Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20172884

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Ontwikkeling van antivirale middelen tegen dengue virusinfecties
1.2	Looptijd van het project	1 december 2017 – 1 december 2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Antivirale middelen, dengue virus, effectiviteit, apen

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)

Dengue is een door muggen overgedragen virusinfectie die gepaard gaat met ernstige griepachtige verschijnselen, en is in een deel van de patiënten levensbedreigend. Meer dan 2,5 miljard mensen lopen het risico op dengue. Jaarlijks zijn er 390 miljoen dengue-infecties wereldwijd, waarvan 100 miljoen resulteren in ziekteverschijnselen. Per jaar resulteert dit in een half miljoen ziekenhuisopnames en 25 duizend sterfgevallen.

Antivirale middelen tegen dengue zijn nog niet beschikbaar. Het doel van dit project is om antivirale middelen te testen die kunnen worden gebruikt om dengue virusinfecties te voorkomen (profylactisch gebruik), of te genezen (therapeutisch gebruik).

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het uiteindelijke doel van dit project is de ontwikkeling van antivirale middelen tegen het dengue virus. Bij profylactisch gebruik kunnen deze bescherming bieden tegen dengue virusinfecties die worden opgelopen tijdens (kortdurende) bezoeken aan dengue-gebieden. Therapeutisch gebruik van deze middelen zal het mogelijk maken om dengue virusinfecties te genezen, of om ernstige ziekteverschijnselen of overlijden te voorkomen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	316 resusapen
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren ondervinden licht ongerief door de biotechnische handelingen, zoals verdovingen, bloedafnames, en het toedienen van antivirale middelen. Tijdens de infectie studies worden de dieren dagelijks verdoofd en dit veroorzaakt matig ongerief. Na de virusinfectie kunnen de dieren ziek worden. Dit zal gedurende korte tijd licht tot matig ongerief veroorzaken.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De maximale welzijnsaantasting zal matig zijn.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Maximaal 298 dieren zullen worden geuthanaseerd na virusinfectie. De overige dieren deel kunnen blijven uitmaken van de experimentele kolonie op het instituut.

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.	Voor dit preklinisch onderzoek zijn makaken het meest geschikt vanwege de grote gelijkenis van hun immuunsysteem, metabolisme, en fysiologie met dat van de mens, en vanwege het feit dat makaken, in tegenstelling tot muizen, een dengue infectie doormaken die het meest overeenkomt met die in de mens. Dit maakt een optimale vertaling van bevindingen naar de mens mogelijk.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Antivirale middelen worden pas getest in makaken na uitvoerige testen in het celkweken en in muizen. Alleen de meest veelbelovende middelen zullen in apen worden getest op werkzaamheid tegen dengue. Per experiment wordt, in overleg met statistici, bepaald wat de optimale groepsgrootte is in de studies, zodat de onderzoeksvraag kan worden beantwoord met een minimaal aantal proefdieren. In de farmacokinetiek studies zullen meerdere doseringen worden getest in hetzelfde dier waardoor het totale aantal dieren in deze studies zo beperkt mogelijk zal zijn.
4.3	**Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen	Er is gekozen voor makaken omdat deze dieren wat betreft hun lichaamsbouw, metabolisme van medicijnen en afweersysteem het meest op de mens lijken. Ook is een dengue infectie in makaken vergelijkbare met de infectie in de mens. Omdat makaken ook een natuurlijke gastheer

diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	zijn voor het denguevirus, kunnen zij op vergelijkbare wijze worden geïnfecteerd en is het verloop van de infectie vergelijkbaar met die in de mens. In apen is de kans daarom het grootst dat eventuele onverwachte nadelige effecten alsnog opgespoord kunnen worden, en kan een goede voorspelling gedaan kan worden wat betreft werkzaamheid bij de mens.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren worden getraind om zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan de handelingen. Alle handelingen worden uitgevoerd onder verdoving, en indien nodig wordt pijnstilling gegeven. Dengue infecties in makaken verlopen in het algemeen mild. Als een dier ziek wordt zal dit direct aan een dierenarts worden gemeld. Indien nodig zal een passende behandeling worden gestart. Bij ernstige ziekte wordt een dier direct uit studie genomen en zal het op humane wijze worden gedood om verder ongerief te voorkomen. Om de dieren zo veel mogelijk natuurlijk gedrag te laten vertonen is een uitgebreid programma voor diertraining en kooiverrijking opgezet.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	3 november 2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee