

NON-TECHNICAL PROJECT SUMMARY

Country	NL
Language	nl
EU submission	Yes [1]
Title of the project	Onderzoek naar de beschermende werking van nieuwe griepvaccins.
NTS identifier	
NTS national identifier	
Duration of the project	60 (in months)
Keywords	
Keyword 1	Influenza
Keyword 2	Vaccin
Keyword 3	Effectiviteit
Keyword 4	Infectie
Keyword 5	Non-humane primaten

Purpose(s) of the project

Translational and applied research: Human Infectious Disorders [PT22]

Objectives and predicted benefits of the project

Objectives of the project

Griep wordt veroorzaakt door het influenzavirus. Jaarlijks krijgen tussen 2,5 en 10% van de mensen de griep. Meestal volgt na infectie een spoedig herstel, maar met name bij jonge kinderen, ouderen of bij mensen met longproblemen kan de infectie ernstig verlopen. Naar schatting overlijden jaarlijks tussen de 250.000 en 500.000 mensen wereldwijd aan de griep. Daarom krijgen kwetsbare groepen mensen, waaronder ouderen, jaarlijks een vaccin; de griepvaccinatie. Het probleem bij de griep is dat het virus dat de griep veroorzaakt constant verandert. Doordat het maken van een nieuw vaccin minimaal een half jaar duurt kan het gebeuren dat het griepvirus in de tussentijd veranderd is en het vaccin niet goed meer beschermt. Bovendien kunnen ook heel nieuwe varianten ontstaan door overdracht van griepvirussen tussen vogels, varkens en de mens. Omdat mensen nog niet eerder met dergelijke nieuwe virussen in aanraking zijn gekomen hebben ze er geen afweer tegen en verspreidt het virus zich wereldwijd en veroorzaakt een zogenaamde pandemie. Tijdens een pandemie kunnen miljoenen mensen overlijden, zoals bijvoorbeeld tijdens de Spaanse griep in 1918-1919. De huidige griepvaccins geven geen bescherming tegen dergelijke nieuwe varianten en ook niet tegen vogelgriep. Het is daarom nodig om zowel betere vaccins te maken die tegen vele griepvarianten, nieuwe griepvirussen en vogelgriep beschermen en om betere methodes te ontwikkelen voor een snelle productie van het vaccin. Omdat hiervoor geheel nieuwe methodes nodig zijn, waarvan nog niet goed voorspeld kan worden hoe goed ze zullen werken, is uitgebreid testen zowel in het laboratorium als in proefdieren noodzakelijk, voordat deze vaccins bij de mens getest kunnen worden. Het directe doel van dit project is om deze nieuwe griepvaccins in apen te testen om vast te stellen of ze geen onverwachte bijwerkingen geven, een goede afweerreactie tegen griep opwekken en of het vaccin bescherming biedt tegen griepinfectie.

Potential benefits likely to derive from this project

Het uiteindelijke doel van de experimenten die in dit project worden uitgevoerd is om een vaccin te verkrijgen dat kan beschermen tegen een groot aantal griepvarianten en indien mogelijk ook tegen vogelgriep. Een dergelijk vaccin kan veel levens redden bij een nieuwe pandemie en biedt een betere bescherming van kwetsbare groepen in de samenleving. Bovendien is de jaarlijkse griepvaccinatie dan niet meer nodig en kan volstaan worden met een griepvaccinatie eens in de 5 jaar.

Predicted Harms

In what procedures will the animals typically be used

Sedatie, bij iedere handeling (gedurende 15-60 minuten). Implanteren/verwijderen van implantaat voor meten temperatuur, chirurgisch 1x in 1 x uit (\pm 60 minuten). Vaccinatie (maximaal 6x, 10 minuten). Bloedafnames (maximaal 4x na iedere vaccinatie en 10x na elke virusinfectie, 10 minuten). Bronchoalveolaire

lavage (maximaal 3x na iedere vaccinatie en 5 x na elke virusinfectie, 30 minuten). CT scan (maximaal 5x na elke virusinfectie, 15min). Virusinfectie (maximaal 2x, 10 minuten). Bepaling virusload (neus, keel swabs maximaal 10x na infectie).

Expected impacts/adverse effects on the animals

De dieren zullen stress ondervinden ten gevolge van de biotechnische handelingen. Ook kunnen de dieren pijn ondervinden door de biotechnische handelingen. Deze handelingen worden echter onder verdoving uitgevoerd. Ook kunnen de dieren ziek worden door de experimentele infectie met het griepvirus. Het nadelig gevolg van de biotechnische handelingen duurt over het algemeen 1 dag, met uitzondering van de chirurgische ingreep, waarvan het effect maximaal 1 week kan duren.

Expected Harms

Expected Harms species	Estimated numbers per severity			
	Non-recovery	mild	moderate	severe
Cynomolgus monkey (<i>Macaca fascicularis</i>) [A20]			90	
Rhesus monkey (<i>Macaca mulatta</i>) [A21]			24	

Fate of animals kept alive

Fate of animals kept alive species	Estimated numbers of animals to be reused, to be returned to habitat/husbandry system or to be rehomed		
	reused	returned	rehomed
Cynomolgus monkey (<i>Macaca fascicularis</i>) [A20]	50		
Rhesus monkey (<i>Macaca mulatta</i>) [A21]	12		

Reasons for the planned fate of the animals after the procedure

Na afloop van het experiment zullen de dieren over het algemeen hersteld zijn van de infectie en kunnen dan deel blijven uitmaken van de experimentele dieren op het instituut en worden hergebruikt voor niet griep-gerelateerde studies. Echter, als moet worden nagegaan of het vaccin eventueel schadelijke effecten op het lichaam kan hebben of indien de dieren ten gevolge van de griepinfectie blijvende schade aan de longen krijgen, dan zullen ze op een humane wijze worden gedood.

Application of the Three Rs

1. Replacement

Het is nog niet mogelijk om de beschermende werking van vaccins zonder gebruik van proefdieren te bepalen. Het afweersysteem is dermate ingewikkeld dat dit nog niet in het laboratorium kan worden nagebootst. Ook de beschermende werking van het vaccin tegen virusinfectie is complex en wordt bepaald door hoe de diverse componenten van het afweersysteem op lokaal niveau in de long de juiste type cellen kunnen beschermen tegen infectie en het individu kunnen beschermen tegen griepverschijnselen.

2. Reduction

Voordat een griepvaccin in apen wordt getest is het al uitgebreid getest in het laboratorium en in andere diersoorten, bijvoorbeeld in muizen. Uit dit eerdere onderzoek moet zijn gebleken dat het vaccin veilig is en dat het vaccin voldoende werkzaam is om in een afweerreactie op te roepen na injectie. Hierna worden alleen de meest belovende vaccinkandidaten in apen getest. Het aantal benodigde dieren wordt per experiment bepaald aan de hand van statische analyses. Dit aantal zal afhangen van de eigenschappen van het vaccin en van het te gebruiken testvirus. Waar mogelijk zullen meerdere vaccins tegelijk getest worden, waardoor maar één controlegroep nodig is. Het aantal dieren in de controlegroep zal zoveel mogelijk worden beperkt door gegevens te gebruiken van dieren die reeds eerder geïnfecteerd zijn bij het opzetten van de virusinfectie modellen.

3. Refinement

Alle handelingen worden uitgevoerd onder verdoving. Waar nodig wordt bovendien pijnstilling gegeven. De dieren worden getraind om zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan de verdoving. Tijdens de studie worden de dieren dagelijks geobserveerd en tijdens de griepinfectie tweemaal daags. De ziekteverschijnselen worden genoteerd op een scorelijst. Wanneer ernstige ziekteverschijnselen optreden of wanneer een

bepaalde score overschreden wordt, worden de dieren direct op een humane wijze gedood om verder ongerief te voorkomen.

Explain the choice of species and the related life stages

Onderzoek naar de werkzaamheid van griepvaccins kan in diverse dieren worden uitgevoerd. Alleen in de laatste fase van de vaccinontwikkeling is testen in apen nodig, omdat deze dieren wat betreft de anatomie van de luchtwegen, het afweersysteem en vatbaarheid voor influenza het meest op de mens lijken. Andere proefdieren, zoals muizen zijn in deze fase van het onderzoek niet geschikt omdat humane griepvirussen in muizen vaak niet een goede infectie geven en zowel muizen als fretten wat betreft hun afweersysteem op diverse punten afwijken van de mens. Daarom is in apen de kans het grootst dat eventuele onverwachte nadelige effecten alsnog opgespoord kunnen worden en een goede voorspelling gedaan kan worden wat betreft werkzaamheid bij de mens. Dit geldt met name voor de nieuwe methodes voor het maken van een griepvaccin die hier getest worden, aangezien die nog nooit bij de mens getest zijn en het dus niet voldoende duidelijk is of ze veilig en werkzaam zijn.

Project selected for Retrospective Assessment

Project selected for RA

yes [1]

Deadline for RA

Reasons for retrospective assessment

Contains severe procedures

Use non-human primates

Yes [1]

Other reason

Explanation of the other reason for retrospective assessment

Additional fields

National field 1

National field 2

National field 3

National field 4

National field 5

Project start date

Project end date

Project approval date

ICD code 1

ICD code 2

ICD code 3

Link to previous NTS version

Outside the EC system