



Niet-technische samenvatting 20209404

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar de werkzaamheid van vaccins en antivirale middelen tegen nieuwe coronavirussen
1.2 Looptijd van het project	01-04-2020 – 31-3-2025
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Coronavirus, vaccin, niet-humane primaten, werkzaamheid, antiviraal

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)	In de afgelopen 20 jaar zijn er drie uitbraken geweest van nieuwe coronavirussen bij de mens. Het SARS-coronavirus dat in 2002-2003 opdook in China, het MERS-coronavirus dat in 2012 opdook in Saoedi-Arabië, en het virus dat in 2019 ernstige luchtweginfecties veroorzaakte in China. Dit laatste virus heeft de naam SARS-CoV-2 gekregen vanwege de grote genetische verwantschappen met het SARS-Coronavirus, terwijl de ziekte COVID-19 (<u>Coronavirus disease 2019</u>) genoemd wordt.
---	---

Alle drie de virussen zijn afkomstig van dieren (zgn. zoönose), en kunnen bij de mens zeer ernstige luchtweginfecties veroorzaken. De SARS uitbraak resulteerde in 8096 ziekenhuisopnames, waarvan 774 patiënten overleden (9.5%), terwijl van MERS 2499 ziektegevallen bekend zijn, met 861 doden als gevolg (34.5%). De huidige uitbraak van SARS-CoV-2 heeft al geleid tot 73.328 gevallen met 1.873 doden (2,5 %), en heeft zich al over 28 landen wereldwijd verspreid (dd. 18/2/2020). Vanwege de ernst van de uitbraak heeft de Wereldgezondheidsorganisatie deze coronavirus-uitbraak een volksgezondheidprobleem van internationaal belang genoemd. Op dit ogenblik zijn er nog geen geregistreerde vaccins of antivirale middelen tegen coronavirussen. Momenteel worden enkele breed-spectrum antivirale middelen, ontwikkeld voor andere virale infecties, toegepast bij patiënten, maar hiervan zijn nog geen resultaten beschreven. In dit project zullen wij de beschermende werking van nieuw-ontwikkelde coronavirus-vaccins en antivirale middelen onderzoeken in een model voor coronavirusinfecties in apen

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Vaccins en antivirale middelen die gericht zijn tegen het coronavirus dat in december 2019 in China een uitbraak onder mensen veroorzaakte, het SARS-CoV-2, zullen worden getest in dit project. Het grote doel is vaccins en antivirale middelen te ontwikkelen die bescherming kunnen bieden tegen verschillende bekende en nog onbekende coronavirussen. Afgaande op de recente coronavirus uitbraak, maar ook die van het SARS-coronavirus en het MERS-coronavirussen, kunnen dergelijke vaccins en antivirale middelen veel levens redden bij een toekomstige uitbraken van coronavirussen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Maximaal 358 resusapen en/of Java apen
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren ondervinden ongerief door biotechnische handelingen, en het plaatsen van een temperatuurtransponder in de buikholte. Daarnaast kunnen de dieren ziek worden door de virusinfectie. In studies met verwante coronavirussen kregen apen luchtweginfecties, gekenmerkt door kuchen en niezen
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Door toepassing van een humaan eindpunt wordt de welzijnsaantasting beperkt tot matig.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren die tijdens de studies worden geïnfecteerd met het SARS-CoV-2 virus worden aan het einde van het experiment geëuthanaseerd. Niet-geïnfecteerde kunnen deel blijven uitmaken van de experimentele kolonie op het instituut en worden hergebruikt voor ander onderzoek.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig
- Het is nog niet mogelijk om de beschermende werking van vaccins en de werkzaamheid van antivirale middelen te bepalen zonder gebruik van proefdieren. Het afweersysteem is dermate ingewikkeld dat de

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

beschermende werking van een vaccin tegen coronavirusinfectie nog niet in het laboratorium kan worden nagebootst. Vanwege hun grote immunologische overeenkomsten met de mens zijn apen het meest geschikt voor dit vaccinonderzoek. De grote gelijkenis in metabolisme, en fysiologie met dat van de mens maakt hen ook het meest geschikt voor het onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van antivirale middelen voordat deze in klinische studies in de mens worden getest.

4.2 **Vermindering**

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

Alleen vaccinkandidaten en antivirale middelen die eerst in andere proefdiersoorten veilig en veelbelovend zijn getest zullen in apen worden getest op hun werkzaamheid. Het aantal benodigde dieren wordt per experiment bepaald aan de hand van statistische analyses. Waar mogelijk zullen meerdere vaccins of middelen tegelijk getest worden, waardoor maar één controlegroep nodig is. Bij vaccins wordt gebruik gemaakt van een twee-fase benadering: als het vaccin geen immuunreactie opwekt, of als het nadelige invloed heeft op de gezondheid van de dieren, zal niet worden overgegaan op het infecteren met coronavirus. In farmacokinetiek studies voor antivirale middelen zal worden onderzocht hoe lang een stof aanwezig en werkzaam blijft in het lichaam. In deze 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

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.

Onderzoek naar de werkzaamheid van coronavirusvaccins kan in diverse dieren worden uitgevoerd. Alleen in de laatste fase van de vaccinontwikkeling, voorafgaan aan testen in de mens, is uittesten in apen nodig omdat deze dieren wat betreft hun fysiologie en afweersysteem het meest op de mens lijken. Andere proefdieren, zoals knaagdieren zijn in deze fase van het onderzoek niet geschikt omdat deze virussen in muizen vaak niet een goede infectie geven en wat betreft hun afweersysteem op diverse punten afwijken van de mens. Daarom is in apen de kans het grootst dat eventuele onverwachte nadelige effecten alsnog opgespoord kunnen worden en een goede voorspelling gedaan kan worden wat betreft werkzaamheid bij de mens. Telemetrie (draadloze meting met behulp van een sensor) zal worden gebruikt voor het continu meten de lichaamstemperatuur. Deze informatie wordt gebruikt om de ziekteprogressie te volgen en om tijdig in te grijpen om ongerief te voorkomen. Daarbij wordt een klinische scorelijst gebruikt om te bepalen of een dier een humaan eindpunt heeft bereikt.

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

De verwachte ziekteverschijnselen zijn te vergelijken met een luchtweginfectie. De dieren worden intensief geobserveerd zodat wanneer ziekteverschijnselen optreden zeer snel actie kan worden ondernomen. Alle biotechnische handelingen worden uitgevoerd onder verdoving. Waar nodig wordt pijnstilling gegeven. De dieren worden getraind om zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan de toediening van de verdoving. 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

02-04-2020

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Geen