



Niet-technische samenvatting 20173645

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	10100
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Schistosomiasis, Bilharzia, Neglected Tropical Diseases, antistollingsmiddelen, afweerremmende middelen.

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	Wereldwijd lijden 200 miljoen mensen aan de tropische ziekte schistosomiasis, ook Bilharzia genoemd, die veroorzaakt wordt door parasitaire wormen. De volwassen <i>Schistosoma</i> wormen leven in de bloedvaten van de gastheer en kunnen daar 10 tot 15 jaar overleven. <i>Schistosoma</i> wormen hebben specifieke aanpassingen om de afweerreactie van de gastheer zodanig te beïnvloeden dat de wormen langdurig kunnen overleven. Daarnaast beïnvloeden <i>Schistosoma</i> wormen ook de bloedstolling van de gastheer, omdat rondom de volwassen wormen in de bloedvaten turbulentie ontstaat die bloedstolling induceert. Dit moet vroegtijdig gestopt worden om trombose te voorkomen. Schistosomen hebben een ingewikkelde levenscyclus met diverse
---	--

	levensstadia afwisselend in een specifieke tropische zoetwaterslak en in een zoogdier. Schistosomen kunnen niet in vitro, zonder gebruik van proefdieren, gekweekt worden. Dit project heeft tot doel het onderhouden van de levenscyclus van <i>Schistosoma mansoni</i>, een veel voorkomende <i>Schistosoma</i> soort, door middel van infectie van hamsters als gastheer voor deze parasiet. Deze productie resulteert in het beschikbaar zijn van verschillende levensstadia van deze parasiet en stelt ons in staat om fundamenteel en toegepast onderzoek te doen naar specifieke moleculen die betrokken zijn bij gastheer-parasiet interacties. Afgezien van het wetenschappelijke belang om meer te leren over gastheer-parasiet interacties, kan de verkregen kennis over schistosomen ook leiden tot nieuwe en betere behandeling van schistosomiasis en andere ziekten.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? Binnen dit project wordt materiaal verzameld van schistosomen ter identificatie van <i>Schistosoma</i>-specifieke eiwitten en lipiden die van belang zijn voor de overleving van de parasiet en die van therapeutische waarde voor de mens zijn. Dit is van wetenschappelijk en maatschappelijk belang. Het wetenschappelijke doel is de structuur en functie te achterhalen van unieke schistosomale factoren die de overleving van de parasiet mogelijk maken. Dit kan vervolgens (1) doelwitten voor nieuwe therapie tegen schistosomiasis opleveren en (2) tot therapeutische toepassingen leiden voor afweer- en bloedstollingsstoornissen bij de mens. 1) Voor behandeling van de ziekte schistosomiasis is maar één effectief geneesmiddel beschikbaar (praziquantel). Aangezien resistentie tegen praziquantel aan het ontstaan is, zijn nieuwe geneesmiddelen voor schistosomiasis dringend gewenst. De geïdentificeerde parasiet-specifieke eiwitten en lipiden die essentieel zijn voor de overleving van de parasiet, kunnen gebruikt worden voor onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor behandeling van schistosomiasis. Parasiet-specifieke eiwitten en lipiden die bloedstolling en/of afweerreacties van de gastheer beïnvloeden, kunnen gebruikt worden voor de ontwikkeling van nieuwe anti-trombotische geneesmiddelen ('bloedverdunners') en geneesmiddelen tegen allergische-, auto-immuun of afstotingsreacties bij orgaantransplantaties.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? Tijdens de 5-jarige looptijd van dit project zullen maximaal 375 hamsters gebruikt worden voor de isolatie van parasietenmateriaal.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? Deze infecties met <i>Schistosoma</i> parasieten verlopen zonder symptomen en de hamsters worden onder narcose geëuthanaseerd voordat het ziektebeeld schistosomiasis ontstaat. Zeer incidenteel kan de besmetting met <i>Schistosoma</i> wormen tot lichte diarree leiden in de laatste dagen van de proef. In dat geval zullen de hamsters direct onder narcose geëuthanaseerd worden (dit is de afgelopen 5 jaar niet voorgekomen).
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? De verwachte ernst van het ongerief is voor alle dieren licht. Aan het begin van de proef staan de hamsters een uur met hun pootjes in een dun laagje (1 cm) water geplaatst. In dat water zitten parasieten die ongemerkt door de huid naar binnen kunnen gaan. Na zeven weken worden de hamsters onder narcose geëuthanaseerd en wordt het parasietenmateriaal geïsoleerd.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Euthanasie: aan het eind van de dierproef worden alle dieren op humane wijze gedood, teneinde bloed en weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen.

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.

Schistosomen kunnen niet *in vitro*, zonder gebruik van proefdieren, gekweekt worden. Zonder gebruik van proefdieren zijn er geen parasieten om parasiet-specifieke eiwitten en lipiden uit te isoleren, en de wormen kunnen niet uit de geïnfecteerde zoogdieren verkregen worden zonder deze te doden. Geïnfecteerde proefdieren zijn essentieel om materiaal te verkrijgen voor onderzoek aan deze infectieziekte.

4.2 **Vermindering**

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

Hamsters kunnen met meer *Schistosoma* parasieten besmet worden dan muizen waardoor minder proefdieren nodig zijn om dezelfde hoeveelheid parasietenmateriaal te verkrijgen. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (vrij van specifieke ziekteverwekkers) wordt het benodigde aantal dieren beperkt. Studies worden in samenhang met elkaar uitgevoerd, waarbij onnodig gebruik van dieren wordt voorkomen.

De afgelopen jaren hebben wij, nadat we parasiet-specifieke moleculen geïdentificeerd hadden, veel energie gestoken in het recombinant en via biochemische syntheses produceren van een aantal van die moleculen. Op die wijze konden we extra onderzoeksmateriaal verkrijgen waardoor het aantal te gebruiken proefdieren verminderd kon worden. Ook in de komende jaren zullen we weer veel energie steken in het *in vitro* produceren van deze moleculen, wat waarschijnlijk een verdere reductie van het aantal benodigde dieren tot gevolg zal hebben.

Als er in de vakantieperioden (bv in de zomer) minder experimenten worden verricht dan kan het aantal weken tussen besmetting van hamsters iets opgerekt worden, zodat proefdiergebruik navenant verminderd kan worden.

4.3 **Verfijning**

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

Hamsters zijn naast muizen, konijnen en apen de enige gastheren voor *Schistosoma mansoni*. Hamsters zijn het gekozen diermodel omdat zij vergeleken met muizen per proefdier een veelvoud aan parasieten opleveren, waardoor zo min mogelijk proefdieren nodig zijn. Verder hebben hamsters in vergelijking met muizen en konijnen minder last van een infectie met schistosomen. De infectiegraad is afgestemd op hamsters met een gestandaardiseerd gewicht, zodat het ongerief zo laag mogelijk is.

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

Infecties met schistosomen worden beëindigd voordat de ziekte symptomen veroorzaakt. Euthanasie vindt plaats onder adequate narcose om het ongerief zo veel mogelijk te beperken. De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig en ervaren personeel, en door het toepassen van de aanbevelingen uit de Code of Practice Welzijnsbewaking zorgen we voor een optimale borging van het dierenwelzijn binnen de mogelijkheden van het onderzoek. De conditie van de dieren wordt dagelijks onderzocht en indien onverhoopt een lichte diarree geconstateerd wordt, wordt de proef direct beëindigd door euthanasie onder narcose. Het beoogde parasieten-materiaal kan daarna nog wel geïsoleerd worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	19 december 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee