



## Niet-technische samenvatting 2016615

### 1 Algemene gegevens

|                                 |                                                   |
|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project       | Opzetten diermodel Zika virus in drachtige zeugen |
| 1.2 Looptijd van het project    | nov 2016 t/m dec 2018                             |
| 1.3 Trefwoorden<br>(maximaal 5) | Varken, Zika virus, infectie model                |

### 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                                                   |
|                                          | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier |
|                                          | <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     |

*U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

### 3 Projectbeschrijving

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>Het Zika virus (ZIKV) heeft zich de afgelopen maanden verspreid vanuit Brazilië over een groot deel van Zuid- en Midden Amerika. Het virus wordt verspreid door muggen en wint momenteel nog steeds terrein. Hoewel de infectie meestal vrij mild verloopt zijn er diverse aanwijzingen dat een infectie tijdens de zwangerschap schadelijk is voor het ongeboren kind waarbij een sterke achterstand in de ontwikkeling van de hersenen plaatsvindt met niet volgroeide hersenen als gevolg. Er is momenteel nog maar beperkte kennis over de werking van het virus en er zijn ook nog bijna geen mogelijkheden om de virus epidemie te stoppen. Sinds kort zijn er wel knaagdiermodellen beschikbaar die het mogelijk maken om meer over het ZIKV te weten te komen in de complexe context van een organisme. Een groot nadeel van knaagdiermodellen is echter dat de resultaten maar beperkt geëxtrapoleerd kunnen worden naar de mens. Het is wenselijk om naast knaagdiermodellen ook modellen in grote zoogdieren, die qua bouw en fysiologie meer lijken op de mens, ter beschikking te hebben. Apen zijn wetenschappelijk gezien waarschijnlijk de beste proefdieren om ZIKV onderzoek mee te doen. Het is echter ethisch niet wenselijk om grote proeven met primaten uit te voeren. Daarnaast is het uitvoeren van proeven met drachtige primaten om de te kleine hersenen zoals gezien in mensen na te bootsen extra moeilijk omdat primaten een relatief lange voortplantingscyclus hebben. Een mogelijk goed alternatief voor studies met primaten zijn studies met varkens. Het varken heeft zich in het verleden namelijk veelvuldig bewezen als zeer geschikt proefdier om (infectie)ziekten van de mens te bestuderen. De reden dat varkens zeer geschikt zijn om humane ziektes te bestuderen ligt waarschijnlijk in het feit dat varkens genetisch, anatomisch, fysiologisch en immunologisch gezien erg lijken op de mens (veel meer dan bv knaagdieren). Het brein van het varken is vergelijkbaar in grootte en groeit en ontwikkelt zich bijvoorbeeld vergelijkbaar als het menselijk brein. Daarnaast hebben varkens het voordeel dat ze wel meer dan 10 biggetjes per keer krijgen. Het drachtige varken is dus potentieel een zeer interessant proefdier voor fundamenteel onderzoek m.b.t. ZIKV pathologie alsook voor het testen van ZIKV therapeutica en vaccins</p> |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?         | <p>Een ZIKV diermodel gebaseerd op drachtige zeugen kan een grote bijdrage leveren aan het testen van ZIKV therapeutica en vaccins voor toepassing in mensen. Daarnaast biedt een ZIKV diermodel gebaseerd op drachtige zeugen vele mogelijkheden om de humane ziekte verschijnselen beter te begrijpen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?                                                                          | <p>In dit project worden 6 drachtige vrouwtjes varkens (zeugen) gebruikt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                             | <p>Naar verwachting zullen de zeugen niet ziek worden van het ZIKV maar is er een kans dat de ongeboren biggetjes een groeiachterstand oplopen, zoals gezien in mensen en muizen als gevolg van de infectie. Om de ongeboren biggetjes te infecteren wordt enerzijds de zeug intraveneus geïnfecteerd en anderzijds worden de ongeboren biggetjes direct, na een buikwandoperatie van het moederdier, geïnfecteerd in de baarmoeder. Alhoewel de operatie onder gehele narcose plaatsvindt zullen de moederdieren moeten herstellen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?                                                               | <p>Aangezien de ZIKV infectie waarschijnlijk niet zal resulteren in klinische verschijnselen in de zeug wordt de mate van ongerief voor intraveneus geïnoculeerde dieren als gering ingeschat. De zeugen die een buikwandoperatie zullen ondergaan zullen meer ongerief ondervinden als gevolg van het herstel. Het verwachte ongerief voor de dieren die een buikwandoperatie ondergaan wordt als matig ingeschat.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3.6 Wat is de bestemming                                                                                                                      | <p>De dieren zullen worden geëuthanaseerd aan het eind van de studie om weefsel en orgaanmonsters te nemen voor nader onderzoek.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

van de dieren na afloop?

## 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.

De werkzaamheid van vaccins kan alleen worden getest op basis van aantoonbare bescherming in proefdieren, omdat de complexiteit van immunologische afweermechanismen om bescherming te bereiken niet met laboratoriummethoden te benaderen valt. Om bijvoorbeeld vaccins en therapeutica in de mens verder klinisch te testen, is het noodzakelijk om over gegevens uit dierproeven te beschikken. Daarnaast kan de wisselwerking van een virus met een geheel organisme, om de infectiecyclus te kunnen begrijpen, nog niet in vitro worden nagebootst.

### 4.2 Vermindering

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

Doordat in deze proef twee verschillende inoculatie routes tegelijkertijd worden getest zijn er relatief minder controle dieren nodig. De groepsgrootte van twee dieren per groep is tevens relatief klein. Deze groepsgrootte kan ook alleen met varkens omdat varkens als één van de weinige 'grote' zoogdieren meer dan 10 biggetjes krijgen.

### 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.

Varkens zijn over het algemeen zeer geschikt om humane ziektes te bestuderen. Varkens lijken genetisch, anatomisch, fysiologisch en immunologisch gezien veel op de mens (veel meer dan bv knaagdieren). Het brein van het varken groeit en ontwikkelt zich bijvoorbeeld vergelijkbaar als het menselijk brein. Daarnaast is het varkensbrein vergelijkbaar in grootte en heeft een vergelijkbare organisatie van cellen en componenten. Een laatste belangrijk punt waarom het varken weleens erg geschikt kan zijn voor het bestuderen van het ZIKV is dat de recentelijk geïdentificeerde receptor van het virus in de mens ook in het varken aanwezig is [1].

1] Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, et al. (2016) Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. Cell Stem Cell.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen

De dieren worden tijdens de studie regelmatig onderzocht en de bevindingen worden systematisch met behulp van gezondheidsscores vastgelegd, zodat voortdurend een inschatting van ongerief kan worden gemaakt. Bij het bereiken van specifieke ziektesymptomen of het aanhouden van ziektesymptomen gedurende een van tevoren vastgestelde tijd zullen de dieren ter vermindering van ongerief voortijdig worden geëuthanaseerd.

[

voor het welzijn van de  
proefdieren zo beperkt  
mogelijk te houden.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

9 december 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee