



Niet-technische samenvatting 20199106

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Ontwikkeling en validatie van een muis model voor het bestuderen van de pathogenese en behandeling van orthohantavirussen |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Orthohantavirus, xenograft, gehumaniseerde muis |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project. | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek |
| | <input 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) | Muizen en ratten kunnen orthohantavirussen bij zich dragen. Ze worden er zelf niet ziek van, maar ze kunnen soortgenoten en ook mensen besmetten via hun urine, ontlasting en speeksel. Infecties met orthohantavirussen kan bij mensen tot ziekte leiden. Afhankelijk van het type virus, kan het in 40% van de gevallen dodelijk zijn. De orthohantavirus types die in Europa voorkomen veroorzaken griepachtige klachten en nier- of leverklachten. De orthohantavirus types die in Noord en Zuid Amerika voorkomen, veroorzaken ernstige longklachten. De ernst van deze klachten kan dus per virus type verschillen, maar de long is |
|---|---|

altijd het eerste orgaan dat geïnfecteerd wordt vanwege inademen van virus deeltjes. Het is op dit moment niet mogelijk om infectie met verschillende orthohantavirus types met elkaar te vergelijken in hetzelfde diermodel, omdat er niet één diersoort is die geïnfecteerd kan worden met alle verschillende orthohantavirussen. Dit is echter nodig om te begrijpen hoe deze virussen hun gastheer infecteren, zich verspreiden door het lichaam, en waarom verschillende orthohantavirus types verschillen in schade en ziekte veroorzaken. Het algemene doel van dit project is om een nieuw diermodel te ontwikkelen om de verschillende virussen te kunnen bestuderen en vergelijken in eenzelfde model, daarnaast willen we aantonen dat dit model te gebruiken is om de effectiviteit van mogelijke behandelingen te bepalen.

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

Dit project zal leiden tot een nieuw dier model waarmee de infecties van verschillende medisch relevante orthohantavirussen in een menselijke long een levend dier bestudeert kunnen worden. Zo'n model is cruciaal voor het tegelijkertijd evalueren van de effectiviteit van nieuwe vaccins en therapieën tegen 1 of meerdere orthohantavirussen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit project worden maximaal 1.655 muizen gebruikt. Dit is op basis van de verwachting dat maximaal 5 verschillende orthohantavirussen getest zullen worden in de periode van 5 jaar.

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

Omdat orthohantavirussen in hun knaagdiergastheer geen ziekte veroorzaken, wordt verwacht dat de negatieve gevolgen beperkt zijn tot effecten van het inbrengen van menselijk long weefsel door middel van een operatie. *Deze effecten kunnen onder andere bestaan uit afstoot verschijnselen in een klein percentage dieren (~3%) die zowel humaan weefsel als humane afweercellen gekregen hebben.* Naast de gevolgen van de operatie en infectie zal het welzijn van de dieren beïnvloed worden door stress, het (herhaaldelijk) bijkomen uit de anesthesie, de (virus)toedieningen en de afname van bloed en weefsel monsters. Strikte toepassing van humane eindpunt criteria zal voorkomen dat de dieren ernstig ongerief ondervinden.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De verwachte ernst zal matig zijn doordat de dieren geopereerd zullen worden voor het implanteren van humane long weefsels en het humaniseren van het immuunsysteem. De effecten van infectie zullen matig zijn doordat humane eindpunten gebruikt zullen worden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te verkrijgen. Het

doden van de dieren aan het eind van het experiment is ook noodzakelijk vanwege biologische veiligheidsvoorschriften (werk met virussen).

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.

Er bestaan momenteel geen proefdiervrije alternatieven die de interacties tussen virus en de volledige gastheer en het ziekteverloop in relatie tot de aangedane weefsel en immuunrespons nabootsten. Dieren zijn bijzonder geschikt om de infectie, ziekte, en afweerrespons die worden veroorzaakt door virussen bij de mens na te bootsen.

4.2 **Vermindering**

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

Voor ieder studieplan wordt de benodigde groepsgrootte statistisch vastgesteld en voorgelegd aan de IvD. Experimenten worden in samenhang met elkaar uitgevoerd waarbij onnodig gebruik van proefdieren kan worden voorkomen. Door meerdere stukjes menselijk long weefsel te implanteren in dezelfde muis, kunnen we het aantal dieren verminderen terwijl we toch voldoende samples kunnen testen om te compenseren voor eventuele variatie tussen samples.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Er is momenteel geen klein diermodel om infectie met meerdere verschillende orthohantavirussen in vivo te bestuderen. Het gebruik van muizen met een ernstig verzwakt immuun systeem is noodzakelijk om een menselijk long weefsel en menselijk immuun systeem te kunnen implanteren zonder afstotingsverschijnselen te krijgen.

Door het implanteren van meerder stukjes menselijk long weefsel in dezelfde muis, en door muizen met eenzelfde genetische achtergrond te gebruiken, kunnen we de variatie door effecten van de gastheer minimaliseren.

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel, die veel ervaring hebben met het verzorgen en hanteren van muizen. Bij huisvesting wordt zo veel mogelijk kooiverrijking toegepast om de leefomgeving aantrekkelijk te maken voor de dieren. Alle handelingen en de uiteindelijke euthanasie vinden plaats onder narcose om het ongerief voor de dieren zo veel mogelijk te beperken. Verder wordt het verloop van de infectie van de dieren nauwgezet gevolgd, zodat de dieren bij ernstige ziekteverschijnselen

op basis van humane eindpunt criteria vroegtijdig geëthanaseerd kunnen worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 21-04-2020

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Geen