



## Niet-technische samenvatting 202011006

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Antivirale middelen voor paramyxovirus infecties
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Luchtwegvirus, pathogenese, immuunsuppressie, transmissie, diermodel

**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 belang)	Paramyxovirussen vormen een groep zeer besmettelijke luchtwegvirussen die regelmatig uitbraken met ziekte en sterfte veroorzaken. Veilige en effectieve antivirale middelen zouden mogelijk een bijdrage kunnen leveren aan het beperken van de impact van deze uitbraken. Dit project richt zich op de werkzaamheid van antivirale middelen tegen paramyxovirus infecties in een infectiemodel in fretten. Hierbij is gekozen voor twee modelvirussen: enerzijds een verzwakt hondenziektevirus als model voor systemische paramyxovirus infecties als mazelen en bof, en anderzijds parainfluenzavirus type 3 als model voor paramyxovirussen die alleen de luchtwegen infecteren en hierbij bronchitis
---	---

	en longontsteking veroorzaken bij kinderen en patiënten met een verminderde weerstand.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het is van groot belang om ons arsenaal aan antivirale middelen te vergroten, zodat we bij uitbraken van bestaande of nieuwe paramyxovirussen beschikken over zowel vaccins als antivirale middelen die snel kunnen worden ingezet. Daarnaast worden in academische ziekenhuizen steeds meer patiënten met een verminderde afweer gezien, waarin met name infecties met parainfluenzavirus type 3 vaak ernstige ziekte en sterfte veroorzaken. Dit project is opgezet om aan te tonen dat antivirale behandeling paramyxovirus ziektesymptomen kan verminderen, virusvermeerdering kan remmen en virus uitscheiding en overdracht kan verminderen. Als dit voor paramyxovirus infecties in fretten kan worden aangetoond, kan een vergelijkbare behandeling ook worden overwogen om paramyxovirus infecties en uitbraken te bestrijden in mensen. De COVID-19 pandemie heeft de grote impact die infectieziekten op de maatschappij kunnen hebben duidelijk aan het licht gebracht.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Tijdens de looptijd van vijf jaar worden maximaal 519 fretten gebruikt.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Infectie met een paramyxovirus kan in fretten ziekte veroorzaken. Vooral na infectie van fretten met het hondenziektevirus (canine distemper virus, CDV) is er een risico op ernstige ziekte en zelfs sterfte. Echter, in dit project wordt gebruik gemaakt van verzwakte CDV stammen. Deze geven wel een systemische infectie maar worden in vrijwel alle gevallen door het afweersysteem van de gastheer opgeruimd, zonder dat de dieren ernstig ziek worden. Na infectie met parainfluenzavirus type 3 worden in fretten weinig tot geen klinische verschijnselen verwacht. Alle experimentele handelingen binnen het project worden uitgevoerd onder anesthesie, waar nodig gecombineerd met pijnstilling. Strikte toepassing van humane eindpunt criteria bij de verschillende infecties zal voorkomen dat de fretten ernstig ongerief ondervinden.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief voor alle dieren zal beperkt blijven tot matig.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Tot besluit van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, om weefsels voor verdere analyse te verkrijgen.

## 4 Drie V's

<p>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.</p>	<p>Voorafgaand aan deze experimenten worden uitgebreide <i>in vitro</i> studies gedaan met paramyxovirus infecties van cellen en de remming hiervan met antivirale middelen. Dergelijke studies zullen ook tijdens de looptijd van dit project het grootste deel van het onderzoek omvatten. Echter, effectiviteit van een antivirale behandelmethodede is uitsluitend in experimenteel geïnfecteerde proefdieren te bepalen.</p>
<p>4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Uitgebreide laboratoriumstudies in cellen leiden tot nadere selectie van kandidaten voor onderzoek in fretten. Experimenten worden in samenhang met elkaar uitgevoerd waarbij onnodig gebruik van proefdieren wordt voorkomen.</p>
<p>4.3 <b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>De keuze voor een diersoort is beperkt tot de fret. De luchtwegen van de fret lijken op die van de mens, daarom is dit de ideale diersoort om behandeling van luchtwegvirussen te bestuderen. Verdere verfijning naar een model in knaagdieren is onmogelijk, omdat infectie met de meeste paramyxovirussen niet leidt tot virusverspreiding en een ziektebeeld wat lijkt op deze processen in de mens.</p> <p>Infecties met paramyxovirussen kunnen verschillende ziekteverschijnselen veroorzaken. Een aantal paramyxovirussen (waaronder mazelenvirus en bofvirus) veroorzaken een complexe systemische infectie, die meerdere celtypes en cellulaire receptoren omvat. Echter, er is ook een groep paramyxovirussen (waaronder de parainfluenzavirussen) die zich gedragen als 'klassieke' luchtwegvirussen en alleen de epitheelcellen van de luchtwegen infecteren. De fret is geschikt voor de studie van bijna alle menselijke luchtwegvirussen, en infectie met een verzwakt CDV als model voor mazelen is ontwikkeld als verfijnde variant van het in het verleden vaak gebruikte apenmodel. Door het gebruik van recombinant virussen die fluorescente markereiwitten tot expressie brengen kan virusvermenigvuldiging snel, gevoelig en kwantitatief worden gemeten in kleine bloedmonsters en swabs van de luchtwegen.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Zodra duidelijk wordt dat de virusinfectie niet wordt geremd door de antivirale therapie, zal het dier op humane wijze gedood worden. Verder worden strikte humane eindpunt criteria toegepast.</p>

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 januari 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee