



## Niet-technische samenvatting 20186346

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Bestudering van ziektemechanismen en de effectiviteit van nieuwe behandelmethodes in niet-menselijke primaten modellen van humane malaria infecties
1.2 Looptijd van het project	1 november 2018—31 oktober 2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	malaria, parasiet-gastheer interacties, vaccin, geneesmiddel

**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	Malaria is een van de belangrijkste infectieziekten ter wereld, met desastreuze invloed op de sociale en economische ontwikkeling van de betreffende gebieden. De ziekte veroorzaakt wereldwijd tot 660.000 doden per jaar en vele miljoenen worden ziek. Er bestaan geen effectieve vaccins en malariaparasieten worden in hoog tempo resistent tegen geneesmiddelen. Een vaccin zou de oplossing zijn, maar ondanks meer dan 75 jaar onderzoek is er nog geen goed vaccin beschikbaar. Het onderzoek naar malariavaccins wordt gehinderd door gebrek aan 1) begrip van de immuniteit tegen malaria, 2)
---	--

belang)	<p>kennis van de moleculaire interactie tussen parasiet en immuunsysteem van de patiënt en 3) biomerkers van bescherming en verschillen in ziekteverloop. De grote verschillen tussen mensen onderling en tussen de verschillende malariaparasieten maakt het bijna onmogelijk om parasiet-gastheer interacties tot in detail te bestuderen bij patiënten. Het gebruik van apen maakt het mogelijk om de wisselwerking tussen genetische achtergrond, immunoreactie en ziekmakende eigenschappen van de parasiet wel te onderzoeken. Het directe doel van dit onderzoek is om moleculen (biomerkers) te vinden, die de gevoeligheid voor malaria voorspellen; de mechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij de verschillende ziektebeelden; de afweer tegen malaria beter te begrijpen en om nieuwe vaccins en geneesmiddelen te testen. Uiteindelijk is het de bedoeling de opgedane kennis te gebruiken om vaccins en geneesmiddelen te ontwikkelen die een volledige bescherming tegen malaria bieden. Waar nodig zal de juiste dosering van een behandeling eerst worden getest in een gecombineerde farmacokinetiek/ farmacodynamiek (PK/PD) studie. Combinaties van vaccinatie strategieën en middelen gericht op de afweer van de patiënt worden ook onderzocht.</p>
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p>Betere informatie over werkzaamheid van nieuwe anti-malaria middelen, verbeterde kennis van de afweer tegen malaria, verbeterde kennis van de interacties tussen malariaparasiet en mens. Identificatie van moleculen die een belangrijke rol in de bescherming en ziekteverloop spelen, welke kunnen worden gebruikt om het klinische en epidemiologische malaria onderzoek te sturen. Uiteindelijk is het doel om een vaccin en nieuwe medicijnen tegen malaria te krijgen.</p>
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	<p>In 5 jaar tijd zullen maximaal 100 resusapen, 40 Java apen en 48 marmosets nodig zijn. Vanwege het hergebruik van dieren binnen deze aanvraag zal het aantal dieren dat voor deze experimenten wordt gebruikt waarschijnlijk lager uitvallen.</p>
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>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.</p>
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Het ongerief is maximaal matig (40% licht).</p>
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	<p>Een deel van de dieren (~20%) wordt genezen van malaria en blijft deel uitmaken van het dierbestand op het instituut en is beschikbaar voor hergebruik; overige: euthanasie om weefsels en organen te onderzoeken.</p>

#### 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.

Momenteel kunnen wij niet voorspellen of een vaccin of behandelingsmethode goed zal werken. Het is onmogelijk en ook onethisch om al deze middelen in mensen uit te testen. Klinische infecties in het veld en experimentele infecties in naïeve vrijwilligers zijn beperkt om ethische redenen. Bij klinische studies in de mens kunnen geen weefselmonsters genomen worden, terwijl deze weefsels een belangrijke rol spelen bij de afweer tegen malaria. Malaria pathogenese en afweer zijn dermate complex dat (bij de huidige stand van wetenschap) een diervrij *in vitro* alternatief niet voorhanden is. Aaponderzoek zal alleen worden ingezet als kleinere proefdieren onbruikbaar zijn of onvolledig inzicht geven.

4.2 **Vermindering**

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

Door literatuuronderzoek, internationale samenwerking, preselectie van alleen de meest veelbelovende kandidaat-vaccins/therapieën op basis van *in vitro* onderzoek en onderzoek in knaagdieren worden alleen de meest kansrijke middelen in apen getest. Door berekening van het aantal benodigde dieren per groep op basis van eerdere resultaten uit soortgelijke experimenten en statistische methodes, waar mogelijk combinatie van doel-/vraagstellingen met gedeeld gebruik van controlegroepen, selectie per experiment van dieren met een homogene achtergrond wordt het aantal dieren zoveel mogelijk beperkt.

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.

Het onderzoek gebeurt in apen, omdat de gastheer-parasietcombinaties in apen uitstekende modellen vormen voor de menselijke malariavarianten. Door langdurige ervaring met deze diersoorten zijn de protocollen verfijnd om het ongerief zo minimaal mogelijk te houden. Het ongerief wordt beperkt door dieren te trainen voor eenvoudige handelingen. De klinische malariaverschijnselen in apen zijn gering; de dieren worden vroegtijdig genezen of geëuthanaseerd volgens humane eindpunten afhankelijk van de vraagstelling van de studie. 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 genezen of geëuthanaseerd volgens humane eindpunten.

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21 november 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee