



## Niet-technische samenvatting 202011005

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Evaluatie van antivirale middelen tegen Hepatitis E virusinfecties in mini-pigs
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hepatitis E virus, anti-HEV, mini-pig

## 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)	Hepatitis E virus (HEV) zorgt in de lever voor acute leverontsteking (Hepatitis E), met jaarlijks rond de 20 miljoen infecties waarvan 3 miljoen acute zieken en ongeveer 70,000 doden wereldwijd. De grootste risicogroepen zijn zwangere vrouwen en patiënten met een levertransplantatie. Omdat er nog geen effectief vaccin is gevonden bestaat het behandelplan voor HEV-patiënten voornamelijk uit ondersteunende zorg. In de afgelopen jaren worden er in Europa, naast acute HEV uitbraken ook verschillende uitbraken gezien van chronische hepatitis E. Chronische infecties zal bij patiënten zorgen voor littekenvorming, wat voor grote problemen kan zorgen bij orgaantransplantatie en mogelijk overlijden van de patiënt. Hierdoor ontstaat er een steeds grotere vraag naar een effectief medicijn tegen HEV. Recentelijk zijn een aantal gevallen behandeld met het medicijn Ribavarine, waarbij is gebleken dat niet alle patiënten reageren op de behandeling.
---	--

	<p>Met dit project gaan we opzoek naar al reeds goedgekeurde medicijnen die gebruikt kunnen worden voor de behandeling van HEV. Doordat de activiteit, veiligheid en biologische beschikbaarheid van deze medicijnen al goed in kaart zijn gebracht kunnen deze middelen snel worden toegepast. Door deze middelen, specifiek op HEV, in cellen, 3D-modellen en in levende dieren te testen kunnen deze middelen goed worden geëvalueerd alvorens ze gebruikt kunnen worden als behandeling voor patiënten.</p> <p>Omdat ons onderzoek zich richt op het belemmeren van de HEV-infecties verwachten we dat deze medicijnen ook snel gebruikt zouden kunnen worden bij patiënten met orgaantransplantaties.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>Dit onderzoek richt zich op het vinden van een medicijn wat kan worden gebruikt in het ziekenhuis. Hierbij wordt er gezocht naar een antiviraal middel dat een duidelijk betere werking laat zien t.o.v. de middelen die op dit moment worden gebruikt.</p> <p>Doordat deze middelen voor andere doeleinden al goedgekeurd zijn zullen ze snel ingezet kunnen worden.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Voor deze onderzoeken maken we gebruik van 18 varkens.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Het individueel huisvesten, de toediening van het virus en toediening van de antivirale stof door middel van injecties zal worden ervaren als licht ongerief.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Alle handelingen zullen vallen onder licht ongerief.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>Nadat de dieren zijn gedood zullen de levers van de dieren worden verzameld en verwerkt.</p>

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p> <p>Alvorens het medicijn kan worden toegediend bij patiënten zal het eerst getest moeten worden op effectiviteit. Dit worden gedaan met behulp van cellen en 3D-modellen. Cellen en 3D-modellen houden alleen geen rekening met de algehele fysiologie van de mens waardoor er zal moeten worden gecontroleerd of het medicijn in de mens net zo effectief is als in deze modellen. Om dit vast te stellen willen we gebruik maken het varken dat van nature ook geïnfecteerd kan worden met het HEV virus. Daarnaast laat het varken dezelfde ziekte verschijnselen, zoals leverontstekingen, zien die overeen komen bij de mens. Hierdoor kunnen we een goed beeld krijgen van de werking van het medicijn op het virus.</p>
-----	---

#### 4.2 **Vermindering**

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

Het medicijn dat uiteindelijk in de dieren getest wordt is uitvoerig getest in verschillende experimenten waarbij er gebruik wordt gemaakt van cellen en humane 3D-modellen.

Er zijn 60 antivirale middelen geselecteerd die uitvoerig getest zijn op cellen en 3D-modellen. Aan de hand van deze resultaten zullen een aantal geschikte kandidaten over blijven. Een van deze kandidaten zal getest worden in de dieren. Mochten de kandidaten niet voldoen aan de van tevoren opgestelde eisen zal er niet verder worden gegaan met de dierproef en zal de onderzoeksstrategie aangepast moeten 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.

Mensen, apen en varkens zijn de enige dieren die van nature worden geïnfecteerd door HEV, symptomen krijgen en het virus weer levend (via de ontlasting) uitscheiden. Van deze drie is het varken het meest gangbare model om te kiezen. Het varken laat dezelfde symptomen, zoals leverontstekingen zien als in de mens, daardoor is dit een ideaal model voor HEV.

Voor het onderzoek maken we in het eerste experiment alleen gebruik van de lever van het dier. De lever zal verder worden verwerkt tot 3D-lever organoïde (3D-modellen) waarop de werking van het medicijn wordt getest.

Doordat we in deze 3D-modellen de medicijnen kunnen testen zullen we voor het tweede experiment maar een minimaal aantal dieren nodig hebben. In dit tweede experiment wordt alleen het meest geschikte medicijn getest. Het effect van dit medicijn kan zonder verdere ingrepen in de ontlasting worden vastgesteld waardoor er verder geen invasieve handelingen uitgevoerd hoeven te worden.

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

Het onderzoek zal binnen de faciliteit worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel, die hierbij zorgdragen voor het welzijn en de controle van de dieren. Huisvesting en handelingen liggen vast in procedures waardoor ook hier het welzijn van de dieren wordt gewaarborgd.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 december 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

