Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20172664

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De ontwikkeling van geneesmiddelen tegen malaria inclusief slapende lever stadia
1.2	Looptijd van het project	1 december 2017—30 november 2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	malaria, geneesmiddelen, hypnozoieten, resusapen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☐ Fundamenteel onderzoek
- x Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- ☐ 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)

Malaria is één van de belangrijkste infectieziekten. Het grote aantal ziektegevallen veroorzaakt door malaria zorgt ervoor dat kinderen niet naar school kunnen en volwassenen niet goed kunnen deelnemen aan het arbeidsproces. Dit heeft een desastreuze invloed op de sociaal economische ontwikkeling van de getroffen landen waar malaria in grote mate voorkomt. De ziekte veroorzaakt wereldwijd tot 500.000 doden per jaar en vele miljoenen worden ziek. Malaria in mensen wordt veroorzaakt door 5 verschillende parasieten van de soort *Plasmodium*. Er bestaan nog geen goed werkende vaccins en de malaria parasieten worden in hoog tempo resistent tegen

geneesmiddelen; onderzoek dat leidt tot nieuwe vaccins en geneesmiddelen is dan ook noodzakelijk om de ziekte onder controle te houden en uiteindelijk uit te roeien. Buiten Afrika is *Plasmodium vivax* de meest belangrijke malaria parasiet die mensen besmet. *P. vivax* heeft een unieke eigenschap die het deelt met een aantal *Plasmodium* soorten die apen besmetten; deze vormt slapende parasieten (hypnozoieten) in de lever na een besmetting door malaria muggen, die jaren kunnen blijven zitten om dan ineens toch weer malaria te veroorzaken. Deze parasieten vormen een verborgen parasieten voorraad (lever infecties verlopen zonder dat je het merkt) en zijn daarom een bedreiging voor de uiteindelijke uitroeiing van malaria met medicijnen en vaccins. Er is maar 1 geneesmiddel op de markt dat hypnozoieten kan doden, maar dat middel heeft vele bijwerkingen en parasieten beginnen minder gevoelig te worden voor dit middel. Het onderzoek is erop gericht om nieuwe, veilige geneesmiddelen te ontwikkelen tegen hypnozoieten. Dit gebeurt door i) meer kennis op te doen over de biologie van de hypnozoiet en ii) grote hoeveelheden mogelijk nieuwe geneesmiddelen te testen op de hypnozoiet, en actieve middelen verder te testen op de werking. Positieve resultaten uit dit onderzoek zullen leiden tot het terugdringen van het aantal met *P. vivax*-besmette mensen, waardoor vivax malaria verder onder controle gebracht kan worden en uiteindelijk hopelijk uitgeroeid. Dit zal de gezondheidstoestand van mensen in India, Azië en midden- en zuid Amerika zeer ten goede komen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De verwachting is dat door het testen van heel veel chemische stoffen op hypnozoieten nieuwe middelen gevonden worden die hypnozoieten kunnen doden. Ook zal de nieuw opgedane kennis over de biologie van de hypnozoieten naar verwachting mogelijk zwakke plekken van de parasiet identificeren. Met die kennis kan dan gericht gezocht worden naar middelen die die zwakke plekken aanpakken. Zowel via grootschalig screenen, als via een gerichte aanpak van mogelijk zwakke plekken, zullen nieuwe stoffen ontdekt worden die verder getest en ontwikkeld kunnen worden tot nieuwe geneesmiddelen om met *P. vivax*-besmette mensen te genezen. Dit zijn de eerste stappen op weg naar controle en uiteindelijk uitroeiing van vivax malaria.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor de experimenten zullen in een periode van 5 jaar maximaal 248 resusapen nodig zijn, het aantal te gebruiken dieren is kleiner door de toepassing van hergebruik.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Handelingen kunnen stress veroorzaken. Dit wordt zoveel mogelijk beperkt door dieren te trainen voor eenvoudige handelingen. Voor complexere handelingen zullen dieren verdoofd worden om meer stress en pijn te voorkomen. Verder kunnen dieren mogelijk ziek worden door malaria besmetting.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief is maximaal matig, maar in de meeste gevallen mild (55% van de dieren).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Op het einde van elk experiment worden de dieren genezen van malaria en na controle kunnen ze dan deel blijven uitmaken van het dierbestand op het instituut en komen in aanmerking voor hergebruik. Dezelfde dieren kunnen meerdere van deze experimenten doorlopen, waardoor het aantal werkelijk in experiment gebruikte dieren lager zal uitvallen.

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.	Het gebruik van een *in vitro* test voor het screenen van chemische/biologische stoffen op activiteit tegen hypnozoieten vervangt het vroeger gebruikte *in vivo* model (*P. cynomolgi* in resusapen) voor screenen en dit heeft geleid tot een zeer grote reductie in het gebruik van proefdieren. Echter, omdat de bloedstadia van malaria parasieten die hypnozoieten vormen niet *in vitro* gekweekt kunnen worden, moeten om aan de benodigde parasieten voor de leverstadium kweken te komen, dieren besmet worden met de malaria parasiet. Verder moeten mogelijke geneesmiddelen die in de leverstadium kweek ontdekt worden eerst getest worden op werking *in vivo*, voordat verdere ontwikkeling plaats kan vinden en de geneesmiddelen op mensen getest kunnen worden. Door het nauwe gastheer bereik van parasieten die hypnozoieten vormen-deze besmetten alleen mensen en apen- is het gebruik van apen in de keten van geneesmiddelen ontwikkeling onvermijdelijk.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal dieren dat gebruikt wordt in het screeningsproces van mogelijke geneesmiddelen en voor de ontdekking en validering van mogelijke processen in de hypnozoiet die gevoelig zijn voor geneesmiddelen, is gebaseerd op een zo hoog mogelijke doorloop snelheid. Het is uiteindelijk de bedoeling om wereldwijd miljoenen chemische stoffen te testen op activiteit, omdat de verwachting (en ervaring tot nu toe) is dat er maar weinig stoffen zullen zijn die de hypnozoiet echt kunnen doden en ook tot geneesmiddel voor mensen ontwikkeld kunnen worden. Alle experimenten zijn zo gepland dat de resultaten uit 1 experiment meegenomen kunnen worden in een vervolg experiment. Voor het *in vivo* testen van de werking van mogelijke geneesmiddelen wordt gebruik gemaakt van statistische analyses om tot de optimale groepsgrootte te komen. Waar mogelijk worden parasiet donor apen gecombineerd gebruikt voor verschillende experimenten, bijv. een donor aap voor *in vitro* screenen en voor een *in vivo* studie.
4.3	**Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar	Het onderzoek gebeurt in apen, omdat alleen enkele mensen- en apen malaria's hypnozoieten vormen. Door de opgedane ervaring met het

waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	diermodel zijn de protocollen verfijnd om het ongerief zo klein mogelijk te maken. Het ongerief wordt zoveel mogelijk beperkt door dieren te trainen voor eenvoudige handelingen, wat de stress aanzienlijk vermindert. Ook wordt het volgen van de parasitemie in het bloed tot een minimum beperkt, omdat bij benadering bekend is wanneer parasieten in het bloed verwacht kunnen worden. De klinische malaria verschijnselen in apen die besmet zijn zeer gering, omdat de dieren al vroegtijdig genezen worden en de gezondheidstoestand van de dieren nauwkeurig geobserveerd wordt. De opgedane biologische kennis zal aangeven wat mogelijk zwakke plekken zijn in de hypnozoiet, die aangepakt kunnen worden met nieuwe geneesmiddelen.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Grotere bloedafnames, infecties en geneesmiddel doseringen via een maagsonde worden uitgevoerd onder verdoving. Het gebruik van getrainde dieren die vrijwillig meewerken aan bepaalde procedures (verdoving, geneesmiddel toediening, afnemen van een druppel bloed) vermindert de stress. Tijdens de infectie worden de dieren geobserveerd. Als ziekteverschijnselen optreden worden de dieren onmiddellijk genezen van malaria.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	30 oktober 2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee