

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Geneesmiddelenontwikkeling voor malaria
- 1.2 Looptijd van het project 1-4-2016 - 1-4-2021
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) malaria, parasiet, geneesmiddelenontwikkeling

## 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- 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)	Jaarlijks worden er meer dan 200 miljoen mensen besmet met malaria en overlijden er meer dan een half miljoen mensen, voornamelijk kinderen, aan deze ziekte. Omdat een efficiënt vaccin nog niet binnen bereik is, zullen conventionele geneesmiddelen noodzakelijk blijven voor profylaxe, en om mensen te genezen wanneer zij eenmaal geïnfecteerd zijn. Gezien de toenemende resistentie tegen de gangbare antimalaria middelen, is het ontwikkelen van antimalariamiddelen met nieuwe werkingsmechanismen een absolute noodzaak. Het doel van dit project is om zulke nieuwe antimalaria middelen te testen en te ontwikkelen zodat zij klinisch kunnen worden toegepast.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project beoogt veelbelovende nieuwe antimalaria middelen te evalueren op werkzaamheid en veiligheid, en ze tot het stadium van klinische ontwikkeling te brengen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen: 1200 Ratten: 1220 Konijnen: 10 Cavia: 10

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>De proefdieren (muizen en ratten) ondervinden voornamelijk licht ongerief door injecties en het regelmatig afnemen van druppels bloed. Het merendeel van de dieren wordt gedood voordat de malaria-infectie hen ziek maakt. Wanneer de parasieten zich tegen het einde van een infectie onverwacht snel vermenigvuldigen, kunnen de dieren matig ongerief ervaren. Dit zal slechts incidenteel voorkomen en minder dan een dag duren. Tenslotte ondervindt een deel van de dieren licht ongerief van een narcose, of het toedienen van nieuwe antimalariamiddelen.</p> <p>Incidenteel zullen konijnen en cavia's gebruikt worden voor het opwekken van antisera. Dit gaat gepaard met matig ongerief.</p>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Muizen: 100% matig  Ratten: 2% licht, 98% matig  Konijnen: 100% matig  Cavia's: 100% matig</p>
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	<p>De dieren zullen worden gedood waarna het bloed wordt geanalyseerd op de aanwezigheid van malariaparasieten, of gebruikt wordt voor antilichaamopzuivering. Indien nodig worden de organen verzameld voor verdere analyse.</p>

## 4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- De bloedstadia van de humane malariaparasiet kunnen *in vitro* worden gekweekt. Echter, voor het bestuderen van de transitie van de leverstadia naar het bloedstadium zijn geen *in vitro* modellen beschikbaar. Met knaagdiermalariaparasieten kan wel de volledige levenscyclus van de parasiet en de interacties met de gastheer worden bestudeerd. Deze parasieten groeien niet in celculturen waardoor knaagdierinfecties nodig blijven. Bovendien is het in dit project belangrijk om de relatie tussen de farmacokinetiek, ofwel de niveaus van de te testen stof in het bloed, en de farmacodynamiek, ofwel het effect van de stof op de parasietengroei, te begrijpen. Hiermee kan de uiteindelijk effectieve dosis in de mens voorspeld worden. De farmacokinetiek is afhankelijk van een complex samenspel tussen adsorptie van de stof, metabolisme door metaboliserende enzymen, distributie van de stof door het lichaam, en excretie. Dit proces is niet *in vitro* na te bootsen. Als laatste is het DNA van knaagdiermalariaparasieten veel sneller en efficiënter te veranderen dan dat van mens-infecterende soorten. Dit is van belang bij studies naar het werkingsmechanisme van nieuwe geneesmiddelen, waar gebruik gemaakt wordt van genetisch gemodificeerde malaria parasieten.
- 4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Er zal steeds het minimum aantal dieren worden gebruikt dat nodig is voor een betrouwbare toetsing, gebaseerd op bestaande protocollen en ervaring. Indien mogelijk zullen delen van de studies gefaseerd ("go/no-go") of juist gecombineerd (reductie aantal controle groepen) worden uitgevoerd als hierdoor het benodigde aantal dieren gereduceerd kan 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.
- Het project maakt gebruik van parasieten die knaagdieren infecteren, met ratten en muizen als modelsysteem. Dit zijn gangbare modellen binnen het onderzoek naar nieuwe malariamiddelen, waardoor er voortgebouwd kan worden op eerder behaalde resultaten en nieuwe resultaten te toetsen zijn aan bevindingen gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur. De gekozen gastheer-parasiet combinaties zijn zodanig dat op de meest betrouwbare wijze malaria infecties gemaakt kunnen worden voor dit soort onderzoek.

4.4

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

Binnen het onderzoeksteam is jarenlange ervaring en kennis met knaagdiermalaria-infecties. Het welzijn van de dieren wordt dagelijks gecontroleerd. Bij specifieke experimenten zal dit aan het einde van het experiment tweemaal dagelijks geschieden. Gedurende het eindstadium van een malaria-infectie wordt van de proefdieren dagelijks de hoeveelheid parasieten bepaald en ze worden gedood voordat dit aantal te hoog wordt en ze ziekteverschijnselen beginnen te vertonen. Door het gebruik maken van genetisch gemodificeerde parasieten die licht uitstralen zijn infecties sneller te detecteren, waardoor de kans dat een infectie zich onverwacht snel ontwikkelt en de geïnfecteerde dieren ziekteverschijnselen gaan vertonen verder is teruggebracht.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

02-03-2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee