

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project Genetische studies van malariaparasieten voor nieuwe inzichten in de ziekte en het identificeren van aanknopingspunten voor nieuwe bestrijdingsstrategieën.

1.2 Looptijd van het project 1-4-2016 - 31-3-2021

1.3 Trefwoorden (maximaal 5) malaria, parasiet, biologie, genetica

## 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)	Elke minuut sterft een kind aan de gevolgen van een malaria-infectie. Een efficiënt vaccin is er niet en resistentie tegen beschikbare medicijnen is wijdverbreid. Het doel van dit project is het genereren van fundamentele inzichten in de biologie van de parasiet en het verloop van de infectie door het DNA van de malariaparasiet te veranderen. Hierbij wordt extra aandacht besteed aan de identificatie van nieuwe aangrijpingspunten voor medicijnen en de verbetering van vaccins.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project beoogt nieuwe fundamentele inzichten voort te brengen in de biologie en levensloop van malariaparasieten alsmede de interacties met het immuunsysteem en de cellen waarin zij leven. Deze inzichten zullen bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe methoden om malaria te bestrijden. Daarbij levert dit werk nieuw onderzoeksmateriaal op in de vorm van vele nieuwe malariaparasieten waarvan het DNA is veranderd en die in deze en vervolgstudies van ons en collega malariaonderzoekers gebruikt zullen worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen: 9.890 Ratten: 100
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De proefdieren worden ingezet om de malariaparasieten zich te laten vermenigvuldigen. De dieren ondervinden voornamelijk licht ongerief door injecties en het regelmatig afnemen van druppels bloed. Het merendeel van de dieren wordt gedood voordat de malaria-infectie hen ziek maakt. Wanneer de parasieten zich tegen het einde van een infectie onverwacht snel vermenigvuldigen, kunnen de dieren matig ongerief ervaren. Dit zal slechts incidenteel voorkomen en minder dan een dag duren. Tenslotte ondervindt een deel van de dieren licht ongerief van een narcose of het toedienen van antigenen voor de productie van antilichamen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Muizen: licht (99%), matig <1 dag (1%) Ratten: licht (99%), matig <1 dag (1%)

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren zullen worden gedood en het malariaparasiet-geïnfecteerde bloed en indien nodig eventuele organen verzameld voor verdere analyse.

## 4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden. Met knaagdiermalariaparasieten kunnen de volledige levenscyclus van de parasiet en de interacties met de gastheer worden bestudeerd. Dit is onmogelijk met celculturen. Deze parasieten groeien niet in celculturen waardoor knaagdierinfecties nodig blijven. Daarnaast is het DNA van knaagdiermalariaparasieten veel sneller en efficiënter te veranderen dan dat van mens-infecterende soorten. Het testen van een vaccin met levende parasieten in de mens komt pas in beeld als een goede kandidaat geïdentificeerd is vanuit deze preklinische studies. Bovendien verhinderen ethische overwegingen het doen van fundamenteel onderzoek naar de biologie van de parasiet in mensen.
- 4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Er zal steeds het minimum aantal dieren worden gebruikt dat nodig is voor een betrouwbare toetsing, gebaseerd op protocollen en ervaring. Indien mogelijk zullen delen van de studies gefaseerd ("go/no-go") of juist gecombineerd (reductie aantal controlegroepen) worden uitgevoerd als hierdoor het benodigde aantal dieren gereduceerd kan worden. Door toepassing van de nieuwste methoden voor het opzuiveren en analyseren van malariaparasieten met veranderd DNA zal met de kleinst mogelijke hoeveelheid proefdieren het beoogde resultaat bereikt kunnen worden.
- 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. Voor immunisaties voor het verkrijgen van antisera (met bijv. malariaparasieten of recombinante eiwitten) zal geen gebruik gemaakt worden van krachtige, ontstekingsreactie-stimulerende toevoegingen waardoor de reactie op injecties mild zult zijn. Door het gebruik maken van oplichtende parasieten zijn infecties sneller te ontdekken, waardoor de kans dat een infectie zich onverwacht snel ontwikkelt en de geïnfecteerde dieren ziekteverschijnselen gaan vertonen sterk is teruggebracht.

4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Binnen het onderzoeksteam is jarenlange ervaring en kennis met knaagdiermalaria-infecties. Het welzijn van de dieren wordt dagelijks gecontroleerd. Bij specifieke experimenten zal dit aan het einde van het experiment tweemaal per dag geschieden. Gedurende het eindstadium van een malaria-infectie wordt van de proefdieren dagelijks de hoeveelheid parasieten bepaald en ze worden gedood voordat dit aantal te hoog wordt en ze ziekteverschijnselen beginnen te vertonen.
-----	---	---

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	22-03-2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee