



## Niet-technische samenvatting 20185744-1

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Innovatieve antivirale strategieën tegen coronavirussen <del>en door muggen overgedragen virussen</del>
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	coronavirus, <del>vector-borne virus</del> , antiviraal middel, antiviraal vaccin

## 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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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>De dreiging en de impact van opkomende virussen in onze maatschappij is met de huidige coronavirus crisis zeer duidelijk geworden. Ons in vitro wetenschappelijk onderzoek heeft de afgelopen jaren een aantal nieuwe en vaak innovatieve kandidaten voor vaccins en antivirale middelen tegen coronavirussen opgeleverd, en nieuwe ontwikkelingen van vaccin en antivirale mogelijkheden gaan nu in razend tempo. <del>Het zou echter kortzichtig zijn om te vergeten dat andere virusgroepen ook een bedreiging vormen en we werken daarom ook aan door muggen overgedragen virussen die momenteel naar Europa oprukken.</del> De enige manier om goed te kunnen beoordelen of de ontworpen middelen ook in de mens bruikbaar zouden kunnen zijn is ze te testen in dierproeven. Dit laatste is het doel van dit project.</p>
---	--

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De opbrengsten van het project zullen laten zien of onze nieuwe middelen veelbelovend zijn als antivirale strategieën tegen coronavirussen, <del>en tegen door muggen overgedragen virussen</del> , en of verder onderzoek in bv menselijke trials de moeite waard zal zijn.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen muizen worden gebruikt voor het project. Totaal maximaal <del>15.330</del> <b>14.170</b> dieren.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Dieren die geïnfecteerd worden met MERS of SARS virus en verder niet met antiviraal middel behandeld zijn, zullen binnen een week meestal ernstig ziek worden en ernstig ongerief ondergaan. <del>Dit is gedeeltelijk ook de verwachting voor vector-borne virussen.</del> Zodra zij daarbij een humaan eindpunt bereiken zullen de muizen geofferd worden. Sommige dieren zullen worden geofferd voor analyse vóórdat zich ernstige symptomen van de infectie voordoen, en deze dieren ondervinden matig ongerief. Dieren die (alleen, of in combinatie met virus) zijn behandeld met een antiviraal middel of vaccin van het project, of mock-geïnfecteerd (geen virus) zullen naar verwachting minder of helemaal geen symptomen en ongerief ervaren.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Ongeveer 40% van de dieren zal een gedeeltelijke of volledige infectie doormaken met bovenbeschreven ernstig ongerief. <del>Ongeveer 50%</del> <b>49%</b> van de dieren zal matig ongerief ondervinden omdat het muizen betreft uit de behandelde groepen of geïnfecteerd met verzwakte virus varianten. <del>11</del> <b>10%</b> van de dieren ondervinden mild ongerief, deze worden niet behandeld met levend virus.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen in alle gevallen worden geofferd tijdens of na het experiment. Organen (zoals de longen) en bloed zullen worden verzameld voor verdere analyse.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Omdat de wisselwerking tussen het virus, het (complete) immuunsysteem en het antivirale middel moet worden bestudeerd om goed te kunnen beoordelen of het middel zou kunnen werken, moet gebruik gemaakt worden van hele organismen, en in dit geval zijn de laagste diersoort waarin dit mogelijk is de beschreven muizenmodellen, waarin de infectie sterk lijkt op die in de mens.
4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Alle kandidaat antivirale middelen die in muizen zullen worden getest zijn eerst uitgebreid onderzocht in celkweek en/of humane ex vivo culturen, zodat alleen de beste kandidaten overblijven. Daarmee wordt het aantal geteste middelen in proefdieren drastisch beperkt. Gedurende de experimenten kan eventueel de groepsgrootte worden verkleind, of het aantal tijdstippen in de infectie verminderd, wanneer nav de eerste resultaten blijkt dat dit de bruikbaarheid van de uitkomsten niet zal beïnvloeden.

#### 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.

Om de kandidaat middelen zo adequaat mogelijk te kunnen testen gebruiken we de beste diermodellen die op dit moment beschikbaar zijn voor de coronavirus ~~en vector borne virus~~ infecties. Daarbij zijn de receptoren die het virus binnenlaten op een subtiele genetische manier in de muis aangepast, en/of het virus is aangepast zodat het beter muizen kan infecteren. Op die manier worden dezelfde weefsels geïnfecteerd als in de mens, en daarmee wordt de infectie een goede afspiegeling van die in de mens. We denken dat we met dit model betrouwbare resultaten zullen krijgen die voorspellen of een middel veelbelovend zou kunnen zijn in de mens.

Er worden uitgebreide speciale maatregelen getroffen om te zorgen dat het werk met coronavirussen ~~en vector borne virussen~~ in muizen veilig kan worden uitgevoerd, zonder besmettingsgevaar voor medewerkers en de omgeving.

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

Virus infectie via de neus, via injectie of via andere methoden en antivirale behandeling van de muizen zal plaatsvinden onder verdoving. Dieren worden in groepen gehuisvest in speciale afgesloten kooien (doorzichtig plastic) met standaard bedding en verrijking. De dieren zullen zoveel als nodig worden geobserveerd om te zorgen dat er zo snel mogelijk wordt gehandeld bij het naderen van humane eindpunten.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

4 augustus 2020

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging, er worden dieren toegevoegd aan de vergunning.