



2015

PROEFDIERKUNDIG JAARVERSLAG

Inleiding

Onderzoeksonderwerpen binnen het BPRC	4
Traject voorafgaand aan een dierproef	4
Dierexperimentencommissie (DEC)	5
Trajecten onderzoeksaanvragen na de gewijzigde WoD	6
Aantal DEC-aanvragen	7
Uitgelicht: De Instantie voor Dierenwelzijn (IvD)	9

Dierexperimenteel onderzoek

<i>Huisvesting en verzorging</i>	11
<i>Diertraining en welzijn</i>	12
<i>Diergeneeskunde</i>	12
<i>Ethologie</i>	12
Details dierexperimenteel onderzoek	13
<i>Immunobiologie</i>	14
<i>Virologie</i>	15
<i>Parasitologie</i>	17
<i>Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R)</i>	21
<i>Alternatieven</i>	22
Openheid en communicatie	25



Inleiding

Het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) is een wetenschappelijk instituut dat zowel verkennend als toegepast biomedisch onderzoek verricht in het belang van de volksgezondheid. Daarnaast levert het BPRC een actieve bijdrage aan de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven.

Het doel van het verkennend onderzoek is het verkrijgen van kennis over het ontstaan en het verloop van chronische- en infectieziektes. Het doel van het toegepast onderzoek is om een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen of behandelingen voor ernstige ziektes. Dit zijn langdurige processen die helaas -nog- niet mogelijk zijn zonder dierproeven. Zij gaan dan ook vergezeld van maatschappelijke zorg over het welzijn van de proefdieren. Naast onderzoek waarbij proefdieren ingezet worden, wordt er in het BPRC ook onderzoek gedaan om alternatieven voor het gebruik van proefdieren te ontwikkelen. Het BPRC heeft een actief en uitgebreid programma voor het ontwikkelen van alternatieven volgens de principes van de drie **V**'s die staan voor **V**ervanging, **V**ermindering en **V**erfijning. Onderzoek naar het ontwikkelen van alternatieven is deels ondergebracht in een specifieke, zelfstandige onderzoeksgroep. Daarnaast wordt instituut breed in alle andere onderzoeksafdelingen het ontwikkelen en het gebruik van alternatieven actief ondersteund en gestimuleerd.

Het BPRC onderkent de verantwoordelijkheid die de inzet van dieren ten behoeve van de menselijke gezondheid met zich meebrengt. In het kader van maatschappelijk verantwoord ondernemen (MVO) streven wij ernaar om mede middels dit proefdierkundig jaarverslag het publiek te informeren en openheid te verschaffen over:

- de projecten waarvoor dieren worden ingezet (Code Openheid Dierproeven),
- de rol van de Dierexperimentencommissie en de nieuwgevormde Instantie voor Dierenwelzijn (IVD),
- de aantallen dieren die ingezet zijn in 2015,
- de ontwikkelingen op het gebied van alternatieven voor dierproeven.

Onderzoeksonderwerpen binnen het BPRC

De gezondheid van mensen in grote delen van de wereld is de afgelopen 100 jaar aanzienlijk verbeterd. Deels is dit het gevolg van toegenomen hygiënische omstandigheden maar voor een groot deel ook van geneesmiddelen en vaccins die in deze periode, vaak mede dankzij proefdieronderzoek, zijn ontwikkeld. Om ziektes die nog niet voorkomen of genezen kunnen worden succesvol te bestrijden is uitbreiding van onze kennis noodzakelijk. Biomedisch onderzoek vormt de basis voor de ontwikkeling van nieuwe en veilige medicijnen en therapieën.

Het BPRC is het grootste niet-commerciële primatencentrum van Europa en speelt een centrale rol bij het biomedisch onderzoek naar ernstige menselijke ziektes. Het BPRC verricht geen onderzoek voor de ontwikkeling van cosmetica (bij wet verboden), recreatieve drugs of wapens. Bij het BPRC wordt wel onderzoek verricht met als doel om ziektes zoals AIDS, griep, West Nilevirus, Denguevirus, Zikavirus, malaria, tuberculose, multiple sclerose, reumatoïde artritis en de ziektes van Parkinson en Alzheimer te bestrijden. Tevens wordt er gewerkt aan medische vraagstukken zoals transplantaatafstoting. De Nederlandse wet bepaalt dat hiervoor alleen apen ingezet mogen worden als er geen geschikte alternatieven zijn. Naast de incorporatie van de drie V principes (vervanging, vermindering en verfijning) bij al het onderzoek waarbij proefdieren ingezet worden, wordt er in dit kenniscentrum in een aparte, zelfstandige Unit onderzoek gedaan om alternatieven voor het gebruik van proefdieren te ontwikkelen.

Traject voorafgaand aan een dierproef

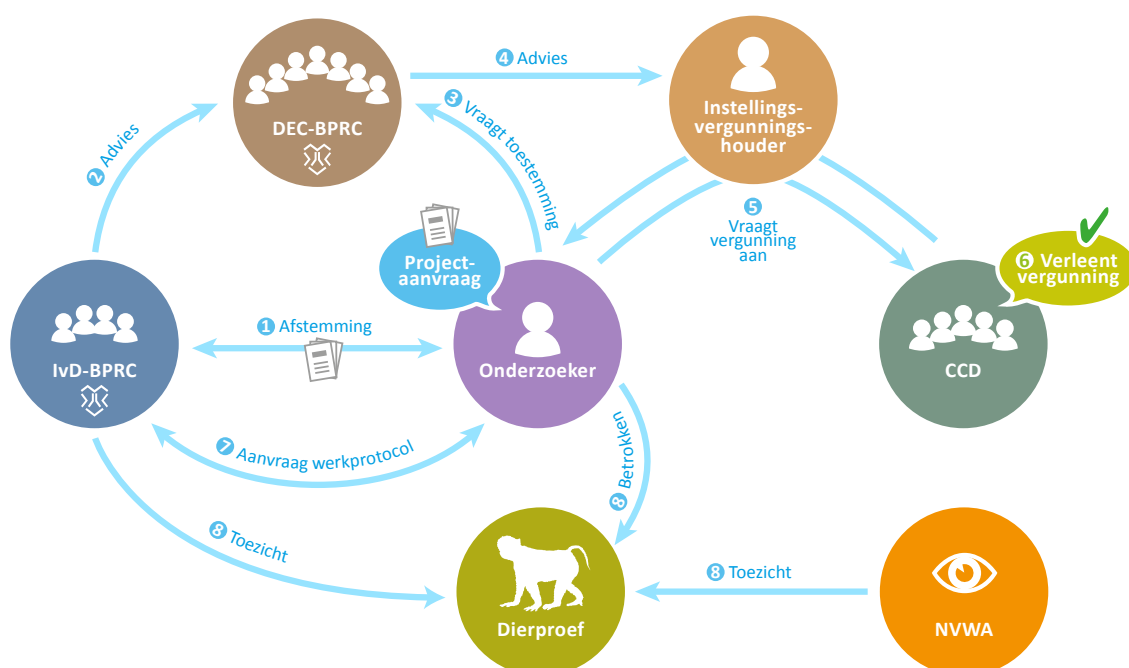
Voordat een dierproef uitgevoerd kan worden, is er al een lange weg afgelegd. De eerste selectie van mogelijke kandidaat-geneesmiddelen vindt altijd plaats in het laboratorium door middel van *in vitro* technologie. Hierbij worden proeven in het lab gedaan (bijvoorbeeld weefselkweektechnieken) en worden geen proefdieren gebruikt. Hoe beter deze technologie de situatie in levende mensen of dieren (*in vivo*) benadert, des te beter de voorspellende waarde voor de eventuele werking in de mens. Na een *in vitro* testfase kunnen mogelijk interessante ideeën of moleculen in aanmerking komen voor *in vivo* testen. Zulke ideeën of moleculen kunnen binnen het BPRC, maar ook binnen andere onderzoekscentra, universiteiten of kenniscentra ontwikkeld zijn. Belangrijk is dat, ondanks al het verrichte voorwerk, er in geen geval een dierproef gestart kan worden zonder dat daarvoor een positief advies van de Dierexperimentencommissie is afgegeven.

Dierexperimentencommissie (DEC)

De Dierexperimentencommissie (DEC) heeft de taak om een ethische afweging te maken tussen de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het proefdier en het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van de voorgestelde dierproef. Een belangrijk onderdeel van die ethische afweging is de taak om het voorstel om proefdieren in te zetten nauwgezet te toetsen op de mogelijkheid van het gebruik van alternatieve methoden na te gaan of er alternatief onderzoek mogelijk is dat een dierproef onnodig maakt. Als de beoogde antwoorden ook zonder inzet van proefdieren (vervanging), of met de inzet van minder proefdieren (vermindering), of met een andere proefopzet waarbij de proefdieren minder ongerief ondervinden (verfijning), verkregen kunnen worden, dan zal de DEC negatief adviseren en wordt de voorgenomen dierproef niet uitgevoerd.

Op 18 december 2014 is de gewijzigde Wet op de Dierproeven (WoD) in werking getreden. Hierdoor zijn de procedures voor het verkrijgen van toestemming voor het uitvoeren van een dierproef sterk gewijzigd. Er zijn nieuwe instellingen opgericht, namelijk de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) op landelijk niveau, en de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) op instituutsniveau. Ook de rol van de DEC is gewijzigd. Een verzoek tot erkenning van de DEC-BPRC, onder de condities van de gewijzigde WoD, is op 30 april 2015 ingediend bij de CCD en gehonoreerd.

De gewijzigde WoD schrijft voor dat een experiment waarbij proefdieren ingezet worden pas mag worden uitgevoerd wanneer de CCD hiervoor een “projectvergunning” aan de vergunninghouder heeft afgegeven. Voorafgaand aan het indienen van een projectvergunningsaanvraag bij de CCD wordt deze door de IvD beoordeeld op helderheid,



Inleiding

logische opbouw en of het project uitvoerbaar is binnen het instituut. Vervolgens wordt de projectvergunningsaanvraag door de CCD voorgelegd aan een door de CCD gekozen DEC, die hierover advies uitbrengt aan de CCD.

Deze gewijzigde procedure geldt voor alle nieuwe aanvragen. Nu zijn er echter ook nog aanvragen waarvoor voor het in werking treden van de gewijzigde WoD al toestemming was verleend. Deze kunnen nog worden uitgevoerd tot uiterlijk 31 december 2017, waardoor er nu tijdelijk sprake is van een overgangssituatie.

Een deel van de reeds goedgekeurde aanvragen betreft overkoepelende aanvragen voor meerdere studies (“paraplu aanvragen”). Na toekenning van zo’n paraplu aanvraag dient voor elke afzonderlijke studie een gedetailleerd “werk-protocol” te worden ingediend. Dit werk-protocol werd onder de oude wetgeving door de DEC beoordeeld, maar sinds de oprichting van de IvD worden ze door de IvD beoordeeld. De IvD beoordeelt tevens aanpassingen in bestaande projectvergunningen. Indien bij een aanpassing sprake is van een toename in de mate van ongerief voor het dier, of het aantal benodigde dieren toeneemt, of indien het niet duidelijk is of de aanpassing binnen het kader van de projectvergunning valt dan wordt deze aanpassing voorgelegd aan de DEC.

Gezien de complexiteit van de overgangssituatie hebben we de diverse procedures in een schema vevat.

Trajecten onderzoeksaanvragen na de gewijzigde WoD

Nieuwe aanvragen

1. Aanvraag voorleggen aan de IvD voor beoordeling op helderheid en technische uitvoerbaarheid.
2. Na verwerking van de feedback de aanvraag indienen bij de CCD.
3. CCD kiest een DEC en legt de aanvraag daar voor ter advies.
4. DEC brengt advies uit aan de CCD.
5. CCD besluit over het afgeven van een “projectvergunning”.

Na een eventueel positief besluit kunnen aanvragen ingediend worden voor afzonderlijke dierproeven (“werk-protocollen”) bij de IvD => als de IvD positief adviseert dan kan overgegaan worden tot uitvoering van het experiment.

Mochten er aanpassingen nodig zijn in de projectvergunning dan worden deze beoordeeld door de IvD. Indien deze aanpassingen een toename van mate van ongerief of van het aantal dieren betreffen, of dat het niet duidelijk is dat de aanpassingen binnen het kader van het project valt dan worden ze beoordeeld door de CCD.

Paraplu aanvragen waarover voor 18 december 2014 al positief geadviseerd was.

1. Werk-protocollen worden voorgelegd aan de IvD => als de IvD positief adviseert dan kan overgegaan worden tot uitvoering van het experiment.

Mochten er aanpassingen nodig zijn in de bestaande paraplu aanvraag dan worden deze beoordeeld door de IvD. Indien deze aanpassingen een toename van mate van ongerief of van het aantal dieren betreffen, of dat het niet duidelijk is dat de aanpassingen binnen het kader van het project vallen dan worden ze beoordeeld door de DEC.

Aantal DEC-aanvragen

In 2015 zijn er geen nieuwe aanvragen voor een projectvergunning ter advies voorgelegd aan de DEC-BPRC.

In totaal werd er in 2015 zes keer een aanvraag ingediend voor een aanpassing in een al eerder goedgekeurde paraplu aanvraag. Hierover werd in alle gevallen een positief advies uitgebracht, in vijf gevallen na aanvullende vragen van de DEC. Ook werd positief geadviseerd over drie aanvragen voor een aanpassing die al in 2014 waren ingediend.

In 2015 zijn in totaal drie nieuwe werk-protocollen, vallend onder een al eerder goedgekeurde paraplu aanvraag, aan de DEC voorgelegd. Verder is er zes keer een wijziging in een van de lopende werk-protocollen ter advies voorgelegd. Het betrof veelal kleine wijzigingen die weinig of geen additioneel ongerief met zich mee brachten. In deze gevallen werd een positief advies gegeven, soms nadat om aanvullende informatie gevraagd was. Voorts is nog eenmaal een positief advies uitgebracht over een wijziging in een werk-protocol dat al in 2014 was ingediend.

Inleiding

De beoordeling van deze werk-protocollen en wijzigingen daarin vond plaats in de eerste helft van 2015 in een periode dat de IvD nog niet was opgericht. Daarna zijn werk-protocollen door de IvD beoordeeld.

Ongerief

Ongerief is gebrek aan welzijn in de ruimste zin van het woord. Hierbij kan gedacht worden aan pijn en ziekte, maar ook aan stress of de afwezigheid van natuurlijke huisvesting. Ondanks dat ongerief dus een zeer breed begrip is, wordt de hoeveelheid ongerief bijgehouden met behulp van een scoresysteem. In de oude wetgeving liep dit scoresysteem van 1 tot 6. In de in 2014 gewijzigde WoD wordt het ongerief gekarakteriseerd als mild, matig, ernstig of ernstig overstijgend.

De Instantie voor Dierenwelzijn (IvD)

In december 2014 is de herziene Wet of de Dierproeven (WoD) in werking getreden. De toetsing of een dierproef mag worden uitgevoerd, is met de nieuwe wet opgesplitst in meerdere afzonderlijke delen (zie pag. 4). In het kader daarvan is in 2015 bij BPRC een IvD opgericht. De IvD is een belangrijke schakel tussen de DEC/CCD enerzijds en de onderzoeker. De IvD-BPRC bestaat uit de beheerder van de fokkolonie, een wetenschapper, een dierenarts en een biotechnicus, allen werkzaam bij het BPRC. Verder zijn een dierenarts met kennis van proefdiergeneeskunde, ook werkzaam bij BPRC, en een externe proefdierdeskundige betrokken als adviseurs. De missie van de IvD-BPRC is om in alle opzichten naar een optimaal welzijn van onze proefdieren te streven, uitgaande van de principes van de 3V's (Vervanging, Vermindering en Verfijning), de intrinsieke waarde van de dieren en de actuele wettelijke bepalingen.

In 2015 is de IvD-BPRC vooral bezig geweest met het opstarten van de nieuwe werkzaamheden. De taken van de IvD zijn onder meer:

- adviseren van medewerkers,
- vaststellen en toetsen van procedures op het gebied van dierenwelzijn,
- de 3 V's,
- op de hoogte zijn van nieuwe technische en wetenschappelijke ontwikkelingen,
- toezicht houden op het ontwerp en de uitvoering van dierproeven.

Een belangrijk voordeel van de IvD is dat ze een verbindende rol kan spelen, meer dan het geval was voor 2015, toen er alleen een DEC was. De IvD kan veel beter controleren of de dierproeven ook worden uitgevoerd zoals aangevraagd, ze ziet de technische problemen waar onderzoekers tegen aan lopen en denkt samen met de onderzoekers na over de oplossingen die mogelijk zijn binnen het project.

Het was nodig om een groot aantal documenten dat al in gebruik was binnen BPRC om experimenten aan te vragen en te evalueren, aan te passen aan de nieuwe (WoD). Het formulier voor de aanvraag van een nieuwe studie is meer toegespitst op de praktijk en de toepassing van de 3 V's komt uitgebreider aan bod.

Een voorbeeld van een procedure die de IvD in samenspraak met de betrokkenen heeft aangepakt is de procedure voor het aanleren en up-to-date houden van kennis van biotechnische handelingen bij de biotechnici. Deze procedure was er al, maar onder de nieuwe wet is het oefenen van biotechnische handelingen op levende dieren aan strikte regels gebonden, die er in de praktijk toe leidden dat de mogelijkheden niet optimaal werden benut. IvD-BPRC heeft het belang van scholing onder de aandacht gebracht en heeft de procedure waar nodig aangepast.

Doordat in 2014 veel dierproeven nog door de DEC waren goedgekeurd, heeft de IvD-

BPRC in 2015 maar het beperkte aantal van 4 dierproeven ter beoordeling aangeboden gekregen. Bij de beoordeling toetst de IvD-BPRC of de beschreven dierproef past binnen de kaders van het project, of alles duidelijk beschreven is en of er geen zaken instaan die praktisch niet haalbaar zijn. Hieronder volgen een aantal voorbeelden uit de praktijk. Wat draagt de IvD bij aan de uitvoering van de dierproeven, en hoe houden we daarbij onze missie in het oog: streven naar een optimaal welzijn van onze proefdieren?

Voorbeelden uit de praktijk

- Een aanvraag voor een CCD projectvergunning werd voor afstemming bij de IvD ingediend. De IvD heeft na overleg met de externe proefdierdeskundige besloten dat de basis voor de aanvraag onvoldoende was om de aanvraag ter beoordeling aan de CCD aan te bieden en de onderzoeker heeft het plan daarop ingetrokken.
- Eén dierproef werd wel voorzien van opmerkingen met betrekking tot de toepassing in de praktijk, maar kon niet worden voorzien van een goedkeuring. De onderzoeker werd geadviseerd het protocol voor te leggen aan de DEC-BPRC, omdat de IvD-BPRC zich niet voldoende gekwalificeerd achtte om te beoordelen of de dierproef wel voldeed aan de kaders zoals beschreven in het project.
- Een aanvraag voor een verlenging van een project dat eerder door de DEC was goedgekeurd werd ingediend bij de IvD. De IvD kon in overleg met de onderzoeker vaststellen dat het hier inderdaad om een verlenging ging, en niet om een nieuwe studie.
- In 2015 werd een door de DEC goedgekeurd, technisch zeer uitdagend, project uitgevoerd waar veel toezicht en tussentijdse adviezen nodig waren. Hier werd de toegevoegde waarde van de IvD goed duidelijk. Doordat de IvD intern is, kunnen toezicht, overleg en advies heel snel en op detail worden uitgevoerd.
- Het merendeel van de aanvragen voor een dierproef werden pas goedgekeurd nadat de IvD intensief met de onderzoekers had overlegd over gewenste aanpassingen. Een voorbeeld daarvan is het volgende. Bij het BPRC is het al jaren de standaard dat dieren in een dierproef met z'n tweeën in een kooi zitten, tenzij het echt niet anders kan. Voor de voorgestelde dierproef gaf de onderzoeker aan dat de dieren apart van elkaar in kooien moesten zitten, omdat ze elkaar niet mochten bijten vanwege mogelijk infectiegevaar. De IvD kon de onderzoeker ervan overtuigen dat dieren die samen in een kooi zitten en aan elkaar gewend zijn, elkaar niet bijten. De dieren konden daardoor bij elkaar blijven, wat betekent dat de dieren minder ongerief ondervinden.



Dierexperimenteel onderzoek

Huisvesting en verzorging

Het BPRC huisvest fokkolonies van resusapen (*Macaca mulatta*), Java-apen (*Macaca fascicularis*) en marmoset-apen (*Callithrix jacchus*). In onze fokkolonies zijn in 2015 136 dieren geboren bij de resusapen, 32 bij de Java-apen en 43 bij de marmosets. De Java-apen kolonie wordt grotendeels beheerd voor het wetenschappelijk onderzoek naar gedrag in samenwerking met de afdeling Animale Ecologie van de Universiteit van Utrecht, maar het BPRC heeft ook enkele Java-aap groepen voor het biomedisch onderzoeksprogramma.

Om de fok optimaal te laten verlopen, inteelt te voorkomen en de best mogelijke selectie van dieren voor het onderzoek te waarborgen werken de koloniemanager (een gedragsdeskundige), dierenartsen en genetici nauw samen. In de fokkolonie zijn de dieren sociaal gehuisvest in grote, natuurgetrouwe groepen. De jonge dieren blijven in principe minimaal gedurende de eerste 1½ jaar (marmosets) of 4 jaar (resus- en Java-apen) van hun leven in hun geboortegroep. Dit is de leeftijd waarop in de natuur ook migratie naar andere groepen plaatsvindt. Op deze wijze probeert het BPRC de natuurlijke patronen zo veel mogelijk na te bootsen. Hierdoor ervaren de dieren minder stress tijdens experimenten, omdat ze mentaal stabiel zijn dan dieren die te vroeg uit de geboortegroep zijn weggehaald.

Het optimaal verzorgen van deze groepen apen met een grote diversiteit aan leeftijden vereist specifieke expertise. De dieren worden verzorgd door 24 gediplomeerde diervverzorgers. Zij hebben een meerjarige opleiding gevolgd met daarna een interne opleiding om de specifieke kenmerken van apengedrag en verzorging te leren.

Diertraining en welzijn

Het BPRC houdt zich al een aantal jaren bezig met diertraining gericht op vrijwillige medewerking van de dieren, zodat experimenten zo soepel en stressvrij mogelijk kunnen gebeuren. De diertrainers van het BPRC ontwikkelen methoden om dit zo optimaal mogelijk te laten verlopen. In internationaal verband zijn ze ook betrokken bij het verder ontwikkelen hiervan. De kennis die ze ontwikkelen wordt ook gedeeld en uitgedragen naar andere instituten, onder andere door het geven van lezingen of workshops.



[Klik op de video om deze te activeren.](#)

Video: Marmoset-aapjes worden beloond met een marshmallow wanneer ze één voor één op de weegschaal springen.

Diergeneeskunde

De groep diergeneeskundige zorg (3 dierenartsen, 1 veterinaire patholoog en 5 ondersteunende medewerkers) is verantwoordelijk voor de controle op de gezondheid van alle dieren, zowel in de fok als in studies. Daar waar mogelijk werken ze aan verfijning van verschillende methoden, zoals verbeteren van de verdoving en pijnstilling die gegeven wordt tijdens grotere operaties. Daarnaast is het BPRC bezig om vroegtijdig diabetes in Java-ape, dat van nature voorkomt, op te sporen en te behandelen.

Ethologie

Het ethologisch onderzoek bij het BPRC wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking met de Universiteit van Utrecht. Het (niet-invasieve) fundamentele onderzoek richt zich op de evolutie van sociaal gedrag van primaten, ook in vergelijking met dat van de mens. Belangrijke onderzoekslijnen hierbij zijn seksueel gedrag, vriendschapsbanden, samenwerking en intelligentie. Hierbij speelt de sociale capaciteit van de onderzochte soorten een belangrijke rol. Het kunnen omgaan met verschillende niveaus van complexiteit is een belangrijke determinant in de evolutie van de intelligentie van primaten.

Details dierexperimenteel onderzoek

In totaal werden er in 2015 22 studies bij het BPRC verricht waarbij in totaal 204 proefdieren ingezet zijn. Meer specifiek zijn er 87 resusapen ingezet in 12 studies, 26 Java-apen in 3 studies, en 91 marmoset-apen (witoorpenseelaapjes) in 7 studies.

Bij het BPRC worden experimenten verricht die de volgende doelen dienen: toegepast translationeel onderzoek (preklinisch onderzoek zoals de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen) en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (met als doel een antwoord te krijgen op wetenschappelijke vragen; hier wordt bijvoorbeeld ook het onderzoek naar het gedrag van apen onder gecategoriseerd).

Tabel 1 geeft weer hoeveel dieren voor de verschillende onderzoeksdoelen zijn ingezet.

Doelen	Resusapen	Java-apen	Marmoset-apen
Toegepast translationeel onderzoek	63	18	39
Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek	24	8	52

Tabel 1. Aantallen ingezette dieren per doel.

Een belangrijke factor voor het advies dat een DEC geeft, is het te verwachten ongerief voor de ingezette proefdieren (zie: *Dierexperimentencommissie* pagina 5). Daarnaast houdt de DEC bij het bepalen van het advies ook rekening met de duur van het ongerief. Beiden zijn afhankelijk van de aard van het experiment. Hoe hoger en langer het te verwachten ongerief, des te zwaarder moeten de wetenschappelijke en volksgezondheid belangen zijn om het experiment te mogen uitvoeren. Ondanks dat ongerief moeilijk is te kwantificeren blijken de volgende categorieën in de praktijk goed bruikbaar:

- Licht (zoals een enkele bloedafname, maar ook onnatuurlijke huisvesting).
- Matig (zoals frequente bloedafnames en vaccinatie).
- Ernstig (zoals ziekte verschijnselen van AIDS, tuberculose, artritis).
- Ernstig overstijgend. Onderzoek waarbij *vooraf* wordt ingeschat dat het ongerief Ernstig overstijgend is wordt niet geaccepteerd binnen het BPRC.

In tabel 2 is per diersoort het ontvangen ongerief gespecificeerd.

Ontvangen ongerief	Resusapen	Java-apen	Marmoset-apen
Licht	80	4	53
Matig	7	22	33
Ernstig	0	0	5
Ernstig overstijgend	0	0	0

Tabel 2. Ingeschat ongerief ondergaan door ingezette dieren.

Immunobiologie

De afdeling Immunobiologie verricht onderzoek naar de ziektemechanismes en mogelijke behandelingen van *multiple sclerose (MS)*. MS is een neurologische ziekte die voor een belangrijk deel wordt veroorzaakt door een ontregelde activiteit van het immuunsysteem. Wij bootsen dit proces na in proefdieren. Leidend hierbij zijn uiteraard de 3 V's (Vervanging, Vermindering en Verfijning) en mate van gelijkenis met de ziekte MS. Het in ons onderzoek meest gebruikte diermodel is marmoset-aapjes. De karakterisatie van dit model toont belangrijke overeenkomsten met MS in mensen, die in geen enkel ander diermodel kan worden gezien.



In tegenstelling tot EAE, dat kunstmatig wordt opgewekt, ontwikkelt MS zich spontaan. Het is nog onbekend door welke factor(en) het ziekteproces in MS patiënten wordt geactiveerd. Epidemiologische studies suggereren een belangrijke rol voor het *Epstein Barr Virus (EBV)*, hetzelfde virus dat de ziekte van Pfeiffer veroorzaakt. Ons onderzoek in marmoset-aapjes heeft uitgewezen dat het virus in de witte bloedcellen die antilichamen maken een aantal mechanismes activeert die er toe kunnen leiden dat auto-immuun reacties ontstaan. Dit

mechanisme verklaart mogelijk de nauwe associatie tussen EBV en de verhoogde kans om MS te ontwikkelen.

Het voortdurend verfijnen van de diermodellen blijkt echter ook een keerzijde te hebben. Doordat we voortdurend naar mogelijkheden zoeken om het ongerief van de dieren te verlagen, bestaat de kans dat de modellen minder robuust worden en daarmee gevoeliger voor kleine veranderingen in omgevingsfactoren. Na een recente verandering van het dieet van de aapjes, is de reproduceerbaarheid van het model bijvoorbeeld afgenomen. Deze instabiliteit is een belangrijk probleem omdat studies in een slecht reproduceerbaar model niet statistisch geëvalueerd kunnen worden, tenzij het aantal dieren in de experimentele groepen wordt verhoogd. Het feit dat dit botst met het vermindering-principe schetst de complexiteit van ons werk.

Virologie

Virale infecties kunnen relatief mild verlopen (zoals bijvoorbeeld bij verkoudheidsvirussen) maar veroorzaken vaak ook ernstige gezondheidsproblemen (zoals bijvoorbeeld bij het *humana immunodeficientie virus (HIV)* en *hepatitis C virus (HCV)*). Binnen de afdeling Virologie wordt onderzoek gedaan naar verschillende voor de mens gevaarlijke virale infecties door apen als diermodel te gebruiken voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en vaccins. Arbovirussen zijn virussen die worden overgedragen door geleedpotigen (arthropoda), zoals vliegen, teken en muggen. Deze groep virussen bevat klinisch belangrijke virussen zoals Gelekoortsvirus (YFV), Chikungunyavirus (CHIKV), Riftalkoortsvirus (Rift Valley Fever virus; RVFV), Japanse encefalitisvirus (JEV), *West Nilevirus (WNV)* en *Denguevirus (DENV)*. De muggen die deze virussen kunnen overdragen kwamen tot voor kort alleen voor in de (sub)tropische gebieden van Zuid en Midden Amerika, Afrika en Azië. Klimaatverandering, een groeiende wereldbevolking en de sterke toename van de wereldhandel hebben er echter toe geleid dat deze muggen nu ook voorkomen in Noord Amerika, Europa en Australië en daarmee ook een toename van door muggen overdraagbare tropische virusinfecties. In 2014 hebben we het infectiemodel opgezet voor het WNV en dit jaar hebben we het virus dat knokkelkoorts veroorzaakt, DENV in resusmakaken geëvalueerd. Hiervoor hebben we 3 dieren geïnfecteerd met DENV. In het bloed van de dieren vonden wij een hoeveelheid virus vergelijkbaar met dat in geïnfecteerde personen. Na 3 tot 4 weken was het virus weer uit de circulatie verdwenen. De apen kregen vergelijkbare klinische verschijnselen als de mens, namelijk onderhuidse bloedingen.

Naast het onderzoek naar door muggen overdraagbare virusinfecties wordt ook onderzoek verricht naar seksueel overdraagbare infecties zoals HIV en HCV. Kort na infectie is er nauwelijks sprake van klinische symptomen waardoor mensen zich vaak niet bewust zijn van het feit dat ze besmet zijn. Mede daarom is er nog weinig bekend over de interactie tussen virus en immuunsysteem in deze vroege fase. Een diermodel is onontbeerlijk om dit op een gecontroleerde manier te kunnen bestuderen. HIV en HCV vermenigvuldigen zich alleen maar in diersoorten die sterk aan de mens verwant zijn zoals bijvoorbeeld chimpansees. Sinds 2003 is het binnen Europa niet meer toegestaan chimpansees te gebruiken voor biomedisch onderzoek. Voor die tijd zijn er echter wel een aantal HIV- en HCV-vaccin studies in chimpansees uitgevoerd op het BPRC. Materialen van deze studies zijn zorgvuldig bewaard zodat er later *in vitro* studies op konden worden gedaan. Uit dit *in vitro* onderzoek is nu gebleken dat de darmflora een belangrijke rol speelt bij immunologische reacties in het bloed. Dit gebeurt doordat kleine stukjes van de bacteriën door de darmwand lekken waardoor zij zichtbaar worden voor het immuunsysteem. Dit proces wordt microbiële translocatie genoemd. Het immuunsysteem reageert hierop door een stofje te produceren dat sCD14 heet. Bij HIV infectie neemt de doorlaatbaarheid van de darmwand toe waardoor meer bacteriële producten worden doorgelaten. Hierdoor wordt de hoeveelheid sCD14 in het bloed ook verhoogd. Bij chronische infectie en

langdurig verhoogde bacteriële translocatie bestaat hierdoor ook het gevaar op langdurige overstimulatie van het immuunsysteem, met als mogelijk gevolg immunologische uitputting. Ook tijdens chronische HCV infectie zijn bij de mens verhoogde concentraties sCD14 in het bloed gevonden. Omdat chronische HCV infectie tevens de leverfunctie verstoort, is het nog niet duidelijk of de verhoging veroorzaakt wordt door schade aan de darm, door verminderde functie van de lever, of door de infectie zelf. In tegenstelling tot mensen laten chimpansees geen verminderde leverfunctie zien als gevolg van een chronische HCV infectie, waardoor zij mogelijk inzicht zouden kunnen verschaffen in deze vraag. We hebben eerst onderzocht of bacteriële translocatie ook plaatsvindt in chimpansees. In ingevroren bloedmonsters van HIV-geïnfecteerde chimpansees vonden we inderdaad sterk verhoogde hoeveelheden sCD14. Net als bij mensen met HIV infectie bleek dit veroorzaakt te worden door een verhoogde doorlaatbaarheid van de darmwand. In het bloed van HCV-geïnfecteerde chimpansees werd ook een verhoogde concentratie sCD14 gevonden maar in deze dieren ging dat niet gepaard met verhoogde permeabiliteit van de darm. Dit wijst erop dat de productie van sCD14 is verhoogd door de HCV infectie zelf.

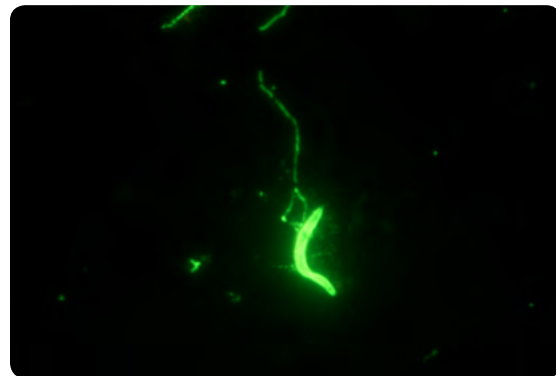
Dit jaar is er tevens een nieuwe HIV vaccin studie in resusapen gestart. Omdat er meer dan 25 jaar na de ontdekking van het HIV virus nog steeds geen effectief vaccin is blijft verder onderzoek noodzakelijk. De dieren zijn in 2015 gevaccineerd en hopelijk zijn de opgewekte immuunreacties zodanig sterk dat ze bescherming kunnen bieden tegen een HIV infectie. Dit zal getest worden door de dieren na verloop van tijd (in 2016) virus toe te dienen. Mochten de dieren besmet raken (en het vaccin dus niet goed beschermt tegen een infectie) dan wordt er voor gezorgd, in nauwe samenwerking met de dierenartsen, dat deze dieren geen pijn hebben of ziek worden. In 2014-2015 is een vergelijkbare vaccinatie/infectie studie met het *Influenzavirus* (veroorzaker van griep) uitgevoerd in Java-apen. De resultaten hebben geleid tot meer inzicht in de ontwikkeling en productie van een effectief Influenzavaccin en zijn opgenomen in een wetenschappelijke publicatie in het prestigieuze tijdschrift *Science* (Impagliazzo et al. 2015).

Naast onze onderzoekswerkzaamheden komen er ieder jaar opnieuw meer aanvragen binnen (uit binnen- en buitenland) voor onze diagnostische service Unit voor virusbepalingen in bloedmonsters verkregen uit apen die gehuisvest zijn in dierentuinen, opvangcentra en onderzoekscentra. Onze expertise op dit gebied wordt wereldwijd erkend, en wij hopen zo bij te kunnen dragen aan een goede gezondheid van deze apen.

Parasitologie

Binnen de afdeling Parasitologie wordt gewerkt aan *malaria* en *tuberculose*. Malaria blijft een heel belangrijke infectieziekte in grote delen van de wereld. De malaria parasiet, die wordt overgebracht door muggen, maakt voornamelijk slachtoffers in de tropen en subtropen. Het aantal dodelijke slachtoffers, meestal kinderen onder de 5 jaar oud, is weliswaar teruggelopen tot zo'n 500.000 per jaar, maar dit is nog steeds aanzienlijk. Nieuwe, goedkope geneesmiddelen en optimaal werkzame vaccins zijn hard nodig om de ziekte verder terug te dringen en in de verdere toekomst uit te roeien.

Ons geneesmiddelen onderzoek richt zich momenteel op slapende parasieten in de lever. Deze komen voor bij een kleine groep van malariaparasieten, die alleen mensen en apen besmetten. Van deze slapende parasieten wordt je niet ziek, maar ze kunnen zich weer gaan ontwikkelen en opnieuw ziekte veroorzaken. Experimentele studies kunnen alleen met apenmalaria in apen uitgevoerd worden, omdat bijvoorbeeld muizenmalaria geen slapende parasieten vormt. In het recente verleden hebben wij een reageerbuis kweekmodel ontwikkeld voor de slapende parasieten van een apenmalaria. Hiermee kunnen we mogelijk nieuwe geneesmiddelen die slapende stadia doden onderzoeken, waarbij we alleen een resusaap nodig hebben als donor van parasieten. De niet-slapende parasiet in het bloed kunnen we namelijk nog niet in een reageerbuis kweken. Deze parasieten zijn nodig om muggen te besmetten, waar we dan weer parasieten uithalen om de levercelkweken te besmetten.



Links: Uit muggen die 14 dagen eerder met malaria zijn geïnfecteerd zijn de speekselklieren gehaald. Uit de speekselklieren wordt de malariaparasiet gehaald voor in vitro-onderzoek, te zien op de foto rechts.

In 2015 hebben we ons gericht op het efficiënter maken van ons reageerbuis leverkweekmodel van de slapende parasieten. Het doel is schaalvergroting, zodat we met parasieten uit de donoraap veel meer mogelijke geneesmiddelen kunnen testen dan tot nu toe het geval is. Dit onderzoek loopt door in 2016. Als het succesvol is betekent dit dat we per donoraap veel meer tests kunnen uitvoeren, wat het proces van het vinden van nieuwe geneesmiddelen aanzienlijk versnelt. Op termijn leidt dit tot vermindering van het gebruik van apen voor dit onderzoek. De parasiet-donoraap wordt, na bloedafname, genezen van malaria en keert daarna terug naar de kolonie.

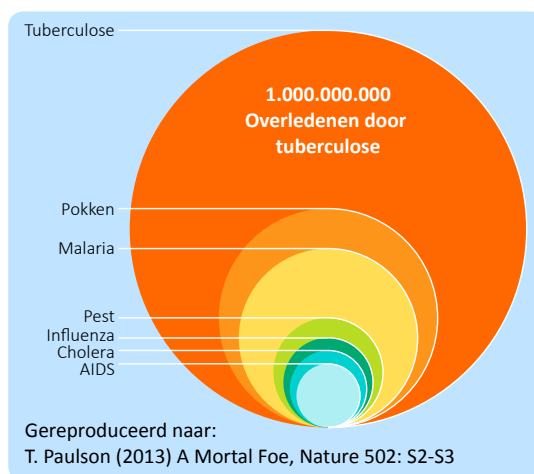
Dierexperimenteel onderzoek

Tuberculose (TB) is een “oude” bacteriële infectieziekte die - op grond van waarnemingen aan menselijke overblijfselen - reeds duizenden jaren voorkomt. Het is in negatieve zin een kampioen onder de infectieziekten, omdat TB (vroeger ook wel “de tering” genoemd) in recenter verleden veel meer slachtoffers heeft geëist dan enige andere infectie als malaria, de pokken of de pest (figuur). Nu nog sterven jaarlijks meer dan anderhalf miljoen mensen wereldwijd aan de gevolgen van een infectie met *Mycobacterium tuberculosis*.



Foto: Klafubra, British Museum London, Wikipedia.org

Antieke resten van een oude ziekte.



Gereproduceerd naar:
T. Paulson (2013) A Mortal Foe, Nature 502: S2-S3

TB: over de afgelopen 200 jaar de dodelijkste van allemaal.

Doorgaans is een korte behandeling met antibiotica afdoende, maar voor de bacterie die TB veroorzaakt, moet een kuur minimaal (!) maandenlang worden gevolgd. Met name in gebieden waar de ziekte veelvuldig voorkomt, en waar voornamelijk de economisch minder bedeelde wonen, is zo'n lange behandeling geen eenvoudige opgave. En als therapietrouw in het gedrang is, ligt resistentie tegen antibiotica op de loer. Antibioticum-resistentie is dan ook bij TB een groeiend probleem.

Hoe zeer nieuwe antibiotica ook nodig zijn om de ziekte te bestrijden, ze zullen niet direct helpen in het doorbreken van de verspreidingscyclus (transmissie) van TB. Nieuwe gevallen van besmetting zullen blijven optreden voordat een patiënt is gediagnosticeerd en behandeld. Daarom is het belangrijk dat ook preventie van TB middels bijvoorbeeld vaccinatie onze aandacht krijgt. Door vaccinatie wordt het geheugen van het menselijk afweersysteem op een veilige manier geprogrammeerd om een optredende infectie sneller en efficiënter het hoofd te bieden. Opmerkelijk genoeg is tegen tuberculose één van de oudst beschikbare vaccins voorhanden in de vorm van een vaccin genaamd BCG. Terwijl het gebruik van BCG wijd verspreid is, toont het grote aantal slachtoffers, dat TB nog steeds vergt, tegelijkertijd aan dat het huidige vaccin tekort schiet. Als het zou lukken om betere vaccinatie strategieën tegen TB te ontwikkelen, dan zou dat de meest kosten-efficiënte oplossing zijn die uiteindelijk ook de verspreiding van deze ziekte zou tegengaan.

Het maken van een nieuw en beter vaccin is echter makkelijker gezegd dan gedaan. Een gebrek aan fundamenteel inzicht in de mechanismen van ziekte en succesvolle afweer tegen tuberculose speelt ons daarbij parten. We weten dat succesvolle afweer mogelijk is, want vele mensen raken wel besmet maar lijken van nature niet vatbaar voor de ziekte. Daarnaast beschermt vaccinatie met BCG wel degelijk diegenen die nog niet eerder met mycobacterieën in aanraking zijn geweest, al is het slechts tijdelijk. Maar hoe succesvolle afweer verloopt en of er slechts één werkzaam mechanisme is of verscheidene, is vooralsnog onopgehelderd. Het is van vitaal belang om middels onderzoek naar (de afweer tegen) TB ons inzicht te vergroten om betere vaccins tegen deze potentieel dodelijke infectieziekte te kunnen ontwikkelen.

Onze missie op dit vlak is om bij te dragen aan zowel onze kennis van het ziekteproces en de afweer tegen de TB bacterie, als aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen tegen TB. Daarbij richten we ons onderzoek voornamelijk op nieuwe vaccinatie strategieën tegen TB, waarvoor we met partners en organisaties uit Europa en de Verenigde Staten samenwerken. Klinisch onderzoek moet een belangrijke pijler vormen, maar ondervindt vooralsnog een belangrijke beperking doordat in de mens de mogelijkheid ontbreekt om onder gecontroleerde omstandigheden experimenteel te infecteren met de potentieel dodelijke TB bacterie. Makaken daarentegen vormen een waardevol experimenteel infectie model. Ze zijn van nature vatbaar, vertonen vrijwel alle aspecten van menselijke tuberculose, en hebben een zeer vergelijkbaar afweersysteem als de mens. Experimentele TB in makaken stelt ons in staat om TB vaccin kandidaten preklinisch op werkzaamheid te testen. Het geeft een scala aan mogelijkheden om het afweersysteem te bestuderen om zo een beter inzicht te krijgen in de mechanismen die aan beschermende effecten na vaccinatie ten grondslag liggen. Voortdurend zijn wij daarbij op zoek naar mogelijkheden om het gebruik van onze proefdieren te optimaliseren en te verfijnen.

In 2015 hebben we een vaccinevaluatiestudie in 31 resusmakaken afgerond. In deze studie hebben we voor een 3-tal vaccin kandidaten kunnen aantonen dat ze, zonder bijwerkingen, een gewenste immuunreactie (afweer) opwekten, in overeenstemming met de aard, de samenstelling en formulering, en de toedieningsroute van de betreffende vaccins. We hebben echter niet met statistische zekerheid kunnen vaststellen dat ze ook beter dan het controle vaccin BCG werkten. Deze data dragen bij aan de kennis en het dossier van deze vaccinkandidaten, die door de betreffende onderzoekers verder ontwikkeld zullen worden. Omwille van de statistische kracht moet worden overwogen in het vervolg meer dieren per behandelgroep in te zetten om waardevolle beschermingsdata te krijgen.

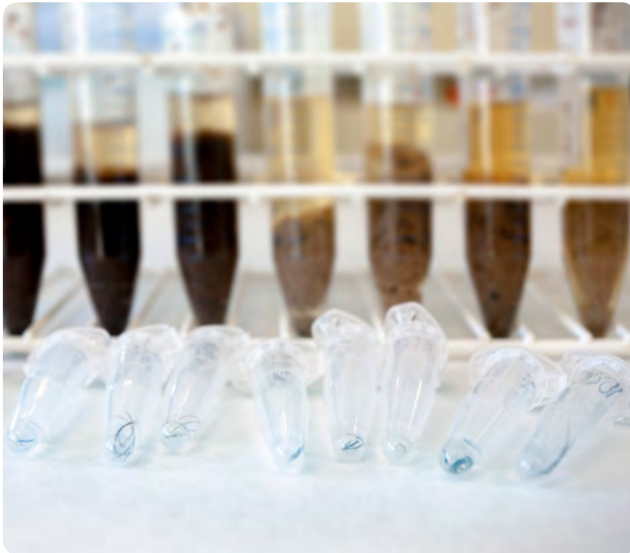
Dierexperimenteel onderzoek

Daarnaast hebben we in 2015 nadrukkelijk ingezet op de verdere verfijning van ons model. We hebben ons immunologisch arsenaal uitgebreid met metingen van lokale longcellen naast bloedcelanalyse, en gebruiken onder andere historisch materiaal om ook andere cellen dan de gebruikelijke bloedcellen te kunnen karakteriseren. Bovendien hebben we voorbereidingen getroffen om meer natuurlijke lage dosis infecties in onze makaken verder te kunnen onderzoeken (te starten in 2016) en om geavanceerde beeldvormende technieken op het BPRC te introduceren. Ten aanzien van dat laatste zullen we in 2016 een PET/CT scanner in gebruik nemen die het mogelijk maakt om het TB ziekteproces (vorming van granulomen en ontsteking) met name in de longen in de tijd te volgen.

Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R)

In de afdeling Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R) onderzoekt men de genetische kenmerken van verschillende apensoorten. Voor het bepalen van deze kenmerken is het noodzakelijk het erfelijke materiaal, ofwel DNA te isoleren. DNA-moleculen zijn lange ketens, die worden gevormd door vier verschillende chemische bouwstenen ofwel nucleotiden. Een gen is een deel van het DNA, dat binnen de lichaamscel wordt vertaald naar een eiwit. De volgorde van de vier nucleotiden in de genen kunnen per individu verschillen, maar zijn wel erfelijk. Het bepalen van de genetische variatie is belangrijk voor diverse doeleinden, zoals ouderschapsbepalingen en goed beheer van de fok. Bovendien kunnen bepaalde genetische kenmerken een individu gevoeliger maken voor ziekteverwekkers, zoals het Influenza- of het Zikavirus, maar ook voor het krijgen van auto-immuunziektes zoals MS of reuma.

Van apen uit de fokkolonies wordt voor de isolatie van DNA, een bloedmonster afgenomen tijdens de jaarlijkse gezondheidscontroles. De afdeling CG&R verricht ook onderzoek voor andere instituten, zoals dierentuinen. Ook wordt onderzoek verricht op primaten in het wild die met uitsterven bedreigd worden, zoals gibbons en bonobo's. Genetisch onderzoek kan antwoord geven op vragen over ouderschap, inteelt en het teruglopen van genetische variatie van bepaalde genen. Een afname van diversiteit binnen groepen van genen kan namelijk een aanwijzing zijn voor een toename van bepaalde ziektes binnen deze primatenpopulatie. Omdat van deze in het wild levende apen geen bloed kan



worden afgenomen moet men DNA op een niet-invasieve manier proberen te isoleren, bijvoorbeeld uit haarwortels of uit ontlasting. De hoeveelheid kwalitatief goed DNA die uit dergelijk materiaal verkregen wordt, is echter niet zo groot. De varianten van een bepaalde groep genen die een rol spelen in de immunologische afweer kunnen niettemin bepaald worden. Dit maakt het mogelijk om inzicht in deze genetische kenmerken te krijgen en maatregelen te treffen.

Behalve de karakterisering van de eigen fokkolonies kan het BPRC op deze manier ook een bijdrage leveren aan het behouden van zeldzame aapsoorten (*conservation biology*).

Alternatieven

Binnen de Unit Alternatieven wordt wetenschappelijk onderzoek verricht met als doel het vervangen, verminderen of verfijnen (de drie V's) van dierexperimenteel onderzoek. Het onderzoek binnen de Unit Alternatieven is georganiseerd langs twee hoofdlijnen die in de volgende alinea's worden omschreven. Voor beide hoofdlijnen is in 2010 steun verworven van de Europese Unie, waarvoor de Unit het onderzoek naar alternatieven voor apen coördineert, binnen het kader van EUPRIM-NetII. Daarnaast fungeert de Unit Alternatieven als centrale communicatiebron voor de onderwerpen die te maken hebben met alternatieven voor dierproeven binnen het BPRC. Tevens wordt er actief bijgedragen aan het publieke debat over dierproeven en de alternatieven daarvoor. Dit gebeurt mede middels publicatie van dit proefdierkundig jaarverslag.

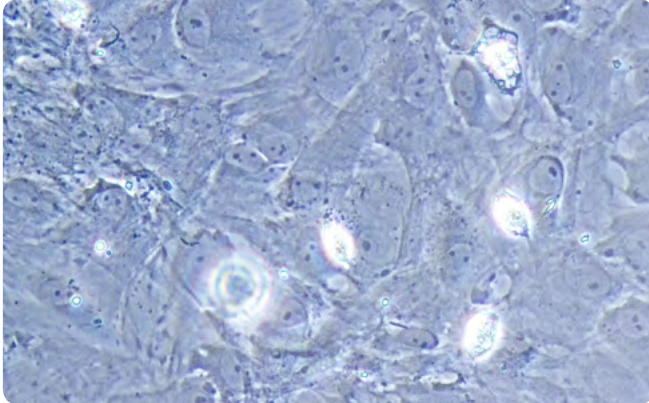
De eerste onderzoekslijn binnen de Unit is gericht op het ontwikkelen van nieuwe *in vitro* methoden. *In vitro* methoden zijn, in tegenstelling tot *in vivo* methoden, proefdiervrij. Door bijvoorbeeld kweekmethoden op te zetten voor verschillende celtypen (door primaire celkweek of stamceltechnologie) kunnen kandidaat teststoffen of strategieën op deze celkweken getest worden op werkzaamheid, voordat ze eventueel in een proefdier getest zouden worden. Binnen het Instituut wordt dit de *pre in vivo* testfase genoemd.



Er zijn hiermee al verschillende kandidaat stoffen uitgeselecteerd waardoor er minder dierproeven nodig waren. In 2015 hebben we samen met een biofarmaceutisch bedrijf met behulp van dergelijke celkweek methoden geprobeerd te achterhalen waarom zij verschillende effecten zagen van hun kandidaat therapie bij verschillende apensoorten. Dit onderzoek wordt de komende periode nog voortgezet.

Onze celkweken worden meestal opgezet vanuit bloed of stukjes dierlijk of menselijk materiaal, verkregen uit biopten of van overleden donoren. Belangrijk daarbij is dat er nooit dieren specifiek geofferd worden voor de start van deze kweken, maar dat er altijd sprake is van dieren die vanwege ouderdom of beëindiging van een ander experiment geëuthanaseerd zijn. In tegenstelling tot het werk met cellijnen zijn deze kweeksystemen vaak kortdurend en eindig. Toch hebben deze primaire celkweken vaak een betere voorspellende waarde dan cellijnen en is het dus de tijd en moeite waard om deze bij herhaling op te zetten. Het belangrijkste voordeel van cellijnen, hun onsterfelijkheid, is namelijk tevens hun belangrijkste nadeel. Onsterfelijke cellijnen verliezen na verloop van tijd hun cel-specifieke eigenschappen en lijken dan nog het meest op tumorcellen

waardoor het testen van bepaalde ideeën of behandelingsmethoden niet goed meer mogelijk is. Ultiem doel is om de diermodellen uiteindelijk geheel te kunnen vervangen door *in vitro* methoden.



Wij hebben de afgelopen jaren technologie ontwikkeld die het mogelijk maakt om met name cellen uit het centraal zenuwstelsel (astrocyten en microglia, zie afbeelding) alsmede cellen die een belangrijke rol spelen in het immuunsysteem (macrofagen en dendritische cellen uit bloed en beenmerg) op te kweken.

In 2015 is Céline van der Putten op dit onderzoek gepromoveerd (www.bprc.nl/nl/artikel/promotie-celine-van-der-putten-aan-de-universiteit-van-utrecht). Haar onderzoek heeft zich met name gericht op de vraag hoe microglia bijdragen aan immunoreacties in het centraal zenuwstelsel. Zij heeft een aantal fundamentele aspecten van microglia activatie en de mogelijkheid om op verschillende manieren hierop in te grijpen bestudeerd met behulp van proefdier vrije technieken. Deze kennis, die gepubliceerd is in een aantal wetenschappelijke tijdschriften, levert een bijdrage aan de kennis met betrekking tot verschillende neurologische ziekteprocessen zoals bv. multipole sclerose.

Een tweede onderzoekslijn is gericht op verfijning van dierexperimenteel onderzoek binnen het instituut. Om het immuunsysteem extra te activeren wordt er bij mensen en proefdieren vaak gebruik gemaakt van hulpstoffen (*adjuvantia*). Helaas gaat het injecteren van adjuvantia vaak gepaard met ongewenste bijwerkingen zoals ontstekingen van de huid op de injectieplaatsen. Binnen de Unit wordt op verschillende manieren gewerkt aan de ontwikkeling van nieuwe adjuvantia met vergelijkbare immuun-stimulerende werking maar met minder of geen bijwerkingen.

Om de gewenste immuun-stimulerende effecten van adjuvantia te bestuderen hebben we in de Unit *in vitro* biologische testsystemen ontwikkeld op basis van menselijke cellijnen. Om de ongewenste bijwerkingen van adjuvantia te bestuderen hebben wij in de afgelopen jaren een *in vitro* kweekmodel opgezet waarvoor menselijk bloed gebruikt wordt. Beide technieken zijn volledig proefdier vrij en hebben er toe geleid dat we zelf een nieuw adjuvant samen hebben kunnen stellen ("MiMyc") dat een zeer krachtig immuun-stimulerend effect zou moeten geven, zonder de bijwerkingen te geven die we bij andere adjuvantia zien. Dit alles in het kader van verfijning.

In 2015 hebben we een eerste *in vivo* experiment uitgevoerd waarbij we de bijwerkingen die MiMyc veroorzaakt vergeleken hebben met de bijwerkingen van een veel gebruikt ander adjuvant. Wij hebben daarvoor bij 6 resusmakaken op verschillende plekken op de rug kleine hoeveelheden adjuvantia in de huid geïnjecteerd. Vervolgens hebben we in de tijd gevolgd of er zich ontstekingsreacties voordeden en deze in kaart gebracht. De dieren zijn verder niet ziek geworden. De resultaten laten zien dat injectie met MiMyc inderdaad minder tot geen bijwerkingen gaf, in tegenstelling tot het normaal gebruikte adjuvant. Ondanks dat deze resultaten zeer hoopvol stemmen, is hiermee nog niet bevestigd dat MiMyc het huidige adjuvant kan vervangen. Komend jaar willen we een nieuw *in vivo* experiment uitvoeren om te vergelijken of MiMyc daar ook, net als in het laboratorium, een vergelijkbaar vermogen heeft om het immuunsysteem te activeren als het normaal gebruikte adjuvant. Pas wanneer we dat vast hebben kunnen stellen, kunnen we eventueel overgaan tot vervanging van het huidige adjuvant.

Openheid en communicatie

Naast het inpassen van de drie V principes binnen de eigen organisatie participeert het BPRC ook in verschillende (inter)nationale gremia die zich bezighouden met proefdiergebruik. BPRC diervverzorgers, dierenartsen en ethologen nemen actief deel aan verschillende (inter)nationale meetings en congressen waarbij ervaringen met vakgenoten uitgewisseld worden. Ook zijn ze actief betrokken bij organisaties zoals de Biotechnische Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde, en de Europese Vereniging voor dierenartsen. Door het uitwisselen van ervaringen met vakgenoten kunnen methoden en protocollen van verschillende instituten op het gebied van voeding, huisvesting en verzorging gestandaardiseerd worden en wordt een belangrijke bijdrage geleverd aan de drie V's en dus aan het dierenwelzijn.

Verder heeft de secretaris van de DEC van het BPRC zitting in het bestuur van de overkoepelende organisatie van DEC's in Nederland: de NV-DEC. Deze organisatie zet zich vooral in voor scholing en bijscholing van DEC leden.

Door het geven van rondleidingen, open dagen en voorlichtingen probeert het BPRC zo transparant mogelijk te zijn. Vanzelfsprekend kan dit alleen met inachtneming van het waarborgen van de veiligheid en gezondheid van dier en mens. Het BPRC biedt studenten de mogelijkheid om hun (afstudeer)stage op het BPRC uit te voeren. Studenten van VMBO, MBO, HBO en Universiteiten maken hier veelvuldig gebruik van. Verder worden er regelmatig rondleidingen verzorgd aan geïnteresseerden, zoals scholieren en studenten. Ook in 2015 zijn er rondleidingen geweest voor een groot aantal scholen, opleidingen en geïnteresseerde groepen uit binnen- en buitenland, waaronder het team van VICE documentaries. Hun documentaire over het BPRC is hier te zien: www.vice.com/nl/video/achter-de-hekken-van-het-apentestlab-in-rijswijk-274.

Daarnaast hebben onze diertrainers en koloniemanager lezingen verzorgd bij verschillende gelegenheden en geeft het BPRC workshops op vaktechnische gebieden. Verder verschaft het BPRC op verzoek informatie aan de Stichting Informatie Dierproeven (www.stichtinginformatiedierproeven.nl) en levert het sprekers voor debatten over proefdiergebruik. Het hoofd van de Unit Alternatieven is sinds 2010 lid van de redactieraad die de brochure "Dierproeven: Zo doen ze dat!" op inhoud toetst.

Internationaal heeft het BPRC een actieve rol in de initiatieven die georganiseerd worden door het Engelse Centrum voor de 3Vs (UK National Centre for 3Rs: www.nc3rs.org.uk) om het gebruik van alternatieven te stimuleren (Expert working group 'Non-human primates in monoclonal antibody studies').



Niets van deze uitgave mag worden overgenomen en/of vermenigvuldigd zonder bronvermelding.