

### Format Niet technische samenvatting

Let op: bij gebruik van dit word-format dient uiteindelijk alsnog het Excel-format te worden ingevuld voordat uw aanvraag vergund kan worden (zie Procesbeschrijving word-document NTS)

#### Tab NTS

Country	NL
Language	nl
EU submission	<input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no
Title of the project	Onderzoek naar de beschermende werking van vaccins tegen Respiratoir Syncytieel Virus in apen
NTS identifier	
NTS national identifier	
Duration of the project	60 (in months)
Keywords	
Keyword 1	Respiratory syncytial virus
Keyword 2	vaccine
Keyword 3	Vaccine-efficacy
Keyword 4	Non-human primates
Keyword 5	

#### Purpose(s) of the project

##### Objectives of the project

Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) is een van de belangrijkste veroorzakers van luchtweginfecties en veroorzaakt wereldwijd tot 200.000 sterftegevallen in kinderen onder de 5 jaar. Het komt in Nederland vooral in de winter frequent voor en bijna alle kinderen onder de twee jaar raken geïnfecteerd met het virus. Jaarlijks worden er in Nederland 2000 RSV-geïnfecteerde kinderen in het ziekenhuis opgenomen waarvan uiteindelijk 10% op de intensive care terecht komt. Voor ouderen in verzorgings- en verpleeghuizen is een RSV-infectie wereldwijd de tweede meest voorkomende veroorzaker van uitbraken van infectieziekten. In Nederland wordt geschat dat in sommige seizoenen zelfs meer oudere mensen aan RSV overlijden dan aan griep (influenza) (Bron RIVM). Op dit moment is er geen RSV-vaccin beschikbaar en het is daarom nodig om vaccins te maken die risicogroepen kunnen beschermen tegen RSV-infecties. 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 doel van dit project is om deze nieuwe RSV-vaccins in apen te testen om vast te stellen of ze geen onverwachte bijwerkingen geven, een goede afweerreactie opwekken en of het vaccin bescherming biedt tegen RSV-infectie. In sommige gevallen kan het nodig zijn een ander virus (dan het standaard makaak-aangepaste RS virus) of een andere infectieroute (dan standaard) te gebruiken om de effectiviteit van een vaccin te bepalen, hiervoor wordt dan eerst een experiment uitgevoerd om de dosis vast te stellen waarbij alle dieren geïnfecteerd raken.

##### 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 langdurige bescherming tegen RSV-infectie geeft. Een dergelijk vaccin kan veel levens redden en biedt kwetsbare groepen in de samenleving betere bescherming.

#### Predicted harms

In what procedures will the animals typically be used

Sedatie, bij iedere handeling (gedurende 15-60 minuten, maximaal 24x)  
Implantatie / verwijderen recorder, chirurgisch 1x in 1 x uit ( $\pm$  60 minuten)  
Vaccinatie (tot 4x, 30 minuten)  
Bloedafnames (tot 4x na iedere vaccinatie, 30 minuten, maximaal 16 x)  
Bronchoalveolaire lavage (tot 4x na iedere vaccinatie, 60 minuten, maximaal 16x)  
Virus infectie (maximaal 2x, 30 minuten)  
Bepaling virus load (neus, keel en kleine BAL tot 6x na infectie, 60 minuten, maximaal 12x)  
CT-scan (tot 4x na infectie, 30 minuten, maximaal 8x)

Expected impacts/adverse effects on the animals

Ongerief als gevolg van implantatie / verwijderen recorder  
Ongerief als gevolg van bloedafnames  
Ongerief als gevolg van bronchoalveolaire lavages  
Ongerief als gevolg van virusinfectie  
Ongerief als gevolg van CT-scans  
Ongerief als gevolg van bepaling virus load (kleine BAL, neus / keel swabs)  
Stress als gevolg van sedatie en herstel daarvan  
Verminderde eetlust na (herhaalde) sedaties

Reasons for the planned fate of the animals after the procedure

Het merendeel van de dieren kan worden hergebruikt, in sommige gevallen kan het echter nodig zijn om pathologie en of aanwezigheid van specifieke immuuncellen in de luchtwegen aan te tonen. In die gevallen zullen de dieren op humane wijze gedood worden (maximaal 20 dieren per soort). In andere gevallen kan het zo zijn dat de wet en regelgeving voor genetisch-gemodificeerde organismen (b.v. non replicerende humane Adenovirussen als vaccinvector) hergebruik van dieren belemmert, ook in die gevallen zullen de dieren geëuthanaseerd worden (maximaal 20 dieren).

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 volledig in het laboratorium kan worden nagebootst. Ook de beschermende werking van het vaccin tegen virusinfectie is complex en wordt bepaald door hoe de diverse onderdelen van het afweersysteem op lokaal niveau in de long de juiste type cellen kunnen mobiliseren en activeren en het individu kunnen beschermen tegen infectie met het RS-virus of beschermen tegen ziekteverschijnselen.

2. Reduction

Voordat een RSV-vaccin in apen wordt getest, is het al uitgebreid getest in het laboratorium en in andere diersoorten, bijvoorbeeld in katoenratten. Uit dit eerdere onderzoek moet zijn gebleken dat het vaccin veilig is en dat het vaccin voldoende werkzaam is om een afweerreactie op te roepen na toediening. Hierna worden alleen de beste vaccins in apen getest. Het aantal benodigde dieren wordt per experiment bepaald aan de hand van statistische analyses. Dit aantal zal afhangen van de eigenschappen van het vaccin en van de te gebruiken controlegroep. 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 virusinfectiemodellen.

### 3. Refinement

Onderzoek naar de werkzaamheid van RSV-vaccins kan in diverse diersoorten 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 RSV het meest op de mens lijken. De gelijkenis van immuunsysteem maakt dat de afweerreactie tot in detail kan worden onderzocht. Andere proefdieren, zoals katoenratten of fretten zijn in deze fase van het onderzoek niet geschikt, omdat deze wat betreft hun afweersysteem op diverse punten afwijken van de mens.

#### Explain the choice of species and the related life stages

Zowel resus als java-makaken (juveniel en volwassen) kunnen met RS virus geïnfecteerd worden, waarbij leeftijd geen rol speelt bij de gevoeligheid voor infectie. Bij volwassen dieren kunnen grotere hoeveelheden bloed worden verzameld dan bij juveniele dieren, daarom zullen volwassen resus of java makaken gebruikt worden.

#### Voor een beoordeling achteraf geselecteerd project

Project geselecteerd voor BA?	No (0)
Termijn voor BA	
Reden voor beoordeling achteraf	Bevat ernstige procedures Maakt gebruik van niet menselijke primaten Andere reden

#### Tab Purpose of the project

Doel(en) van het project

Translational and applied research: Human Infectious Disorders [PT22]

#### Tab Expected harms

*What species and numbers of animals are expected to be used? What are the expected severities and the numbers of animals in each severity category (per species)?*

Estimated numbers per severity				
<i>Please fill in all categories for selected species with whole numbers (0 or higher)!</i>				
Species	Non-recovery	Mild	Moderate	Severe
Rhesus monkey (Macaca mulatta) [A21]			66	
Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) [A20]			40	
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				

#### Tab Fate of animals kept alive

*What will happen to the animals kept alive at the end of the procedure?*

Estimated numbers per severity			
<i>Please fill in all categories for selected species with whole numbers (0 or higher)!</i>			
Species	Reused	Returned	Rehomed
Rhesus monkey (Macaca mulatta) [A21]	54		

