

## 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Overdracht van Rift Valley fever virus door de mug
1.2	Looptijd van het project	2-7-2018 - 29-6-2023
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Virus, mug-overdraagbaar, model, schaap, vaccin

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

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

Het Rift Valley fever virus (RVFV) is een virus dat wordt overgedragen door steekmuggen. Het virus komt momenteel alleen voor op het Afrikaanse continent en het Arabisch Schiereiland, maar muggen die het virus kunnen overbrengen komen over de hele wereld voor. Het is dan ook aannemelijk dat het virus, net als het West Nijl virus en het Zika virus eerder deden, zich in de toekomst zal verspreiden. Landbouwhuisdieren, met name schapen, zijn zeer vatbaar voor het virus. Infectie van pasgeboren lammeren resulteert in sterfte en infectie van drachtige oaien in abortus. Hoewel runderen en geiten minder vatbaar zijn, treedt sterfte en abortus ook op in kuddes van deze dieren. Naast landbouwhuisdieren kunnen ook mensen geïnfecteerd raken, ofwel door een beet van een besmette mug, ofwel via contact met dierlijke producten, met name tijdens de slacht. Infectie van de mens resulteert in de meeste gevallen in griepachtige symptomen, maar een klein percentage (~1%) van geïnfecteerde mensen ontwikkelt ernstige complicaties die fataal kunnen zijn. Gezien het ziektemakend vermogen en het verspreidingsrisico wordt RVFV gezien als één van de grootste bedreigingen voor de dier- en volksgezondheid van dit moment en het virus is dan ook toegevoegd aan een lijst van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) waarop 10 virussen worden geprioriteerd mbt het risico op toekomstige epidemieën. Momenteel zijn er verschillende vaccins in ontwikkeling. Deze vaccins worden getest door dieren te gevaccineren en vervolgens te infecteren met het virus. Om dieren te infecteren wordt een hoge dosis van het virus in de bloedbaan gespoten. Dit wordt verondersteld een muggenbeet zo goed mogelijk na te bootsen, aangezien een mug, in elk geval deels, het virus in de bloedbaan injecteert. Recent onderzoek aan verschillende mug-overdraagbare ziekten, heeft echter aangetoond dat injectie van het virus via een muggenbeet een ernstiger ziektebeeld kan veroorzaken. Tevens kan een muggenbeet resulteren in een meer efficiënte virusvermeerdering in het bloed dan resulteert na injectie van het virus via de naald. Ook dit is een belangrijk punt, aangezien de hoeveelheid van het virus in het bloed van een ziek dier bepaalt hoe efficiënt het virus van het dier naar de mug wordt overgedragen. Het is dus zeer belangrijk te onderzoeken wat de invloed is van de muggenbeet op de virusvermeerdering en de ziekteontwikkeling. Het huidige project beoogt dit te onderzoeken en tevens zal met dit onderzoek een model beschikbaar komen waarin nieuwe vaccins kunnen worden getest.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Na het project is meer kennis beschikbaar over de invloed van de muggenbeet op de virusvermeerdering en ziekteontwikkeling in het schaap en zal een nieuw diermodel beschikbaar zijn dat gebruikt kan worden voor het testen van vaccins. Dit zal bijdragen aan het snel beschikbaar krijgen van een vaccin dat in Europa gebruikt kan worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	<p>In totaal (over de gehele periode van 5 jaren):</p> <p>5 runderen voor verkrijgen bloed  10 geiten voor verkrijgen bloed  10 schapen voor verkrijgen bloed  4 schapen voor pilotexperimenten  <u>128 schapen voor ontwikkeling model</u>  157 dieren totaal</p>
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>De runderen/schapen of geiten waarvan bloed wordt afgenomen zullen nauwelijks ongerief ondervinden. Deze dieren zullen niet worden gedood binnen dit project.</p> <p>De lammeren die gebruikt worden voor de pilot experimenten (testen van voeden verschillende muggensoorten) zullen mild ongerief ondervinden van de muggenvoeding.</p> <p>De lammeren die met RVFV geïnfecteerd worden, ofwel via de naald ofwel via de mug, zullen ongerief ondervinden als gevolg van de infectie. Het ongerief zal tot matig beperkt blijven in 60-80% van de geïnfecteerde dieren en herstellen na ongeveer een week. De overige dieren zullen worden geëuthanaseerd als een humaan eindpunt wordt bereikt, zodat ernstig ongerief wordt voorkomen. Deze dieren zullen naast ongerief als gevolg van de RVFV infectie, licht ongerief ervaren als gevolg van de uit te voeren handelingen; temperaturen, infecteren met virus, meerdere malen prikken van een buisje bloed en het voeden van muggen.</p>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Runderen (n=5): Mild (verzamelen bloed)  Schapen (n=10): Mild (verzamelen bloed)  Geiten (n=10): Mild (verzamelen bloed)  Schapen (n=4): Mild (pilot testen muggenvoeding)  Schapen (n=128): Matig (infectie RVFV)</p>

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De runderen, schapen en geiten die worden gebruikt voor het verkrijgen van bloed blijven leven. De overige dieren worden aan het einde van de handelingen/proef geethanaseerd.
-----	---	---

## 4 Drie V's

4.1	<b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	De gevoeligheid van schapen voor een Rift infectie overgebracht door muggen kan niet getest worden zonder het gebruik van schapen.
4.2	<b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om het aantal dierstudies te verminderen wordt eerst in in vitro experimenten bepaald of de muggen vatbaar zijn voor het virus en word er vervolgens in kleine pilot experimentjes met één schaap gekeken of de muggen willen voeden op een schaap.
4.3	<b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Om stress tijdens het voeden van de muggen zoveel mogelijk te voorkomen worden de schapen, wanneer nodig geacht (afhankelijk van de reactie van de schapen) onder sedatie gebracht voor een korte periode.

4.4	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 tijdens de studie dagelijks onderzocht en de bevindingen worden systematisch met behulp van gezondheidsscores vastgelegd, zodat voortdurend een inschatting van ongerief kan worden gemaakt. Ernstig ongerief wordt voorkomen door de dieren op humane wijze te euthanaseren wanneer tekenen van toekomstig ernstig ongerief zichtbaar worden.
-----	---	---

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 juli 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee