek. Naar verwachting zullen maximaal 298 dieren tijdens de infectie en effectiviteit studies experimenteel worden geïnfecteerd met het dengue virus. Zij zullen dan na afloop worden geëuthanaseerd. Dit is nodig om nader onderzoek te doen naar de mogelijke aanwezigheid van virus in verschillende weefsels en organen nadat het uit het bloed is verdwenen, en voor onderzoek naar mogelijke schade aangericht door de dengue virusinfectie.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom
- De kandidaat-antivirale middelen zijn eerst uitgebreid getest op hun werkzaamheid en mogelijke toxiciteit in celkweken. Daarna zijn muizen gebruikt in verschillende fasen van het onderzoek naar de werkzaamheid en toxiciteit. Uiteindelijk moet de veiligheid en werkzaamheid van antivirale verbindingen worden aangetoond in een diersoort welke de meeste overeenkomsten heeft met de mens voordat ze kunnen worden getest in

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

klinische studies. Voor dit preklinisch onderzoek zijn makaken het meest geschikt vanwege de grote gelijkenis van hun immuunsysteem, metabolisme, en fysiologie met dat van de mens, en vanwege het feit dat makaken, in tegenstelling tot muizen, een dengue infectie doormaken die het meest overeenkomt met die in de mens. Dit maakt een optimale vertaling van bevindingen naar de mens mogelijk.

4.2 **Vermindering**

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

Voordat een antiviraal middel in apen wordt getest is het al uitgebreid getest op veiligheid en het vermogen om een bescherming te geven tegen dengue virusinfecties in het laboratorium en in het enige andere proefdiermodel voor dengue, de muis. Hierna worden alleen de meest veelbelovende middelen in apen uitgetest. Dit aantal benodigde dieren zal afhangen van de eigenschappen van het middel en van het te gebruiken testvirus. Het aantal zal per experiment worden bepaald op basis van de op dat moment beschikbare gegevens en literatuur. Waar mogelijk zullen meerdere middelen tegelijk getest worden, waardoor maar één controlegroep nodig is. In de farmacokinetiek studies zullen meerdere doseringen worden getest in hetzelfde dier, waardoor het totale aantal dieren in deze studies zo beperkt mogelijk zal zijn. In de effectiviteitsstudies wordt gebruik gemaakt van een twee-fase benadering. Na de eerste fase vindt statistische analyse plaats van de tot dan toe bereikte resultaten. Op basis van deze analyse wordt dan besloten om wel of niet door te gaan met fase 2. Hierdoor wordt voorkomen dat onnodig veel dieren worden.

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.

In de laatste fase van de ontwikkeling van de antivirale middelen, voordat deze in de mens zullen worden gebruikt, worden deze getest in makaken. Dit is essentieel, omdat deze dieren wat betreft hun lichaamsbouw, metabolisme van medicijnen en afweersysteem het meest op de mens lijken. Ook is een dengue infectie in makaken vergelijkbare met de infectie in de mens. Apen zijn naast de mens het enige zoogdiersoort dat een natuurlijke gastheer is voor het denguevirus. Zij kunnen op vergelijkbare wijze worden geïnfecteerd en ook de ontwikkeling van de infectie is in hoge mate vergelijkbaar met die in de mens. In apen is de kans daarom het grootst dat eventuele onverwachte nadelige effecten alsnog opgespoord kunnen worden, en een goede voorspelling gedaan kan worden wat betreft werkzaamheid bij de mens.

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

Dengue infecties in apen vertonen in het algemeen een mild verloop. Alle handelingen worden uitgevoerd onder verdoving. Waar nodig wordt bovendien pijnstilling gegeven. De dieren worden getraind om zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan de handelingen. Tijdens de studie worden de dieren dagelijks geobserveerd. Als een dier ziek wordt zal dit direct aan een dierenarts worden gemeld, en wanneer nodig zal een passende behandeling worden gestart. Indien nodig zal, na overleg met de veterinaire, een dier direct uit een studie worden genomen en op een humane wijze worden gedood om verder ongerief te voorkomen.

Voor de farmacokinetiek studies worden gevoelig meetmethoden gebruikt om de aanwezigheid van het geneesmiddel in het bloed aan te tonen. Daarom zijn slechts kleine hoeveelheden bloed nodig in deze studies.

Om de dieren zo veel mogelijk natuurlijk gedrag te laten vertonen is op het onderzoeksinstituut een uitgebreid programma voor diertraining en kooiverrijking opgezet.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen