

A close-up photograph of a multi-well microplate with several pipette tips positioned above it, ready for use. The image has a blue tint and is used as a background for the report cover.

Wetenschappelijk Jaarverslag

2024



Biomedical Primate
Research Centre

Colofon

© BPRC september 2025

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Biomedical Primate Research Centre (BPRC), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Over dit verslag:

Het Wetenschappelijk Jaarverslag van het BPRC verschijnt jaarlijks. Daarnaast verschijnt er tweejaarlijks een Proefdierkundig Jaarverslag. Deze zijn te vinden op onze [website](#).

De lay-out van dit verslag is geoptimaliseerd voor weergave op het scherm. Denk aan het milieu voordat u gaat printen.

Samenstelling:

M. Vierboom

Vormgeving en lay-out:

F.van Hassel

Foto's:

Coverfoto: Shutterstock.

Foto's in het binnenwerk: Shutterstock en BPRC, enkelen zijn gegenereerd met behulp van AI.

Contact:

Postadres: Postbus 3306, 2280 GH Rijswijk

Bezoekadres: Lange Kleiweg 161, 2288 GJ Rijswijk

Telefoon +31 15 284 25 00

E-mail: info@bprc.nl

www.bprc.nl



Van de directeur

2024 was wederom een jaar waarin we gezamenlijk veel hebben bereikt. Binnen het BPRC werkten onderzoekers, dierverzorgers, dierenartsen, technici en ondersteunende teams dagelijks aan onze missie: bijdragen aan beter begrip van gezondheid en ziekte, met respect voor mens en dier. De basis leggen voor nieuwe diagnostica, therapieën en vaccins die mensen wereldwijd kunnen beschermen en genezen van ernstige ziektes.

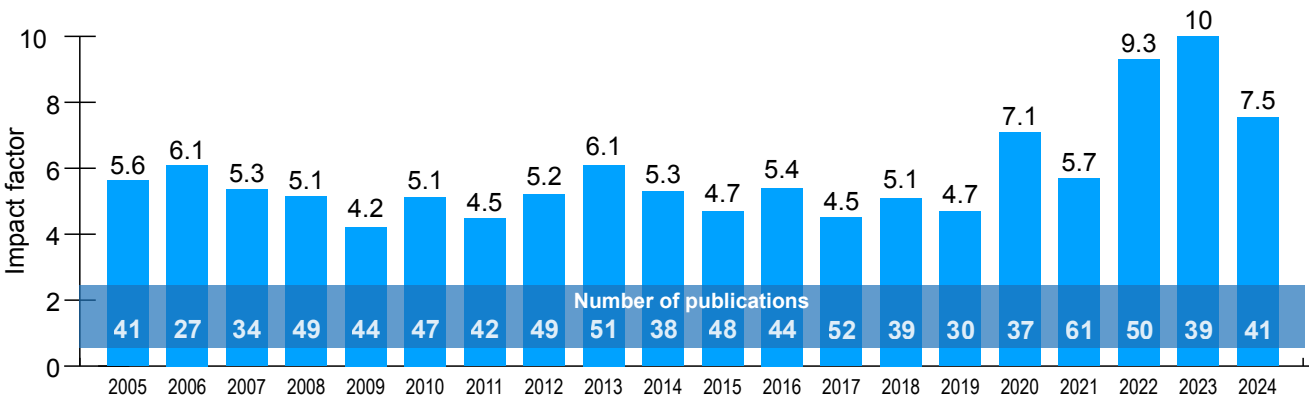
We waren opnieuw wetenschappelijk goed zichtbaar met 41 publicaties, de succesvolle verdediging van een proefschrift, en presentaties op congressen en symposia. We gingen nieuwe samenwerkingen aan in binnen- en buitenland. De innovatieve

in vitro methoden die ons helpen om meer onderzoek zonder dieren te doen kwamen verder op stoom. Op de valreep van 2024 kwam een prachtig nieuw apparaat binnen om onze state of the art faciliteiten uit te breiden, waardoor we nu zelfs ‘microchirurgie op celniveau’ in het lab kunnen bedrijven.

Financieel waren we ook gezond: we sloten het boekjaar af met een klein positief resultaat.

In dit jaarverslag kunt u uitgebreid lezen hoe 2024 bij het BPRC eruit zag, wat we gedaan hebben, hoe en waarom. Ik wens u veel leesplezier.

Merel F. M. Langelaar
Directeur BPRC



Inhoudsopgave

Onderzoek met apen	5
Onze financiële resultaten.....	10
Cijfers & weetjes	13
Gezondheid, veiligheid & milieu.....	14
BPRC's Onderzoeksgebieden	15
Alternatieven.....	16
Advanced In Vitro Model Systems	19
Ethologie.....	26
Primaten biologie & welzijn	29
Medische beeldvorming	32
Tuberculose	33
Vergelijkende genetica & verfijning	37
Griep	43
SARS-CoV-2 en COVID-19	44
Riftvalleikoorts.....	45
Immuuntherapie tegen autoimmuunziekten.....	46
Malaria.....	47
Neurobiologie & veroudering.....	49
Outreach.....	57



Onderzoek met apen

Welkom bij het wetenschappelijk jaarverslag 2024 van het Biomedical Primate Research Centre (BPRC). In dit verslag informeren onze wetenschappers u over hun onderzoek met apen en hun wetenschappelijke bevindingen. Ons werk bestrijkt veel verschillende aspecten, samenwerkingen met (inter-)nationale partners en financieringsinstanties. Dit alles benadrukt de hoge kwaliteit en wetenschappelijke relevantie van ons werk.

Op 1 Januari, 2024 had het BPRC 968 niet humane primaten waarvan 677 resusapen (*Macaca mulatta*), 203 java-apen (*Macaca fascicularis*) en 88 witoorpenseelaapjes (*Callithrix Jacchus*).

Op 31 december, 2024 huisvestte het BPRC 930 niet humane primaten waarvan 657 resusapen (*Macaca mulatta*), 216 java-apen (*Macaca fascicularis*) en 57 witoorpenseelaapjes (*Callithrix Jacchus*). Deze aantallen zijn gerapporteerd aan de de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA)

BPRC doet onderzoek naar levensbedreigende en of ernstig invaliderende ziekten en alternatieven. De ontwikkeling en implementatie van de 3V's - **V**erfijning, **V**ermindering

en **V**ervanging - zijn door het hele BPRC zichtbaar. In dit verslag vindt u voorbeelden van hoe verfijning van diermodellen leidt tot een vermindering van het aantal gebruikte dieren.

Waarom hebben we nog steeds dieren nodig voor onderzoek?

BPRC richt zich op levensbedreigende en/of invaliderende ziekten die miljoenen mensen treffen. Het gaat om ziekten zonder genezing of behandeling omdat de complexe ziekteprocessen nog niet volledig begrepen zijn. De Europese Commissie heeft geconcludeerd dat het type onderzoek dat bij BPRC wordt uitgevoerd niet zonder levende dieren kan worden gedaan.

Waarom gebruikt het BPRC specifiek apen voor dit onderzoek

De nauwe evolutionaire verwantschap van niet humane primaten met de mens vertaalt zich in vergelijkbare fysiologie, immunologie wat de ontwikkeling van nieuwe therapieën vanuit de apen beter vertaalbaar maakt voor de mens. Het onderzoek bij het BPRC richt zich vooral op infectieziekten zoals virusinfecties, malaria en tuberculose en aandoeningen van het centraal zenuwstelsel die vooral bij veroudering optreden zoals de ziekte van Parkinson en Alzheimer.

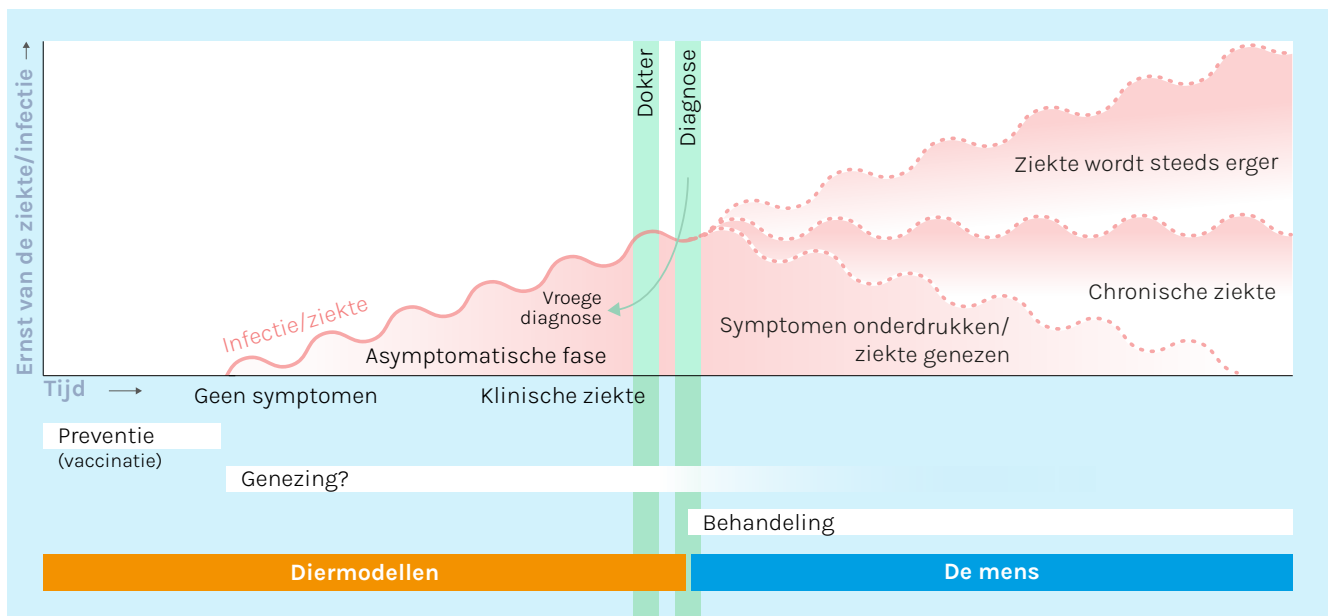


Onderzoek met apen

Onderzoek naar vroege ziekteprocessen

Een patiënt gaat pas naar de dokter wanneer hij of zij symptomen ervaart. Op dat moment kan het ziekteproces al een tijd gaande zijn en schade hebben

veroorzaakt aan cellen en/of organen. We weten dus niet wat er in de vroege - asymptomatische - fase van een ziekte bij mensen gebeurt. Doordat we in onze experimentele ziektemodellen dieren op een door ons bepaald tijdstip



Figuur 1. De asymptomatische fase van ziekteprocessen.

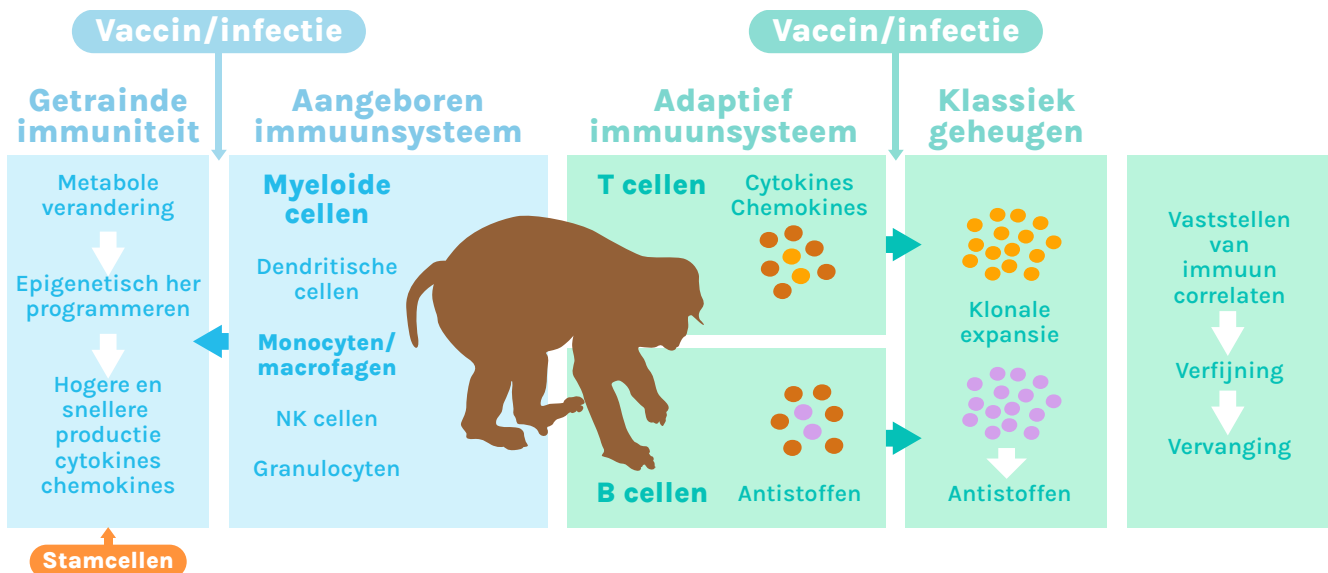
Als we het verloop van een infectie/ziekte (op de y-as) uitzetten tegen de tijd waarin deze zich ontwikkelt (op de x-as) dan zien we dat in de eerste fase van een ziekte er eigenlijk nog geen verschijnselen zijn die aangeven dat je geïnfecteerd of ziek bent. Dit noemen we de latente of asymptomatische fase. Naarmate de tijd vordert, neemt de infectie/ziekte toe en ook de symptomen die zich uiteindelijk uiten in klinische ziekte. Dit kan dagen tot jaren duren. Het is meestal pas op dit moment dat de dokter erbij wordt geroepen en aan de hand van onderzoek en laboratoriumtests een diagnose kan stellen. Alleen wanneer de diagnose is gesteld, kan de juiste behandeling beginnen. Voor veel chronische aandoeningen geldt echter dat er een punt is in het ziekteverloop dat er onomkeerbare (onherstelbare) schade is opgelopen. Als we vóór dat punt hadden kunnen beginnen met de behandeling hadden we de schade kunnen beperken of zelfs nog kunnen herstellen. Dus in het gunstigste geval wordt de ziekte gediagnosticeerd vóór het punt dat er onomkeerbare schade is. Behandeling kan dan nog

leiden tot genezing. Medicijnen kunnen helpen om het verdere verloop van de ziekte te onderdrukken, maar de schade is onomkeerbaar en medicijnen kunnen de schade niet ongedaan maken (zoals bij Alzheimer of Parkinson maar bijvoorbeeld ook bij de gevolgen van een infectieziekte - long COVID).

Veel infectieziekten zijn te voorkomen door een vaccinatie. Andere ziekten kunnen profylactisch worden behandeld (malaria) of therapeutisch (tuberculose). Het bestuderen van een ziekte en potentiële nieuwe medicijnen bij mensen is alleen mogelijk na de diagnose van de ziekte. Om de vroege fase van een ziekte te bestuderen, zijn diermodellen noodzakelijk die de infectie of ziekte bij mensen nabootsen. Het begrijpen van vroege gebeurtenissen door het gebruik van diermodellen die de infectie of ziekte bij mensen nabootsen maakt een vroege diagnose mogelijk waardoor eerder met een behandeling kan worden begonnen, kwaliteit van leven toeneemt en de zorgkosten omlaag gaan.



Onderzoek met apen



Figuur 2. Vaccin onderzoek.

In de klassieke vaccinologie proberen we langdurige immuniteit tegen een ziekteverwekker op te wekken. Daarvoor worden beide delen van het immuunsysteem gemobiliseerd. Namelijk het aangeboren immuunsysteem en een adaptief immuunsysteem. Een vaccin bestaat uit een adjuvans en een ziekte-specifieke component. Het adjuvans is er om het aangeboren immuunsysteem (myeloïde cellen zoals dendritische cellen en macrofagen) te activeren en bepaalt zowel de kwaliteit van de afweerreactie als de kwantiteit. De ziekte-specifieke component, dat kan bestaan uit geïnactiveerde componenten van de ziekteverwekker, stuurt het adaptieve immuunsysteem (T en B cellen) aan en zorgt voor het specifieke geheugen tegen de ziekteverwekker. Het resulteert in een grotere aantallen T en B cellen (klonale expansie) die specifiek zijn voor die ene ziekte. Waarbij T cellen verantwoordelijk zijn voor het orkestreren van een gecoördineerde aanval tegen de ziekteverwekker door het uitscheiden van signaalstoffen (cytokines/chemokines) en B cellen zorgen voor de productie van antistoffen die gericht zijn tegen de ziekteverwekker. Ook infectie met de ziekteverwekker zelf kan zo'n specifieke immuneresponse opwekken. In beide

gevallen, zowel bij vaccinatie als infectie, zal bij een tweede confrontatie met dezelfde ziekteverwekker het immuunsysteem sneller reageren waardoor je of minder of helemaal niet ziek wordt. Het aangeboren immuunsysteem werd alleen maar gezien als aanjager van de afweer reactie maar werd zelf als onveranderlijk beschouwd. Dat bleek niet te kloppen. Ook het aangeboren immuunsysteem, bestaande uit myeloïde cellen, bezit een geheugen. Dit geheugen wordt echter op een andere manier vastgelegd en is gericht tegen een bredere groep ziekteverwekkers. Door metabole veranderingen in de myeloïde cel, tijdens een vaccinatie of infectie, vindt er een verandering plaats op de manier waarop het DNA georganiseerd is (epigenetische herprogrammering). Het DNA wordt makkelijker toegankelijk voor het afschrijven van de informatie die nodig is om cytokines/chemokines te produceren en die betrokken zijn bij het sturen van de afweer reactie. Dit fenomeen heet getrainde immuniteit ('trained immunity'). Deze veranderingen van de DNA organisatie kan langdurig opgeslagen worden in stamcellen zodat nieuw geproduceerde myeloïde cellen ook deze verbeterde kwaliteiten hebben.



Onderzoek met apen

bijvoorbeeld infecteren, kunnen we juist die vroege fase van het ziekteproces bestuderen. We kunnen kijken of er in deze vroege fase veranderingen optreden in het bloed die specifiek zijn voor de ziekte waardoor we een vroege diagnose kunnen stellen. Een vroege diagnose van de ziekten maakt ook een vroege behandeling mogelijk, op een tijdstip dat er nog weinig schade is veroorzaakt.

Ontwikkeling van dierproefvrije alternatieven

Het ontrafelen van ziekteprocessen is niet alleen noodzakelijk voor een juiste behandeling, het schept ook de voorwaarden om dierproefvrije alternatieve methoden te ontwikkelen om daar vervolgens nieuwe behandelingen mee te testen. Voordat men kan denken aan de ontwikkeling van een dierproefvrije methode om potentiële geneesmiddelen of behandelingen te evalueren, is een beter begrip van een ziekte en haar kritieke gebeurtenissen nodig.

Vaccin studies

Vaccins zijn een veilige manier om immuungeheugen op te bouwen zonder het potentiële risico op het ontwikkelen van ziekte-gerelateerde complicaties. Veel infectieziekten kunnen worden voorkomen door vaccins, maar voor

veel ziekteverwekkers zijn nog geen goede vaccins beschikbaar. Om de effectiviteit van een experimenteel vaccin te beoordelen, zijn studies vereist waarbij het proefdier wordt geïnfecteerd met de ziekteverwekker. Na vaccinatie wordt getest of de immuunrespons effectief genoeg is om te beschermen tegen het pathogeen of tegen de ziekte. Hiervoor is een model nodig dat zowel gevoelig is voor de vaccinatie als voor het pathogeen. Dit maakt dat knaagdieren vaak niet het beste model zijn. Door zoönose (infecties die van dieren op mensen kunnen overgaan) zijn veel apen gevoelig voor veel van de ziekteverwekkers waar mensen ook gevoelig voor zijn.

Aangezien de meeste vaccins die bij het BPRC worden getest, zijn ontwikkeld voor menselijk gebruik, zouden mensen het beste model zijn. Echter, slechts voor een beperkt aantal infectieziekten is het toegestaan om mensen zelf bloot te stellen aan een ziekteverwekker zoals bij malaria en griep bijvoorbeeld. Om het medisch risico voor de menselijke vrijwilligers te beperken, worden deze infectiestudies in de mens doorgaans uitgevoerd met zwakke, verzwakte of geneesbare stammen van de ziekteverwekker, en alleen met vaccinkandidaten waarvan de veiligheid in diermodellen is aangetoond. Voor de



Onderzoek met apen

overgrote meerderheid van de vaccin-effectiviteitsstudies die bij het BPRC worden uitgevoerd, zijn geen modellen in de mens beschikbaar.

In dit rapport presenteren wij met trots onze bijdrage aan de wetenschap, de 3V's en de ontwikkeling van dierproefvrije alternatieven.

Meer informatie

- Meer informatie over dieren in experimenten is te vinden bij [Stichting Informatie Dierproeven](#),
- Europese regelgevende instanties ([Richtlijn 2010/63/EU](#)) en de Nederlandse wetgeving ([Wet op de dierproeven](#)).
- De [Centrale Commissie Dierproeven](#) (CCD) is in Nederland het wettelijke orgaan dat bevoegd is om vergunningen te verlenen.
- De accreditatie van het BPRC door [AAALAC International](#) garandeert goede institutionele beleidsvoering, dierenverzorging en welzijn, en veterinaire zorg bij het BPRC.



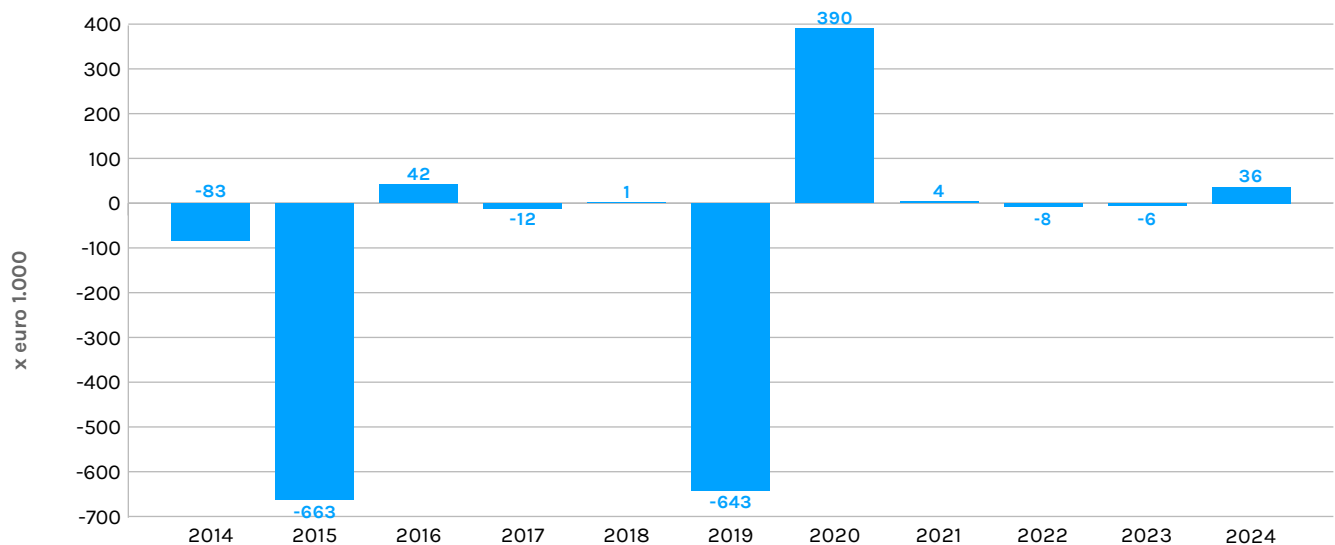
Onze financiële resultaten

De Stichting Biomedical Primate Research Centre (BPRC) sloot het boekjaar 2024 af met een licht positief resultaat van € 36.000.

De totale projectomzet steeg van € 14,2 miljoen euro in 2023 naar € 14,9 miljoen in 2024. Deze inkomstenstijging is te danken aan meer inkomsten die kostendekkend zijn.

De operationele kosten zijn 2 procent hoger dan begroot voor het jaar 2024.

Resultatenontwikkeling BPRC 2014-2024





Onze financiële resultaten

PROFIT AND LOSS ACCOUNT

	2024 (K€)	2023 (K€)
Turnover projects (extern)	4.622	4.221
Turnover projects (subsidy)	10.089	9.720
Total turnover projects	14.711	13.941
Other excluding interest	238	237
	238	237
Total turnover	14.949	14.178
External direct project costs	438	478
Staff costs	9.043	8.566
Depreciation	742	715
Other operating charges	4.803	4.471
Total operating costs	15.026	14.230
Profit/loss on ordinary activities	77-	52-
Interest	113	46
Profit for the financial year	36	6-
Tax	-	-
Profit for the financial year after tax	36	6-

EFFECTIVE PERSONNEL

	2024		2023	
Service Departments	16,7	16%	16,4	17%
Animal Sience Department	41,3	39%	40,0	40%
Research	47,2	45%	42,7	43%
Total	105,2	100%	99,1	100%

BALANCE SHEET 31 DECEMBER

	2024 (K€)	2023 (K€)
ASSETS		
FIXED ASSETS		
Buildings and structures	21.133	22.537
Tangible fixed assets	1.988	1.354
	23.121	23.891
CURRENT ASSETS		
STOCKS	88	89
DEBTORS DUE WITHIN ONE YEAR		
Work in progress	1.132	632
Receivables from contracts	626	449
Receivables tax	233	428
Other receivables	231	239
	2.222	1.748
Cash at bank and in hand	12.639	13.237
Total assets	38.070	38.965

LIABILITIES

EQUITY

	2024 (K€)	2023 (K€)
Equity	4.498	4.504
Revaluation reserve buildings	3.832	4.351
Result current year	36	6-
	8.366	8.849
PROVISIONS		
Primates	-	-
Deferred tax liabilities	-	-
(Flexibel) retirement	-	-
Repairs buildings	1.610	1.662
	1.610	1.662
LONG TERM DEBTS		
Bank	15.329	16.648
Received in advance on asstes	5.407	5.626
	20.736	22.274
SHORT TERM DEBTS		
Received in advance on projects	2.598	1.723
Received in advance on assets	187	251
Received in advance subsidy	873	700
Accounts Payable (TAX)	440	423
(Flexibel) retirement	122	114
Accounts Payable	570	443
Commitment Bank	1.319	1.256
Other liabilities	1.249	1.270
	7.358	6.180
Total liabilities	38.070	38.965



Onze financiële resultaten

WNT-Verantwoording Organisatie BPRC

BEZOLDIGING TOPFUNCTIONARISSEN

Leidinggevende topfunctionarissen

Gegevens 2024

Bedragen X 1€

Functie(s)	Directeur	Directeur
Aanvang en einde functievervulling in 2024	1/1 - 7/12	15/11 - 31/12
Omvang dienstverband (in fte)	1,0	1,0
Dienstbetrekking	Ja	Ja

Bezoldiging

Beloning plus belastbare onkostenvergoedingen	184.816	16.849
Beloningen betaalbaar op termijn	31.157	3.775
Subtotaal	215.974	20.624

Individueel toepasselijk bezoldigingsmaximum 217.721 29.921

Onverschuldigd betaald en nog niet terugontvangen bedrag NVT NVT

Bezoldiging 215.974 20.624

Reden waarom de overschrijding al dan niet is toegestaan NVT NVT

Toelichting op de vordering wegens onverschuldigde betaling NVT NVT

Gegevens 2023

Aanvang en einde functievervulling in 2023	1/1 - 31/12	1/1 - 31/12
Omvang dienstverband (in fte)	1,0	0,0
Dienstbetrekking	Ja	Nee

Bezoldiging

Beloning plus belastbare onkostenvergoedingen	172.714	0
Beloningen betaalbaar op termijn	33.593	0
Subtotaal	206.307	0

Individueel toepasselijk bezoldigingsmaximum 223.000 0

Bezoldiging 206.307 0

TOEZICHTENDE TOPFUNCTIONARISSEN

Gegevens 2024

Bedragen X 1€

Functie(s)	Lid Raad van Toezicht (Voorzitter)	Lid Raad van Toezicht	Lid Raad van Toezicht	Lid Raad van Toezicht
Aanvang en einde functievervulling in 2024	1/1 - 31/12	1/3 - 31/12	1/1 - 31/12	1/1 - 31/12

Bezoldiging

Bezoldiging	14.000	8.333	10.000	10.000
Individueel toepasselijk bezoldigingsmaximum	34.950	19.480	23.300	23.300

Onverschuldigd betaald en nog niet terugontvangen bedrag NVT NVT NVT NVT

Reden waarom de overschrijding al dan niet is toegestaan NVT NVT NVT NVT

Toelichting op de vordering wegens onverschuldigde betaling NVT NVT NVT NVT

Gegevens 2023

Aanvang en einde functievervulling in 2023	1/1 - 31/12	NVT	1/12 - 31/12	1/1 - 31/12
Bezoldiging	13.988		10.000	10.000
Individueel toepasselijk bezoldigingsmaximum	33.450		22.300	22.300

Gegevens 2024

Bedragen X 1€

Functie(s)	Lid Raad van Toezicht	Lid Raad van Toezicht	Lid Raad van Toezicht	Lid Raad van Toezicht
Aanvang en einde functievervulling in 2024	1/1 - 31/12	NVT	1/1 - 31/12	1/1 - 31/12

Bezoldiging

Bezoldiging	10.000		10.000	10.000
Individueel toepasselijk bezoldigingsmaximum	23.300		23.300	23.300

Onverschuldigd betaald en nog niet terugontvangen bedrag NVT NVT NVT NVT

Reden waarom de overschrijding al dan niet is toegestaan NVT NVT NVT NVT

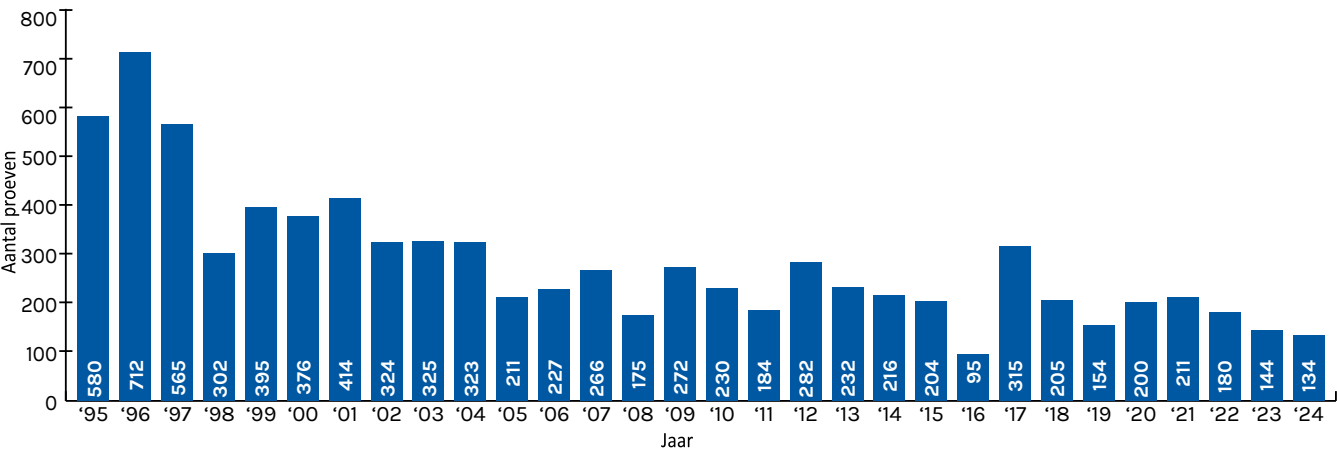
Toelichting op de vordering wegens onverschuldigde betaling NVT NVT NVT NVT

Gegevens 2023

Aanvang en einde functievervulling in 2023	1/1 - 31/12	1/1 - 31/12	1/1 - 31/12	1/1 - 31/12
Bezoldiging	10.000	10.000	10.000	10.000
Individueel toepasselijk bezoldigingsmaximum	22.300	22.300	22.300	22.300



Cijfers & weetjes



Het aantal apen waarmee we door de jaren heen hebben gewerkt en de wetenschappelijke prestaties in 2024.

We hebben

41 wetenschappelijke publicaties

gepubliceerd
(gemiddelde IF = 7,55) .

We hebben

8 PhD studenten

begeleid bij het schrijven en verdedigen van hun proefschrift.

We hebben

23 updates op onze website

geplaatst in de **newsfeed**.



Gezondheid, veiligheid & milieu

De gezondheid en veiligheid van onze apenkolonie en ons personeel, evenals de zorg voor ons milieu, maken deel uit van BPRC's beleid. We hebben een milieubeheersysteem dat ISO14001-gecertificeerd is (ISO14001:2015) en waarmee we onze ecologische voetafdruk beheren en continu proberen te verkleinen.

De belangrijkste aspecten van het gezondheids-, veiligheids- en milieubeleid van BPRC zijn:

- Microbiologische veiligheid;
- Voorkomen dat medewerkers geïnfecteerd raken.
- Bescherming van het milieu tegen het vrijkomen van biologische agentia (inclusief GGO's).
- Beperking van het gebruik van gevaarlijke stoffen.
- Efficiënt energie- en waterverbruik.

Energieverbruik

De afgelopen jaren heeft BPRC geïnvesteerd in het terugdringen van het energieverbruik, bijvoorbeeld door lichtbronnen te vervangen door efficiëntere LED-verlichtingen en installaties voor warmteopwekking te vervangen voor energiezuiniger installaties.

Wij beschouwen de volgende aspecten als integrale onderdelen van onze bedrijfsvoering:

- Voortdurende bewustmaking van veiligheids- en milieukwesties en het verstrekken van informatie over deze zorgen aan alle medewerkers en gasten.
- Het aanstellen van medewerkers die belast zijn met het uitvoeren van de taken die voortvloeien uit ons Arbo- en Milieubeleid.
- Medewerkers en anderen informeren over de kwaliteit.
- Het creëren van de juiste voorzieningen en ervoor zorgen dat installaties en apparatuur goed worden gebruikt.
- Klachten met betrekking tot gezondheids- en veiligheids- en milieubeschermingskwesties identificeren, registreren en correct afhandelen.
- Het laten uitvoeren van jaarlijkse interne audits.

Veiligheidsbewustzijn en training

Het zich bewust zijn van de veiligheids- en milieuaspecten die zich voordoen tijdens het werk is een belangrijk onderdeel van de dagelijkse routine en BPRC-medewerkers worden periodiek getraind op al deze aspecten van veilig werken.



BPRC's Onderzoeksgebieden

Het modelleren van potentieel levensbedreigende menselijke ziekten in niet-menselijke primaten vereist uitgebreide kennis en toewijding op het gebied van dierverzorging, koloniebeheer en translationeel onderzoek. Wetenschappers van het BPRC worden wereldwijd erkend om hun expertise in de vertaling van door virussen, bacteriën en parasieten veroorzaakte menselijke ziekten naar niet-menselijke primaten, evenals op het gebied van verouderingsziekten en genetica.

Alternatieven.....	17
Advanced In Vitro Model Systems	20
Ethologie.....	27
Primaten biologie & welzijn	30
Medische beeldvorming	33
Tuberculose	34
Vergelijkende genetica & verfijning	38
Griep	44
SARS-CoV-2 en COVID-19	45
Riftvalleikoorts.....	46
Immuuntherapie tegen autoimmuunziekten.....	47
Malaria	48
Neurobiologie & veroudering	50



Onderzoeksgebieden

Alternatieven

Apen lijken op mensen. Niet alleen hoe ze eruitzien, maar ook alle fysiologische processen in het lichaam. Dat komt doordat apen genetisch met ons verwant zijn. Vanwege deze evolutionaire relatie zijn apen soms een goed model om menselijke ziekten te bestuderen. Maar alleen als er geen andere manier is.

Werken met apen brengt een grote verantwoordelijkheid met zich mee. Wij zijn verantwoordelijk voor het welzijn van de dieren in onze kolonies. We streven er voortdurend naar onderzoek te doen dat geen dierproeven omvat om zo het aantal dieren waarmee we werken te verminderen. Ondertussen huisvesten en verzorgen we onze apen met de grootst mogelijke zorg. Dat doen we volgens de principes van de **3V's**: **V**ervanging, **V**ermindering en **V**erfijning. Verfijning en vermindering kunnen hand in hand gaan, omdat verfijning van een dierenmodel kan leiden tot vermindering van het aantal dieren per experimentele groep.

Verfijning

- Verbetering van dierenwelzijn is een continu proces binnen ons instituut. Het BPRC personeel neemt deel aan (inter)nationale opleidingsprogramma's om hun hoge standaarden te behouden en nieuwe inzichten te verkrijgen.
- Alle dieren worden sociaal gehuisvest.
- Stress is schadelijk voor mens en dier. Het beïnvloedt dieren in fokgroepen en kan zelfs de resultaten van een experiment verstoren. Om stress te vermijden, moet je stressvolle gebeurtenissen identificeren. Daarvoor heb je objectieve en betrouwbare parameters nodig.
 - Het meten van cortisolniveaus in haarmonsters kan informatie geven over het basale stressniveau van een individueel dier. Door een haar in kleinere stukken te knippen en te vermalen kunnen we het cortisol uit het haar isoleren. Vervolgens kan de relatie worden gelegd tussen



Pluk haar in folie doen voor meting cortisolwaarden.



Onderzoeksgebieden

Alternatieven

de gemeten cortisolwaarden en mogelijke stressvolle gebeurtenissen over een periode van de afgelopen paar maanden.

- Op een leeftijd van 3-4 jaar worden dieren uit hun geboortegroep gehaald en verhuisd naar kleinere verblijven. Het is bijna altijd mogelijk om dieren die in dezelfde groep geboren zijn in een duo te huisvesten. Soms kan dat niet, en wordt een dier geïntroduceerd aan een onbekend ander dier. Met 24-uurs cameraopnames kan hun gedrag worden gevolgd in afwezigheid van een verzorger. Op deze manier krijgen we informatie over de compatibiliteit van dieren, en kunnen we een geschiktere kooigenoot zoeken wanneer dieren niet goed bij elkaar passen.
- Positieve bekrachtigingstraining (PRT). Alle dierverzorgers trainen hun dieren een aantal keer per week; dieren leren bijvoorbeeld om apart te zitten van hun kooigenoot, of om vloeistof te drinken uit een spuit. Hierdoor kunnen bepaalde biotechnische handelingen worden uitgevoerd zonder verdoving, of kan orale medicatie vrijwillig worden toegediend.
- Dierverzorgers besteden een deel van hun tijd aan verrijking, zoals het uitdelen van voerpuzzels of speelgoed of zijn bezig met het herinrichten van

binnen- en buitenverblijven.

- Het dieet wordt verder gevarieerd om natuurlijke voedingsroutines te stimuleren.
- Alle dieren in experimenten worden minimaal tweemaal per dag geobserveerd. Tijdens observaties worden verschillende parameters gescoord. Normaal vertonen dieren een breed scala aan gedragingen, maar bij (infectie)ziekte modellen kan hun gedrag veranderen. Omdat dat subjectief en moeilijk waarneembaar is, meten wij zo nodig activiteit via telemetrie. Hiermee registreren we drie-dimensionale bewegingen, en indien nodig ook lichaamstemperatuur, hartslag en bloeddruk. Dit leidt tot verdere verfijning van de modellen.

Vermindering

Het optimaliseren en standaardiseren van *in vitro* testen speelt een belangrijke rol bij het verminderen van het aantal dieren waarmee we werken. Ook in 2023 zijn er nieuwe technieken ingevoerd. Door deze nieuwe omstandigheden streven we naar minder variatie in laboratoriumtesten, zodat kleinere groepsgroottes in experimenten mogelijk zijn.



Onderzoeksgebieden

Alternatieven

Statistiek bij BPRC

Statistiek is een belangrijk kenmerk van goede wetenschap. Niet alleen achteraf om te bepalen of een vaccin effectief was, maar ook vooraf bij het ontwerp van een studie. Daarom maakt goede statistiek deel uit van de 3V's.

Statistiek wordt vaak gebruikt om vast te stellen of verschillen in uitkomsten significant zijn. Dit gebeurt door de nulhypothese al dan niet te verwerpen. De nulhypothese stelt dat een behandeling geen significant effect heeft. Daarvoor wordt de p waarde berekend. Als deze kleiner is dan 0,05,

is de kans dat een resultaat door toeval ontstond kleiner dan 1 op 20. In dat geval wordt de nulhypothese verworpen en ondersteunt het resultaat de alternatieve hypothese dat het verschil door de behandeling komt.

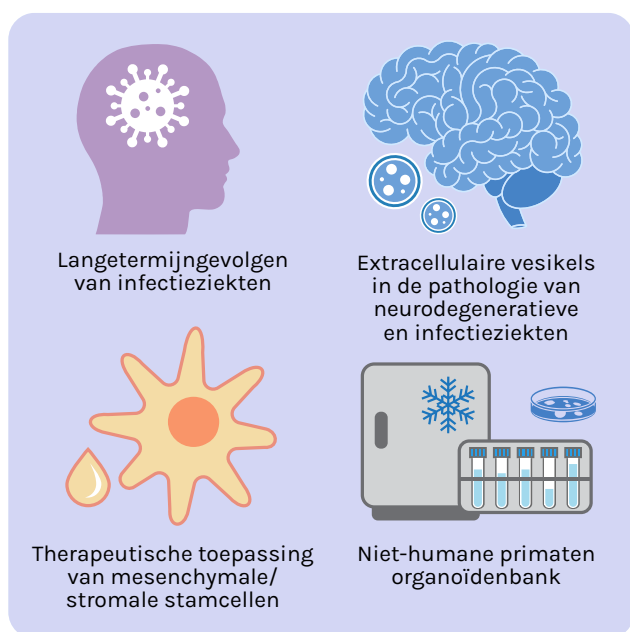
Maar statistische testen zijn alleen zinvol als het onderzoek goed is ontworpen. Bij te kleine groepen kan een echt verschil onopgemerkt blijven. Bij te grote groepen worden verschillen ontdekt, maar ten koste van te veel dieren. Daarom omvat studieontwerp ook altijd een zogenaamde *power-berekening*.



Onderzoeksgebieden

Advanced In Vitro Model Systems

Momenteel heeft AIMS vier onderzoeksgebieden, die hieronder worden vermeld (Figuur 1). Ons doel is om deze vier pijlers verder te ontwikkelen door samenwerkingen binnen BPRC evenals nationaal en internationaal te versterken en uit te breiden.



Figuur 1. Focusgebieden van het Advanced In Vitro Model Systems platform

1. Langetermijngevolgen van infectieziekten

Onze huidige focus ligt op het onderzoeken van de langetermijngevolgen van SARS-CoV-2-infectie.

a Impact van SARS-CoV-2 op de hersenen

Betrokkenheid van het zenuwstelsel (neurologische) bij SARS-CoV-2-infectie is al sinds de vroege stadia van de pandemie gemeld. Acute manifestaties omvatten verlies van reuk, schade aan het centraal zenuwstelsel en de bloedvaten in de hersenen. Hoewel het bewijs dat virussen direct het hersenweefsel infecteren beperkt is, suggereren gegevens dat schade aan de bloedvaten, verstoring van de bloed-hersenbarrière en neuro-inflammatie (ontsteking van zenuwweefsel) de dominante mechanismen zijn. Neuropathologie en beeldvormingsstudies benadrukken schade aan de kleine bloedvaten (microvasculair), activatie van cellen van het immuunsysteem (microglia cellen) en laesies door zuurstof gebrek (ischemie). Beeldvormingsonderzoeken over de tijd (longitudinaal), zoals analyses uit de UK Biobank (weefsel bank), hebben verlies van grijze stof aangetoond in de reukzenuw en de hersenschors (corticale) gebieden die



Onderzoeksgebieden

Advanced In Vitro Model Systems

belangrijk zijn bij geheugen, zelfs na milde infecties.

De post-acute fase, bekend als Long-COVID, omvat vaak aanhoudende neurologische symptomen, met name cognitieve stoornissen of mist in de hersenen ("brain fog."). Studies van grote groepen patiënten (cohortstudies) bevestigen betekenisvolle dalingen in geheugen, redeneren en aandacht, met herstel bij velen, maar niet bij iedereen.

Huidige mechanistische modellen benadrukken een chronische verstoring van het immuunsysteem, micro vasculaire pathologie en activatie van lokale immuuncellen als waarschijnlijke oorzaak, in plaats van voortdurende aanwezigheid van het virus (virale persistentie) in de hersenen. Gezamenlijk wijzen deze bevindingen het centrale zenuwstelsel als een belangrijk doelwit van SARS-CoV-2 via indirecte vasculaire en inflammatoire paden, wat leidt tot zowel acute schade als langdurig verslechterde cognitieve functies.

Wij onderzoeken de impact van SARS-CoV-2 op de hersenen in samenwerking met de afdeling Neurobiologie en Veroudering. Het doel is om te combineren wat we leren van *in vivo* observaties bij niet-humane primaten

(NHP) met wat we kunnen modelleren in *in vitro*. Hiervoor hebben we kweken van corticale neuronen en astrocyten opgezet. De impact van SARS-CoV-2 wordt onderzocht in de context van Long-COVID, maar we bestuderen ook de meer langdurige effecten van het virus op de hersenen, in een poging het effect op de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer (ZvA) en Parkinson (ZvP) te begrijpen.

b Impact van SARS-CoV-2 op de darmen

SARS-CoV-2 heeft ook een effect op het maag-darmkanaal. Een aanzienlijk deel van de patiënten heeft last van diarree, misselijkheid, buikpijn of gebrek aan eetlust tijdens de acute infectie, soms onafhankelijk van ademhalingsproblemen (respiratoire symptomen). De hoge expressie van de SARS-CoV-2-receptor en ACE2, in enterocyten, cellen van de dunne darm, maakt het aannemelijk dat het virus daar binnenkomt. Viraal RNA en eiwitten zijn ontdekt in darmweefsel en ontlasting, en in sommige gevallen houdt de uitscheiding aan nadat het virus uit de luchtwegen verdwenen is, wat wijst op een langdurige betrokkenheid van de darm.

Studies naar de ziekteprocessen van SARS-CoV-2 wijzen zowel op directe



Onderzoeksgebieden

Advanced In Vitro Model Systems

infectie van epitheelcellen, als op indirecte immuun gemedieerde mechanismen. Zowel ontsteking van het darmslijmvlies (mucosale ontsteking), verstoring van de epitheelbarrière en veranderingen in de darmflora (darm microbiom) spelen een rol. Deze veranderingen verklaren niet alleen acute symptomen van het maagdrum kanaal (gastro-intestinale) maar kunnen ook een verklaring zijn voor de systemische immuun activatie doordat bacteriën in het bloed komen. Bij Long-COVID meldt een deel van de patiënten aanhoudende darmproblemen die lijken op het prikkelbare darmsyndroom, samen met verstoring van de darmflora (dysbiose) en verminderde barrièrefunctie van de darm. Dergelijke veranderingen kunnen bijdragen aan chronische ontsteking en vermoeidheid, waarbij darmpathologie wordt verbonden met bredere post-acute gevolgen van SARS-CoV-2.

Wij willen bijdragen aan een beter begrip van de impact van SARS-CoV-2 op de darmen op cellulair en moleculair niveau. De huidige focus ligt op onderzoek naar virale persistentie in de darmen en de rol die dit speelt in door het virus veroorzaakte schade (pathologie) van andere organen. Net als bij het hersenonderzoek combineren we hier de gegevens verkregen uit *in vivo*

observaties bij NHP met het modelleren van de infectie *in vitro*. Hiervoor zijn we momenteel bezig met het opzetten van driedimensionale mini organen van de darm (intestinale organoïdemodellen) uit NHP- en humaan weefsel.

2. Extracellulaire vesikels als biomarkers en/of bijdragers aan de pathologie van aandoeningen

Extracellulaire vesikels (EV's) zijn kleine, membraangebonden deeltjes die door bijna alle celtypen worden afgegeven. Ze bevatten eiwitten, vetten (lipiden) en nucleïnezuren (erfelijk materiaal; DNA of RNA) en dienen als pakketjes voor communicatie tussen cellen. EV's kunnen in de meeste lichaamsvloeistoffen worden aangetoond, wat ze aantrekkelijke biomarkers maakt. In de context van virale infecties delen EV's productiepaden met virussen en kunnen ze virale eiwitten of RNA transporteren, waardoor ze immuunreacties kunnen regelen en virale verspreiding beïnvloeden. Deze dubbele rol benadrukt hun relevantie voor zowel ziekteproces (pathogenese) als diagnostiek.

EV's zijn onderzocht als biomarkers bij een breed scala aan ziekten. Bij kanker weerspiegelen ze tumorspecifieke



Onderzoeksgebieden

Advanced In Vitro Model Systems

moleculaire signaturen en kunnen ze ziekteprogressie of therapierespons aangeven. Bij cardiovasculaire aandoeningen en stofwisselingsziekten correleert de inhoud van EV's met endotheel-dysfunctie, ontsteking en metabole disbalans. Doordat EV's stabiel zijn en in makkelijk toegankelijke lichaamsvloeistoffen voorkomen kunnen zij makkelijk bemonsterd worden.

Bij neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en Parkinson zijn EV's van bijzonder belang omdat ze de bloed-hersenbarrière kunnen passeren. Er is aangetoond dat ze pathologische eiwitten zoals amyloïd- β , tau of α -synucleïne bevatten, en hun moleculaire samenstelling weerspiegelen de onderliggende neuropathologie. Dit maakt ze veelbelovende kandidaten voor vroege diagnose, monitoring van ziekteprogressie en zelfs voor het begrijpen van mechanismen van neuronale schade.

Momenteel bestuderen wij de rol van EV's in de pathologie van Long-COVID. We richten ons op het neurologische aspect van de ziekte en onderzoeken EV-gebonden micro RNA's (miRNA) als biomarkers voor deze aandoening. Micro RNA zijn kleine stukjes RNA die

belangrijk zijn in de regulatie van genen. We vergelijken de miRNA-inhoud van EV's die zijn geïsoleerd uit plasma van SARS-CoV-2 geïnfecteerde NHP met die van plasma van patiënten die lijden aan Long-COVID.

De rol van EV's als biomarkers of als bijdragers aan pathologie kan ook worden onderzocht in de context van andere aandoeningen zoals ZvA en ZvP. Dit kunnen wij bestuderen met behulp van onze *in vitro* modellen van astrocyten of neuronen, in combinatie met het werk dat wordt uitgevoerd door de afdeling Neurobiologie en Veroudering *in/ex vivo*.

3. Therapeutische toepassing van mesenchymale stromale cellen (MSC) en hun secretome

Mesenchymale stam-/stromale cellen (MSC's) zijn multipotente voorlopercellen die kunnen worden geïsoleerd uit diverse weefsels, zoals beenmerg, vetweefsel en navelstreng. Ze worden gekenmerkt door hun vermogen om in kweekomstandigheden aan plastic te hechten, te differentiëren in botvormende cellen (osteoblasten), vetcellen (adipocyten) en kraakbeenvormende cellen (chondrocyten) die een breed scala aan bioactieve factoren af kunnen scheiden. In plaats van het vervangen



Onderzoeksgebieden

Advanced In Vitro Model Systems

van beschadigde cellen, oefenen MSC's hun effecten voornamelijk uit via uitscheiding van regulerende eiwitten, immunomodulatie en het bevorderen van weefselherstel.

Vanwege deze eigenschappen zijn MSC's onderzocht als potentiële therapie voor een breed spectrum aan ziekten. Bij immuungemedieerde en inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld graft-versus-host ziekte, de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis) remmen MSC's schadelijke immuunreacties en bevorderen ze tolerantie. Bij cardiovasculaire en ischemische aandoeningen ondersteunen ze de aanmaak van bloedvaten (angiogenese) en beperken ze weefselschade. Bij neurologische ziekten en verwondingen, waaronder beroerte, ruggenmergletsel en multiple sclerose, kunnen MSC's mogelijk een rol spelen door neuro-inflammatie te verminderen en een weefselherstel te bevorderen. Bij respiratoire aandoeningen zijn MSC's onderzocht voor acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) en COVID-19, waar ze mogelijk cytokine-gemedieerde longschade kunnen beperken. Daarnaast worden toepassingen onderzocht bij leverfalen, nierschade, artrose en wondgenezing.

Klinische onderzoeken in de afgelopen twee decennia hebben aangetoond dat toediening van MSC's over het algemeen veilig en goed verdragen wordt, hoewel de werkzaamheid varieert afhankelijk van ziekte, toedieningsroute en weefsel waarvan de MSC's zijn verkregen. Er wordt steeds meer aandacht aan producten waar geen levende cellen in zitten, zoals EV's die door MSC's worden uitgescheiden, die veel van de therapeutische voordelen kunnen nabootsen met minder veiligheids- en logistieke problemen.

Over het geheel genomen vertegenwoordigen MSC's een veelzijdig en veelbelovend therapeutisch platform. Hun vermogen om immuniteit te moduleren, ontsteking te verminderen en herstel te bevorderen, heeft ze tot een hoeksteen van regeneratief geneeskundig onderzoek gemaakt. Voortgezet werk is gericht op het verfijnen van productie, standaardisatie en mechanistisch begrip, met als doel hun brede potentieel te vertalen naar betrouwbare therapieën voor diverse klinische indicaties.



Onderzoeksgebieden

Advanced In Vitro Model Systems

a MSC's in de context van hematopoëtische stamcel-transplantatie

Beenmerg of Hematopoëtische stamcel transplantatie (HSCT) kan genezing bieden voor hematologische ziekten, maar wordt beperkt door graft-versus-host ziekte (GvHD), een fenomeen waarbij de getransplanteerde immuun cellen van de donor de gastheer aanvallen, een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Conventionele immunosuppressie is niet altijd effectief, vooral in gevallen die niet gevoelig zijn voor ontstekings-onderdrukkende middelen. Vooral intestinale GvHD (in de darm) is een levensbedreigende complicatie. Recente bevindingen suggereren dat de ontwikkeling van GvHD in de darm wordt versterkt door eerdere chemotherapie behandeling.

MSC's bieden een veelbelovende aanvulling vanwege hun immuno-modulerende en ontstekingsremmende eigenschappen. Ze remmen verschillende cellen van het immuunsysteem (T- en B-cellen en dendritische cellen) en bevorderen regulerende immuunreacties. Klinische studies tonen aan dat infusie van MSC's over het algemeen veilig is en dat ze symptomen van acute GvHD aanzienlijk kunnen verminderen. Bij

HSCT worden MSC's ook onderzocht om de transplantatie van het beenmerg te ondersteunen. Hoewel werkzaamheid varieert en productie-uitdagingen blijven bestaan, vertegenwoordigt MSC-therapie een van de meest geavanceerde weefsel herstellende benaderingen die klinisch onderzocht worden voor HSCT-complicaties.

Om bij te dragen aan een beter begrip van de moleculaire mechanismen achter MSC-gebaseerde therapie hebben wij een nieuw co-cultuurmodel van MSC en intestinale organoïden ontwikkeld. Dit kan worden gebruikt om de regeneratieve effecten van MSC's te bestuderen in de context van intestinale GvHD en door chemotherapie veroorzaakte schade. Dit co-cultuurmodel heeft ook potentieel om andere aandoeningen te modelleren en als platform voor geneesmiddelscreening te dienen. We zijn van plan het potentieel van dit model verder te onderzoeken.

b MSC's in de context van neurodegeneratie

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door verlies van motorneuronen, leidend tot spierzwakte, verlamming en uiteindelijk ademstilstand (respiratoir falen).



Onderzoeksgebieden

Advanced In Vitro Model Systems

Huidige behandelingen bieden slechts bescheiden voordelen, wat de noodzaak benadrukt voor nieuwe therapeutische strategieën.

MSC's hebben aandacht gekregen bij ALS vanwege hun vermogen om neurotrofe en ontstekingsremmende factoren uit te scheiden, immuunreacties te moduleren en een neuroprotectieve micro-omgeving te bevorderen. Preklinische studies tonen aan dat MSC's neuro-inflammatie kunnen verminderen, motorneuronen kunnen ondersteunen en functionele uitkomsten kunnen verbeteren in diermodellen. Vroege klinische studies suggereren dat toediening van MSC's haalbaar en veilig is, met signalen van vertraagde ziekteprogressie bij sommige patiënten. Hoewel grotere gecontroleerde studies nog nodig zijn om werkzaamheid te bevestigen, wordt MSC-gebaseerde therapie beschouwd als een veelbelovende experimentele benadering om het ziektebeloop bij ALS te beïnvloeden.

Om bij te dragen aan het begrip van de gunstige effecten van MSC's bij ALS zijn wij een samenwerking aangegaan met de groep van Prof. Jeroen Pasterkamp (UMCU). Samen bestuderen

wij het therapeutisch potentieel van MSC-afgeleide EV's bij ALS. Als model gebruiken we iPSC-afgeleide motorneuronen van ALS-patiënten.

4. NHP organoïden biobank

Dit jaar zijn we begonnen met het opzetten van een biobank van organoïden van niet humane primaten (NHP). Momenteel richten we ons op het genereren van intestinale (darm) organoïden, omdat deze nodig zijn voor ons onderzoeksdoel. Tot nu toe hebben we organoïden gegenereerd uit vier verschillende delen van het darmkanaal: twaalfvingerige darm, jejunum, kronkeldarm en dikke darm. Ze zijn afgeleid van darmen van drie verschillende NHP-soorten: de marmoset, de Java-aap en de resusaap. De organoïden zijn afkomstig van NHP's van verschillend geslacht en in een leeftijdsbereik van 1 tot 22 jaar. Momenteel zijn we bezig met een grondige karakterisering van deze organoïden.

Ons uiteindelijke doel is om deze biobank uit te breiden met organoïden die gegenereerd zijn uit andere organen.



Onderzoeksgebieden

Ethologie

Apen zijn sociale dieren die tegelijkertijd zowel samenwerken als concurreren met hun groepsgenoten. Begrip van de dynamiek in het gedrag van apen is niet alleen belangrijk voor fundamenteel onderzoek naar de evolutie en het functioneren van socialiteit, maar ook voor het management van fokgroepen en groepen dieren in een experiment. Om deze kennis uit te bouwen, werken we samen met de gedragsbiologen van de Universiteit Utrecht.



Apenliefde gaat dieper dan aantrekkingskracht: De evolutie van goede relaties tussen apenvrouwtjes en -mannetjes

Ook apen hebben vriendschappen en deze brengen voordelen als steun in conflicten en veiligheid. De evolutionaire oorzaken van vriendschappen tussen mannetjes en tussen vrouwtjes zijn bekend en zij wisselen vaak gelijke

voordelen uit. Vriendschappen tussen vrouwtje en mannetje zouden ontstaan als zij samen een kind hebben, want dan delen ze een belang. Maar niet altijd worden ouders vrienden, dus het blijft de vraag wanneer zulke goede banden tussen vrouwtje en mannetje kunnen evolueren. In dit artikel (lees meer) doen wij een voorstel over het onbewuste evolutionaire doel van vriendschappen. Hechte relaties ontstaan vaak als beide partijen er voordeel uit halen, zoals bescherming en voortplanting. Vrouwtjes spelen hierin een onderbelichte, maar zeer belangrijke rol.

Relaties zullen ontstaan wanneer beide partijen er baat bij hebben. Het evolutionaire voordeel hangt niet samen met kracht, maar met het uitwisselen van gunsten. Het voordeel van het aangaan van relaties voor mannetjes is dat vrouwtjes hen een voorkeursbehandeling geven bij paren. Vrouwtjes hebben baat bij hechte relaties door de bescherming die mannetjes hun mogelijke nageslacht bieden. Deze achterliggende drijfveren spelen vooral in groepen primaten waar mannetjes niet zomaar de vrouwtjes kunnen domineren, bijvoorbeeld omdat vrouwtjes zelfstandig zijn, en waar de nakomelingen bescherming nodig hebben – ook van de mannetjes. Voorbeelden daarvan zijn chimpansees, makaken en maki's.



Onderzoeksgebieden

Ethologie

De gunsten die verleend worden verschillen door de tijd en dit resulteert in veranderende vlooi-relaties. Tijdens het paarseizoen zijn het aanvankelijk de mannetjes die de vrouwtjes vlooiën. Zijn er eenmaal jongen geboren, dan kan dit veranderen. Het vrouwtje heeft dan vooral behoefte aan bescherming van haar jongen, vooral tijdens het zogen, en zal het mannetje vlooiën. Zodra het jong op eigen benen kan staan, kan relatie stoppen. Echter, bij meerdere apensoorten blijven stelletjes vaak langer intact en gaat het mannetje weer het vrouwtje vlooiën, bijvoorbeeld bij chimpansees en makaken. De apenvriendschappen tussen de seksen evolueren als gevolg van wederzijdse gunsten en gedeelde belangen.

[Lees meer in de publicatie >](#)



Samenwerking bij apen hangt af van vriendschap en verschil in persoonlijkheid

Voor apen is samenwerking is een belangrijk onderdeel van het groepsleven, maar omdat je bedrogen kan worden, is het belangrijk een goede partner te kiezen. Die keuze kan samenhangen met vriendschappen, dominantie of persoonlijkheid. Dit is getest in drie groepen makaken, waarbij beide partners elk aan een van de twee einden van een touwtje moeten trekken om gezamenlijk de beloning naar zich toe te halen. Het blijkt dat apen vaker samenwerken met een vriend(in) dan met andere dieren in de groep. Ook hebben ze een voorkeur voor partners met een andere persoonlijkheid. Verder levert de samenwerking meer op als de apen minder van dominantierang verschillen. Deze uitkomsten geven een beter inzicht over de omstandigheden waarin samenwerken kan evolueren.

[Lees meer in de publicatie >](#)



Onderzoeksgebieden

Ethologie



Apen met verschillende gen-varianten reageren anders op stressoren

Apen kunnen goed omgaan met allerlei stressvolle situaties, zoals predatie en sociale conflicten. Echter, dieren variëren hoe zij stress hanteren. In dit onderzoek zijn verschillende manieren van stress hanteren gekoppeld aan het COMT-gen

(catechol-O-methyl-transferase), een gen dat bij mensen stress reguleert. Agressief of juist niet-agressief gedrag werd gemeten in de groep en als reactie op (nep)roofdieren, terwijl emotionaliteit werd gemeten met een thermocamera (zie foto), een minder warme neus betekent een minder emotionele reactie. Apen met de een specifieke variant van het COMT-gen (G/G, met twee allelen die coderen voor Val) reageerden agressiever op roofdieren en groepsgenoten, en waren minder emotioneel. Dit multidisciplinaire onderzoek toont hoe apen op geïntegreerde manier omgaan met stress.

[Lees meer in de publicatie >](#)



Onderzoeksgebieden

Primaten biologie & welzijn



Animal Science Department (ASD) beheert de fokkolonies van het BPRC, ondersteunt de onderzoekers met hun dierstudies en doet zelfstandig onderzoek naar diergezondheid, gedrag en verfijning van methoden, waaronder het gebruik van beeldvormende technieken. Het behouden van de gezondheid en stabiliteit van de apen in onze zelfvoorzienende fokkolonies en onderzoeksfaciliteit vereist toewijding en expertise. Dit is een gezamenlijke inspanning van dierverzorgers, dierenartsen, wetenschappers (gedrag, beeldvorming, koloniebeheer en genetica), en ondersteunend laboratoriumpersoneel.

Koloniebeheer

In 2024 is verder ingezet op het genetisch divers houden van de 2 fokkolonies makaken (resusapen en Java-apen). Ook is er nog een klein aantal marmosets, maar de fok hiervan is stopgezet middels het gebruik van implanon. Het gebruik van implanon

is een door ons aangetoonde veilige en goede manier voor geboortecontrolle bij de apensoorten die het BPRC huisvest^(1,2). Ook in 2024 is verdergegaan met introducties en/of roulaties van nieuwe fokmannen in de resus- en Java apen groepen om te zorgen voor genetisch diverse en fysiek gezonde kolonies.

Diergeneeskundige zorg

In het kader van een onderzoek voor een academische promotie is in 2024 verder gewerkt aan het opsporen van mogelijke oorzaken van idiopathische diarree bij de makaken. Fecesmonsters werden volledig genoom gesequenced in samenwerking met TNO, met verdere analyse door HORIZON-technologie. Geavanceerde machine learning-technieken werden toegepast om mogelijke microbiom-signaturen van dieren met idiopathische diarree te onderzoeken⁽³⁾. Een van de geïdentificeerde risicofactoren lijkt overgevoeligheid voor lactose te zijn⁽⁴⁾. In dat kader is ook de betrokkenheid van diverse voedingsstoffen en hun potentiële effect op diarree onderzocht in samenwerking met de faculteit Diergeneeskunde in Utrecht. Inmiddels zijn de resultaten hiervan gepubliceerd. Naast de onderzoeksprogramma's houdt het BPRC zich ook bezig met het waar mogelijk verder optimaliseren van de



Onderzoeksgebieden

Primaten biologie & welzijn

diergeneeskundige zorg voor dieren in de fokkolonies en de dieren die in studie zijn.



Beeldvorming

In 2023 is immunoPET geïntroduceerd bij het BPRC door het in beeld brengen van ontstekingsprocessen met behulp van vijf verschillende PET-tracers. Dit onderzoek is verder voortgezet in 2024. In SARS-CoV-2-studies zijn nieuw ontwikkelde tracers getest om het infectieproces longitudinaal te visualiseren. Anti-Spike nanobodies bleken nuttig bij het monitoren van potentiële virusreplacatieplaatsen in het neusslijmvlies en de long, terwijl de ophoping van MHC klasse II- nanobodies in niet-aangetaste longweefsels en andere lymfoïde en niet-lymfoïde weefsels mogelijk een indicatie vormt van het activeren van aangeboren en adaptieve immuunreacties⁽⁵⁾. Bovendien werden met behulp van op macrofagen/monocyten gerichte tracers de kinetiek van deze cellen tijdens een SARS-CoV-2

infectie verder in kaart gebracht.

Kunstmatige intelligentie (AI)

Onderzoekers van de Animal Behaviour and Cognition group (Biologie, Universiteit Utrecht), werken samen met het BPRC aan projecten waarbij kunstmatige intelligentie wordt ingezet om automatische herkenning van dieren en hun gedrag te ontwikkelen. Hoewel dit nog in een vroeg stadium is, hopen we dat we deze AI-methoden naast gedragsonderzoek in de toekomst ook kunnen gebruiken om het welzijn van de dieren op een onbevooroordeelde manier te beoordelen.

Geselecteerde Refs:

1. Roubos S, AL Louwerse, JAM Langermans, J Bakker. 2021. Retrospective analysis of the effectiveness and reversibility of long-acting contraception etonogestrel (Implanon) in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Animals*. Mar 30;11(4):963. doi 10.3390/ani11040963
2. Maaskant A, KS Scarsi, S Roubos, AL Louwerse, EJ Remarque, JAM Langermans, MA Stammes, J Bakker. 2023. Long-acting reversible contraception with etonogestrel implants in female macaques (*Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*). *Frontiers in Veterinary Science*. 10:1319862. doi: 10.3389/fvets.2023.1319862.
3. Lee D, A Maaskant, H Ngo, R Montijn, J Bakker, JAM Langermans, E Levin. 2024. From image of fecal smear to microbial biomarkers in seconds: improving animal wellbeing and nutrition. *iScience*, 27:11310 doi:10.1016/j.isci.2024.111310.



Onderzoeksgebieden

Primaten biologie & welzijn

4. Maaskant A, B Voermans, E Levin, MC de Goffau, N Plomp, F Schuren, EJ Remarque, A Smiths, JAM Langermans, J Bakker, R Montijn. 2024. Microbiome signature suggestive for lactose-intolerance in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with intermittent chronic diarrhea. *Animal Microbiome* 6, Article number:53. doi:10.1186/s42523-024-00338-z
5. Koopman G, T Verhoeven, P Mooij, RF Acar, T Harmand, L Flanagan, J Bakker, K Böszörményi, RE Bontrop, JAM Langermans, HL Ploegh, EJ Verschoor, D Vugts, N Pishesha, MA Stammes. 2024. Imaging the immune sequelae of infection with SARS-CoV-2 in non-human primates by using two nanobody PET-tracers. *J. Med. Virol.*, e29956. doi:10.1002/jmv.29956



Onderzoeksgebieden

Medische beeldvorming

Binnen het BPRC maken we op verschillende manieren gebruik van medische beeldvorming om op een minimaal-invasieve manier informatie te verkrijgen over de binnenkant van de dieren. Deze technieken worden zowel toegepast in de verzorging van de dierkolonie als in wetenschappelijk onderzoek.

In de kolonie gebruiken we vooral echografie, bijvoorbeeld om zwangerschappen vast te stellen, en maken we röntgenfoto's of CT-scans om de botten te controleren. In het onderzoek gebruiken we deze technieken ook, maar dan vooral om nog dieper inzicht te krijgen.

De hierboven genoemde methoden laten vooral de anatomie van het lichaam zien – dus de structuur. Soms willen we echter ook iets weten over de functie van organen of weefsels. In dat geval maken we gebruik van een PET-scan, vaak in combinatie met een CT-scan. Bij een PET-scan wordt een licht radioactieve stof toegediend die gekoppeld is aan een andere stof, bijvoorbeeld suiker. Suiker is de meest gebruikte stof in ziekenhuizen. Op de scan lichten de plekken op waar veel suiker wordt verbruikt. Dit kunnen bijvoorbeeld

tumoren zijn, maar ook lymfeklieren of afwijkingen in de longen als gevolg van een infectie.

In ziekenhuizen wordt meer en meer gebruikgemaakt van gepersonaliseerd onderzoek, en dat willen wij ook! Daarom gebruiken we naast suiker steeds vaker ook andere stoffen. De afgelopen jaren zijn deze vooral gericht op onderdelen van het immuunsysteem. Ook volgen we hiermee bijvoorbeeld het spike-eiwit na een SARS-CoV-2-infectie of controleren we of de bloed-hersenbarrière nog intact is.

Daarnaast testen we ook nieuwe stoffen. In het ziekenhuis wordt momenteel bijvoorbeeld een stof gebruikt die heel geschikt is om delen van het immuunsysteem zichtbaar te maken, maar deze werkt niet bij iedereen. Daarom is er een nieuwe stof ontwikkeld die dit probleem oplost. Wel is het belangrijk om te controleren of deze nieuwe stof nog steeds dezelfde gebieden in het lichaam laat oplichten. Wij hebben ontdekt dat dit in principe zo is, maar door chemische aanpassingen blijft het achtergrondsignaal te hoog. Hierdoor zijn kleine verschillen moeilijk te zien en is deze stof minder geschikt om in patiënten te gebruiken.



Onderzoeksgebieden

Tuberculose

Tuberculose (TB) is een bacteriële infectie van de longen en blijft wereldwijd één van de dodelijkste infectieziekten veroorzaakt door een enkele ziekteverwekker. De vooruitgang in de strijd tegen TB is sinds de coronacrisis in 2020 tijdelijk gestagneerd. Maar dankzij internationale samenwerking, innovatie in diagnostiek en behandeling, en hernieuwde aandacht voor preventie, groeit het besef dat we TB kunnen terugdringen.

Het aantal sterfgevallen door TB in 2024 werd geschat op 1,25 miljoen, en het aantal mensen dat TB opliep, stabiliseerde rond de 10,8 miljoen. Ondanks dat in 2024 minder mensen werden gediagnosticeerd en behandeld, en er minder middelen beschikbaar waren voor essentiële TB-diensten en onderzoek, zien we wereldwijd een groeiende inzet om deze trend te keren.

De doelen beschreven door de WHO in “The End TB Strategy” blijven de leidraad om TB de wereld uit te helpen, en steeds meer landen investeren in innovatieve oplossingen, waaronder betere toegang tot zorg, nieuwe behandelmethoden en de ontwikkeling van effectievere vaccins.

Antibiotica zijn momenteel de belangrijkste behandelingsopties om TB terug te dringen. Tegelijkertijd vormt antimicrobiële resistentie een groeiende uitdaging, waardoor het belang van preventieve vaccinatie toeneemt. Door te investeren in zowel behandeling als preventie kunnen we de cyclus van overdracht en infectie daadwerkelijk doorbreken.

Met de huidige uitdagingen verdient TB onze onverminderde aandacht en inzet, zodat we tuberculose kunnen terugdringen.



Onderzoeksgebieden **Tuberculose**



Mucosale vaccinatie in de long met BCG biedt betere bescherming tegen TB dan de standaard vaccinatie via de huid

Vaccins zijn bedoeld om een langdurig immunologisch geheugen op te wekken dat specifiek is voor de ziekte waartegen je vaccineert. Dit geheugen wordt verzorgd door het adaptieve immuunsysteem, bestaande uit T- en B-cellen. De rol van het aangeboren immuunsysteem in de context van vaccins werd tot voor kort vooral gezien als het bieden van de juiste ondersteuning om de adaptieve respons te stimuleren. Aangeboren immuunresponsen en -functies werden beschouwd als constant en onveranderlijk in de tijd. In het afgelopen decennium is echter duidelijk geworden dat ook cellen van het aangeboren immuunsysteem, zoals monocysten, macrofagen en NK-cellen, zich kunnen

aanpassen en een immunologisch geheugen kunnen ontwikkelen. Dit geheugen van het aangeboren immuunsysteem wordt tegenwoordig aangeduid als 'getrainde immuniteit'. BCG is het klassieke vaccin dat, naast een TB-specifiek effect, getrainde immuniteit kan induceren en bij kinderen een brede bescherming biedt tegen luchtweginfecties die veroorzaakt worden door andere bacteriën.

Wij hebben eerder aangetoond dat mucosale vaccinatie in de long met BCG betere bescherming tegen TB biedt dan de standaard vaccinatie via de huid en dat deze bescherming gepaard ging met unieke, TB-specifieke, adaptieve immuunresponsen in de long.

[Lees meer in de publicatie >](#)

We hebben onze analyses van de immuunrespons na mucosale vaccinatie met BCG uitgebreid en vastgesteld dat door het vaccin aangezette T-cellen in de long een verhoogde expressie vertoonden van eiwitten die er voor zorgen dat deze T-cellen naar de long toegaan daar ook blijven

[Lees meer in de publicatie >](#)



Onderzoeksgebieden **Tuberculose**

We hebben voor het eerst aangetoond dat getrainde immuniteit, die bij mensen wordt waargenomen na standaard TB-vaccinatie via de huid, ook bij niet humane primaten (resusapen) wordt aangezet.

[Lees meer in de publicatie >](#)

Daarnaast hebben we aangetoond dat mucosale vaccinatie via de long leidt tot een verbeterde getrainde immuniteit in vergelijking met de standaardvaccinatie. Ook het nieuwe vaccin MTBVAC, dat afgeleid is van een tuberculose bacterie dat uit een patiënt is geïsoleerd en door moleculaire technieken is verzwakt tot een niet-ziekteverwekkend, veilig vaccin (nu in fase III van klinische ontwikkeling), was even krachtig als BCG in het opwekken van getrainde immuniteit na mucosale vaccinatie

[Lees meer in de publicatie >](#)

Om de mucosale toediening in de long klinisch toepasbaar te maken, hebben we verder aangetoond dat toediening van MTBVAC door inademing van een aerosol in plaats van endobronchiale instillatie, robuuste bescherming tegen TB biedt. MTBVAC, toegediend via aerosol, induceerde vergelijkbare immuun responsen als die we eerder hebben gezien na mucosale toediening

in de long van MTBVAC via instillatie (manuscript in voorbereiding).

Een grote uitdaging bij BCG-vaccinatie tegen TB is het feit dat de afweer die je na vaccinatie bij geboorte hebt opgebouwd, minder wordt over de tijd. Tegen de tijd dat je jongvolwassen bent, blijkt je weer net zo bevattelijk om TB te krijgen als mensen die niet gevaccineerd zijn. Recent is aangetoond dat op latere leeftijd opnieuw vaccineren (revaccineren) met BCG in de huid niet tot betere bescherming leidt. Daarom moeten we naarstig op zoek naar vaccins die je op latere leeftijd beschermen tegen TB.

Wij (en anderen) hebben aangetoond dat andere toedieningsroutes de effectiviteit van BCG aanzienlijk kunnen verbeteren. De grote vraag, echter, is of het veranderen van de route ook effectief is als revaccinatiestrategie.

Om revaccinatie te bestuderen bij volwassenen die bij de geboorte een BCG-vaccin hebben gehad, dat geldt voor ruim 80% van de wereldbevolking, hebben we een groep resusapen bij de geboorte (neonataal) gevaccineerd met BCG in de huid. Dit project is al gestart in 2020 en nu komen de eerste neonataal gevaccineerde dieren beschikbaar om revaccinatiestrategieën via alternatieve toedieningsroutes te onderzoeken. Onze analyses tot zover bevestigen dat



Onderzoeksgebieden **Tuberculose**

alle neonataal gevaccineerde resusapen een specifieke immuunrespons op het BCG vertoonden. We vonden ook sterk verhoogde aangeboren afweer bij deze jonge dieren ongeacht hun BCG-vaccinatiestatus. Zowel de adaptieve immuunresponsen tegen het vaccin als de aangeboren afweer namen in de loop van de jaren af en keerden doorgaans terug naar basisniveaus, vergelijkbaar met wat wordt gezien bij niet-gevaccineerde controledieren. Onze groep heeft, als partner in een Europees netwerk (TuBerculosis Vaccine Initiative; TBVI), financiering ontvangen om een studie uit te voeren waarin mucosale toediening van BCG in de long wordt vergeleken bij mensen, resusapen (niet-humane primaten) en muizen. Dit maakt een uitgebreide analyse mogelijk van alternatieve toedieningsroutes die de effectiviteit van het vaccin kunnen vergroten.

In samenwerking met Amerikaanse partners zijn we een door de NIH gefinancierd project gestart waarin we een DNA-vaccin tegen tuberculose (TB) hebben onderzocht. Na het succes van RNA-vaccins in de strijd tegen COVID, verwachtten we dat het gebruik van op DNA gebaseerde vaccins ook ingezet zou kunnen worden in de strijd tegen TB. Na standaard BCG in de huid kregen de dieren een boostervaccinatie met het DNA-vaccin, dat eiwitten bevatte afkomstig van *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Het DNA werd in de huid geïnjecteerd, gevolgd door een kleine lokale elektrische stroom (elektroporatie) om de opname in immuun cellen in de huid te bevorderen. We hebben vastgesteld dat dit resulteerde in een DNA-vaccin-specifieke afweer. Maar jammer genoeg leidde dit na blootstelling aan Mtb niet tot een betere bescherming ten opzichte van dieren die alleen BCG hadden ontvangen.



Onderzoeksgebieden

Vergelijkende genetica & verfijning

Het immuunsysteem is een complex netwerk van cellen en weefsels die samenwerken om het lichaam te verdedigen tegen ziekteverwekkers (pathogenen). Bepaalde moleculen die betrokken zijn bij het immuunsysteem vertonen aanzienlijke variatie, waardoor de immuunrespons sterk kan verschillen tussen individuen en populaties. Deze verschillen zorgen ervoor dat er variatie is in vatbaarheid of juist bescherming tegen ziekteverwekkers en ziekten. De variatie in deze moleculen wordt gecodeerd door genen en wordt aangeduid met de term “polymorfismen”. Deze variaties in het DNA zorgen voor unieke immuunreacties binnen een populatie, waardoor wordt voorkomen dat een volledige populatie wordt uitgeroeid door één enkele ziekteverwekker.

Belangrijke componenten van het immuunsysteem die veel variatie vertonen zijn bijvoorbeeld de “killer cell immunoglobulin-like receptor” (KIR) en de “leucocyte immunoglobulin-like receptor” (LILR) families, en het “major histocompatibility complex” (MHC). Een effectieve immuunreactie berust op samenwerking tussen verschillende componenten, zoals interacties tussen MHC en KIR moleculen. Over het algemeen zijn MHC moleculen betrokken bij de presentatie van fragmenten

van eiwitten (peptiden), afkomstig uit lichaamseigen weefsel (“zelf”) of van ziekteverwekkers (“niet-zelf”), aan immuuncellen. Dit proces maakt herkenning van pathogenen mogelijk en activeert een effectieve immuunrespons. De KIR en LILR moleculen zorgen vervolgens voor het verfijnen en afstemmen van de immuunrespons en dienen als controlemechanismen (“immune checkpoints”).

Twee andere belangrijke componenten van het immuunsysteem die eveneens veel variatie vertonen, zijn de T-cel receptor (TCR) en de B-cel receptor (BCR). Deze variatie is essentieel voor het herkennen en gericht bestrijden van specifieke ziekteverwekkers. De grote diversiteit in het DNA dat codeert voor deze receptoren zorgt ervoor dat iemand de meeste ziekteverwekkers kan herkennen en bestrijden. Over het algemeen bepaalt de grote diversiteit in verschillende onderdelen van het immuunsysteem uiteindelijk de gezondheid en vatbaarheid voor ziekte op individueel niveau.

Met nieuwe technieken is het inmiddels ook mogelijk om het genoom in kaart te brengen. Dit omvat het geheel aan erfelijk materiaal (DNA) van een organisme, inclusief alle genen en de niet-coderende DNA sequenties. Het

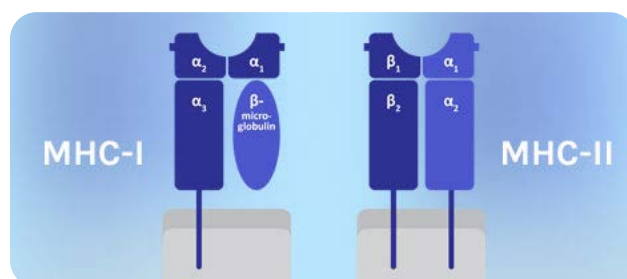


Onderzoeksgebieden

Vergelijkende genetica & verfijning

genoom bevat alle informatie die nodig is voor de bouw, ontwikkeling, groei en functioneren van een organisme. Met een dergelijk overzicht krijgen onderzoekers en artsen een steeds beter beeld hoe allerlei variaties in het genoom een rol spelen in ziektebeelden.

Apen hebben een grote genetische overeenkomst met mensen, vooral wat betreft componenten van het immuunsysteem. Het bestuderen van genetische polymorfismen bij apen en de invloed daarvan op het immuunsysteem biedt waardevolle inzichten in de werking van menselijke afweermechanismen. Deze kennis is vooral belangrijk bij het ontwikkelen van gepersonaliseerde behandelingen, afgestemd op het individuele genetische profiel.



De dynamiek en complexiteit van MHC genen

Een belangrijk onderdeel van de adaptieve immuunreacties zijn de MHC klasse II moleculen. Deze eiwitten spelen een rol bij het presenteren van peptiden van specifieke ziekteverwekkers (pathogenen) die zich voornamelijk buiten de eigen cellen bevinden, zoals bacteriën. Vooral van een bepaalde groep MHC klasse II genen, namelijk de MHC-DRB genen, is bekend dat er veel variatie is in individuen.

Door gebruik te maken van innovatieve sequencingtechnieken (Oxford Nanopore Technologies) en geavanceerde computertoepassingen, zijn onderzoekers van het BPRC erin geslaagd om de volledige organisatie van het MHC klasse II-gebied in kaart te brengen. Dit onderzoek heeft belangrijke inzichten opgeleverd in de oorzaak van de enorme genetische variatie binnen de MHC-DRB genen.



Onderzoeksgebieden

Vergelijkende genetica & verfijning

Uit de analyses blijkt dat twee stukjes viraal DNA, die lang geleden zijn geïntegreerd in het genoom van de makaak, zorgen voor instabiliteit in dit gengebied. Deze instabiliteit leidt ertoe dat omliggende MHC-DRB genen bij overerving regelmatig worden herschikt, wat bijdraagt aan de grote genetische diversiteit.

Wanneer we deze situatie vergelijken met de mens, zien we slechts één enkele virale DNA-integratie op dezelfde locatie. Dit zorgt voor een veel stabielere genomische regio, en verklaart waarom de menselijke MHC-DRB genen aanzienlijk minder variatie vertonen dan die van de makaak.

Door beter zicht te krijgen op de genetische variatie in ons DNA en de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen, kunnen we het functioneren van het immuunsysteem beter begrijpen. Dergelijk fundamenteel onderzoek kan uiteindelijk bijdragen aan het verklaren én behandelen van ziekten waarin variatie in MHC-DRB genen een rol speelt.

De resultaten van dit werk zijn gepubliceerd in *Genome Research*.

[Lees meer in de publicatie >](#)



Computers in de genetica

Door de ontwikkeling van nieuwe technieken in de genetica kunnen onderzoekers tegenwoordig ongelooflijk veel data verzamelen. Denk bijvoorbeeld aan het volledig uitlezen van het DNA van een organisme, het genoom. Waar dat vroeger veel tijd kostte, is het nu mogelijk om binnen korte tijd enorme hoeveelheden genetische informatie te genereren. Maar al die data brengen ook een uitdaging met zich mee: hoe analyseer je het allemaal?

Daarom ontwikkelt de genetica-afdeling van het BPRC slimme computerprogramma's (ook wel bio-informatica tools genoemd). Deze software helpt onderzoekers om de grote datasets te begrijpen en er nuttige informatie uit te halen.

Een van die nieuwe tools heet LRS-Assembler. Je kunt het zien als een DNA-puzzelprogramma. Wanneer onderzoekers DNA uitlezen, krijgen ze



Onderzoeksgebieden

Vergelijkende genetica & verfijning

miljoenen kleine stukjes informatie (de 'stukjes' van de puzzel). Met behulp van bestaande programma's (zogenaamde assembly tools) worden die stukjes aan elkaar gelegd om zo het hele genoom (de volledige DNA-code) in elkaar te zetten. Momenteel zijn we de tool nog verder aan het door ontwikkelen, om het binnenkort publiekelijk beschikbaar te maken.

Een andere tool waar het CGR team aan werkt, richt zich speciaal op de delen van het DNA die coderen voor T-cel- en B-cel-receptoren. Deze receptoren zijn onmisbaar voor ons immuunsysteem: ze zorgen ervoor dat ons lichaam ziekteverwekkers kan herkennen en bestrijden. Dankzij een bijdrage van een ISIDORE-project kan het BPRC een tool ontwikkelen die deze afweer-regio's zeer nauwkeurig en supersnel in kaart brengt.

Deze ontwikkelingen laten zien dat genetisch onderzoek niet meer zonder slimme computers kan. Het BPRC investeert daarom steeds meer in bio-informatica: de combinatie van biologie en informatietechnologie. Zo blijven we bij de nieuwste innovaties en kunnen we nóg beter gebruik maken van de grote hoeveelheden data die moderne technieken opleveren.

Op onze GitHub pagina zijn de nieuwste ontwikkelingen te volgen.

[Bezoek de pagina >](#)



Genetica en samenwerkingen op nationaal en internationaal niveau

De apenkolonies die het BPRC huisvest worden ook ingezet voor gedragsstudies, bijvoorbeeld om de emoties van de dieren beter te begrijpen en te onderzoeken in hoeverre deze samenhangen met genetische factoren. In al onze studies streven we ernaar de resultaten te interpreteren binnen het kader van wat bekend is over de mens. Om dit in een bredere context te plaatsen, werkt de afdeling intensief samen met zowel nationale als internationale onderzoeksgroepen.

Recent hebben we bijgedragen aan een studie naar stress-gerelateerd gedrag bij Java-apen, met bijzondere aandacht voor een genetische variant in het COMT-



Onderzoeksgebieden

Vergelijkende genetica & verfijning

gen (Catechol-O-methyltransferase). Dit gen codeert voor een enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van signaalstoffen van de zenuwen (neurotransmitters) zoals dopamine, adrenaline en noradrenaline in het lichaam en het brein. Bij mensen is variatie in dit gen geassocieerd met verschillen in gedrag: de Val-variant wordt geassocieerd met verhoogde agressie en impulsiviteit, terwijl de Met-variant juist vaker in verband wordt gebracht met emotionele kwetsbaarheid en verhoogde stressgevoeligheid.

In deze studie hebben we drie groepen Java-apen onderzocht, waarbij we twee verschillende roofdier (predator)-modellen gebruikten om gecontroleerd stress op te wekken. Dergelijke stressvolle prikkels, zoals ook in het wild kunnen voorkomen bij sociale conflicten of dreiging van predatie, roepen normaal gesproken een vorm van “coping” (hoe om te gaan met stress) op: een adaptief mechanisme (aanpassing van gedrag) waarmee dieren de negatieve effecten van stress verminderen.

Binnen de onderzochte groepen vonden we dat een deel van de apen homozygoot was voor de COMT Val-variant, die vergelijkbaar is met de menselijke vorm. Deze dieren vertoonden

gedragingen die wijzen op een meer agressie-georiënteerde manier van omgaan met stress. Deze bevinding sluit aan bij wat eerder bij mensen is waargenomen, en biedt waardevol inzicht in de evolutionaire achtergrond van stressreacties en gedragsvariatie.

[Lees meer in de publicatie >](#)

Het MHC vervult een centrale rol in de immuunrespons van gewervelde dieren, waaronder mensen en apen. Bij de mens staat dit systeem bekend als het HLA-complex (Human Leukocyte Antigen), dat verantwoordelijk is voor de herkenning van lichaamseigen en lichaamsvreemde moleculen. Het HLA-systeem behoort tot de meest uitgebreid bestudeerde genetische regio's bij de mens en staat bekend om zijn uitzonderlijke genetische variatie.

Het in kaart brengen van deze variatie is van belang in verschillende domeinen van de biomedische wetenschap. Zo is HLA-typing essentieel bij orgaan- en stamceltransplantatie, waarbij men streeft naar maximale compatibiliteit (overeenkomst) tussen donor en ontvanger. Daarnaast speelt het HLA-complex een sleutelrol in ziekte-associatiestudies en vormt het een belangrijk onderzoeksobject binnen



Onderzoeksgebieden

Vergelijkende genetica & verfijning

de humane populatiegenetica, waar genetische diversiteit en evolutie worden bestudeerd.

Als genetica-afdeling zijn we actief betrokken bij de component Population Genetics, Anthropology, and Evolution (PGAE) van de International HLA & Immunogenetics Workshop. Binnen deze wereldwijde samenwerking hebben we gebruikgemaakt van ongeveer 2000 datasets om, via een nieuwe benaderingswijze, inzicht te krijgen in de meest voorkomende HLA-allelen in verschillende regio's van de wereld.

Uit dit onderzoek kwamen zowel veelvoorkomende HLA-varianten naar voren die wereldwijd met hoge

frequentie voorkomen, als zeldzamere varianten die beperkt zijn tot specifieke populaties of regio's. Deze informatie biedt niet alleen waarde voor humaan medisch onderzoek, maar is ook van groot belang binnen de vergelijkende immunogenetica. Door menselijke HLA-profielen te vergelijken met die van andere primaten, zoals apen, kunnen we beter begrijpen hoe het MHC zich evolutionair heeft ontwikkeld en welke functionele overeenkomsten en verschillen er bestaan tussen soorten.

De resultaten van deze studie zijn gepubliceerd in Best Practice & Research Clinical Haematology.

[Lees meer in de publicatie >](#)



Onderzoeksgebieden

Griep

Jaarlijks krijgen nog steeds veel mensen de griep, waarbij met name ouderen ernstig ziek kunnen worden en naar schatting wereldwijd een half miljoen mensen overlijden.

De huidige vaccins bieden deels bescherming, maar hebben het nadeel dat de productie nog steeds in bebroede kippe eieren plaats vindt. Dit is een traag en inefficiënt proces. Hierdoor is er een risico dat het griepvirus ondertussen verandert en het vaccin niet meer goed werkt. Bovendien werkt dit vaccin minder goed in ouderen en loopt de effectiviteit snel terug. Er is verder onderzoek nodig naar deze problemen om een beter vaccin te kunnen maken.

Daarom werd in 2024 onderzoek gedaan naar de immuunresponsen die ontstaan na een influenza infectie om deze dan later te kunnen vergelijken met de afweer die ontstaan na vaccinatie. Dit onderzoek werd gedaan in cynomolgusapen, omdat bij mensen vaak niet bekend is welke virussen of vaccinaties zij precies hebben gehad. Daardoor is bij de mens moeilijk te achterhalen wat het verschil tussen deze beide is, wat betreft kwaliteit en kwantiteit van de gevormde afweerreactie.



Specifiek werd op moleculair niveau onderzocht welke antistoffen precies gemaakt worden en hoe goed deze antistoffen het virus kunnen remmen. We ontdekten dat er verschillen zijn in de gebruikte genen en allelen voor deze antistoffen, en dat deze respons zeer variabel is, ook tussen nauw verwante dieren.

Ook werd belangrijke vooruitgang geboekt bij het in kaart brengen van deze genen en allelen bij apen, hetgeen van groot nut is voor verder onderzoek naar de vorming van antistoffen na infecties.



Onderzoeksgebieden

SARS-CoV-2 en COVID-19

Onderzoek naar SARS-CoV-2 (het virus dat COVID-19 veroorzaakt) heeft belangrijke inzichten opgeleverd. Zo is gebleken dat een infectie met dit virus niet alleen de longen aantast, maar ook kan leiden tot schade aan het zenuwstelsel en mogelijk neurodegeneratie (afbraak van hersencellen).

Daarnaast toonde een studie met resusapen aan dat het virus nog lang in het maag-darmkanaal kan achterblijven: bij een besmette aap werd het levende virus wekenlang via de ontlasting uitgescheiden, gepaard gaande met aanhoudende immuunactivatie en darmontsteking.

Deze bevindingen benadrukken de grote impact van COVID-19 op het lichaam, ook na de acute ziekte. Tegelijkertijd zijn er stappen gezet richting nieuwe behandelingen en preventie. Zo is een experimenteel vaccin ontwikkeld op basis van het Orf-virus (een bestaand vaccinvirus) dat meerdere onderdelen van SARS-CoV-2 tegelijk bevat. Dit vaccin beschermde hamsters en apen doeltreffend tegen COVID-19 in proeven.

Hoewel er verschillende vaccins tegen SARS-CoV-2 beschikbaar zijn die uitstekende bescherming bieden tegen ernstige COVID-19, raken er nog

steeds veel mensen geïnfecteerd.

Daardoor is er een voortdurend risico op het ontsaan van long COVID, waarbij mensen langdurig klachten blijven houden, zoals chronische vermoeidheid, concentratieproblemen etc. Bovendien blijft het virus verder veranderen en vormt daardoor een voortdurende bedreiging voor de gezondheid.

Om naast voorkomen van ziekte ook bescherming tegen de infectie zelf te verkrijgen is het waarschijnlijk nodig om immuniteit tegen SARS-CoV-2 in de bovenste luchtwegen op te wekken. Om de meest efficiënte manier te vinden om beschermende mucosale immuniteit op te wekken, vergeleken we in 2024 in een studie twee verschillende vormen van mucosale vaccin toediening bij resusapen welke al eens eerder met een standaard vaccine geïmmuniseerd waren tegen SARS-CoV-2. Via met een spray toegediend vaccin in de keel werden zeer goede resultaten bereikt, waarbij zelfs bescherming werd gezien tegen nieuwe recent ontsane SARS-CoV-2 varianten. Dergelijke ontwikkelingen bieden perspectief op betere vaccins en inzichten om de gevolgen van COVID-19 aan te pakken.



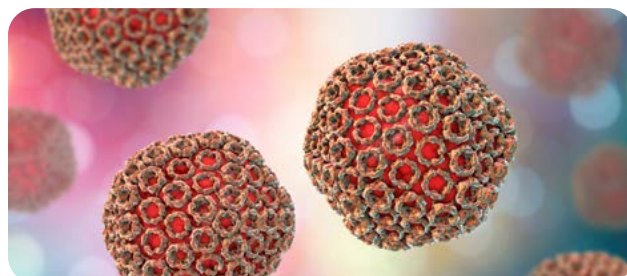
Onderzoeksgebieden

Riftvalleikoorts

Het Rift Valley-fever virus (RVFV) is een ziekteverwekker die vooral bij herkauwers voorkomt, maar ook mensen kan infecteren. Het is een opkomend, door muggen overgedragen virus dat momenteel veel voor komt (endemisch) in Afrika en het Arabisch Schiereiland.

Hoewel dieren voornamelijk via muggenbeten worden besmet, raken mensen voornamelijk besmet na contact met geïnfecteerde weefsels of vloeistoffen van geïnfecteerde dieren. Er is dringend behoefte aan adequate en verbeterde vaccins voor zowel herkauwers als mensen.

Enige jaren geleden is bij ons een nieuw vaccin getest. De resultaten daarvan hebben geleid tot een klinische studie, waarbij mensen werden gevaccineerd en antistoffen werden gevormd die mogelijk kunnen beschermen tegen RVFV infectie. De beschermende werking kan echter niet in mensen bestudeerd worden, omdat het niet ethisch is om mensen aan dit virus bloot te stellen. Daarom hebben we dit in 2024 getest in marmosetapen waarbij we verschillende hoeveelheden antistof, verkregen uit bloed van gevaccineerde mensen, hebben ingespoten en daarna gekeken hebben naar bescherming tegen infectie. Er bleek een duidelijke



correlatie te bestaan tussen hoeveelheid antistof en bescherming.

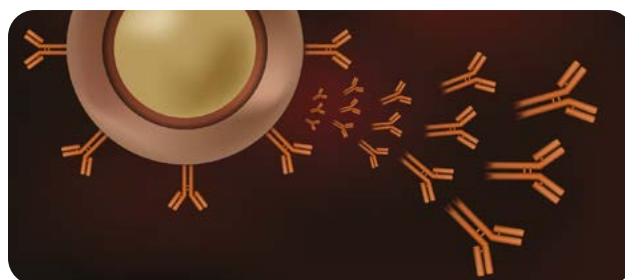
Deze bevindingen vormen een sterke basis voor het gebruik van antistof hoeveelheid als maat van bescherming in klinische studies in latere fasen, wat bijdraagt aan de vooruitgang in de ontwikkeling van RVFV-vaccins.



Onderzoeksgebieden

Immuuntherapie tegen autoimmuunziekten

Ons afweersysteem is essentieel voor de bescherming van het lichaam tegen allerlei ziekteverwekkers, zoals SARS-CoV-2, influenza, TB, malaria etc. Echter soms kan er een reactie ontstaan tegen het lichaam zelf en worden onze eigen lichaamscellen door het afweersysteem aangevallen.



In dat geval moet de afweer worden onderdrukt. De huidige medicijnen zijn echter zeer aspecifiek en onderdrukken niet alleen de ongewenste afweer tegen het eigen lichaam, maar ook de afweer tegen ziekteverwekkers.

In 2024 hebben wij een nieuw medicijn getest dat meer gericht werkt door een bepaald type afweercellen te activeren en te vermeerderen. De resultaten waren veelbelovend en zullen leiden tot verder testen in de mens.



Onderzoeksgebieden

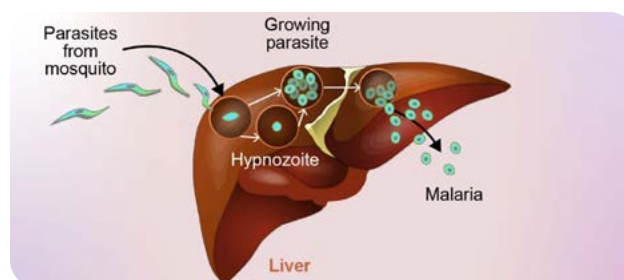
Malaria

De ziekte malaria wordt veroorzaakt door malariaparasieten die worden overgedragen door muggen. Na een beet met een geïnfecteerde mug, ontwikkelt de parasiet zich eerst ± 10 dagen in de lever. Hierna vermenigvuldigt de parasiet zich in het bloed wat leidt tot (ernstige) ziekteverschijnselen. Jaarlijks overlijden ongeveer een half miljoen mensen (vooral kinderen onder 5 jaar) aan malaria.

Er zijn twee malariaparasiet soorten verantwoordelijk voor meer dan 95% van de menselijke malariagevallen, *Plasmodium falciparum* en *P. vivax*. Deze laatste soort vormt slapende leverstadium parasieten, hypnozoieten genoemd. Op gezette tijden kunnen de hypnozoieten weer actief worden en opnieuw zorgen voor ziekte. Deze terugkerende malaria aanvallen kunnen jaren aanhouden en hebben grote impact op het welzijn en de economische situatie van de patiënten en de omgeving.

Van slechts vijf malariaparasiet soorten is bekend dat ze hypnozoieten kunnen vormen. Deze soorten infecteren alleen mensen en/of apen. Wij gebruiken de malariasoort *P. cynomolgi*, die resusapen (en soms ook mensen) infecteert, om hypnozoieten en hun interactie met de gastheer te bestuderen om de slaapfase

beter te begrijpen. Het doel van dit werk is om nieuwe diagnostische methoden en behandelingen tegen hypnozoieten te ontwikkelen. Hiervoor hebben we een kweekmodel van de leverfase van *P. cynomolgi* ontwikkeld, evenals technologie om het genetisch materiaal van de parasiet te veranderen.

**Hypnozoiet biologie**

Om meer te begrijpen van de biologie van de hypnozoiet en interactie met de gastheer hebben we samen met Amsterdam UMC en Radboud Universiteit Nijmegen een subsidie gekregen (ERC synergy). Binnen dit project, dat is gestart in 2024, willen we onder andere bestuderen welke biologische processen actief zijn in hypnozoieten.

Met behulp van een genetisch gemodificeerde parasiet die fluorescente eiwitten produceert, hebben we in levercellen gekweekte



Onderzoeksgebieden

Malaria

hypnozoieten gezuiverd om ze te kunnen analyseren. We onderzoeken nu, samen met de Radboud Universiteit, welke eiwitten er in de parasiet aanwezig zijn en analyseren daarna bij welke processen die eiwitten een rol spelen. Ook onderzoeken we wat er in geïnfecteerde levercellen gebeurt en zo we hopen op termijn te ontdekken welke invloed gastheer en parasiet op elkaar uitoefenen.

Verder werken we aan de optimalisatie van een kweekstelsel voor het bloedstadium van de parasieten. Dit is nodig om geavanceerde genetische veranderingen in de parasiet aan te kunnen brengen. Dit helpt ons de functies van parasiteiwitten in hypnozoieten te onderzoeken.



Malaria transmissie

Samen met de Radboud Universiteit Nijmegen hebben we een subsidie van ZonMw verkregen om de infectie van muggen (transmissie) met *P. vivax*-type parasieten te bestuderen.

Transmissie vindt plaats doordat geslachtelijke stadia (gametocyten) in het bloed van besmette individuen, bij een bloedmaal door de mug worden opgenomen en in de mug ontwikkelen tot parasieten die de lever kunnen infecteren. Overdracht van de parasiet via de mug is op dit moment alleen mogelijk vanuit besmette apen.

In dit project zullen we geavanceerde moleculaire technologieën ontwikkelen om gametocyten te karakteriseren en om te testen of het mogelijk is om deze stadia in een kweekschachtje te maken, zodat infectie van de aap kan worden overgeslagen.



Onderzoeksgebieden

Neurobiologie & veroudering

In 2024 heeft de afdeling Neurobiologie & Veroudering de primaten hersenbank verder uitgebreid en het onderzoek naar veroudering en dementie voortgezet. Ook is er verder onderzoek gedaan naar de effecten van SARS-CoV-2-infecties op de hersenen, in relatie tot long covid-symptomen, maar ook naar neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Parkinson.

Achtergrond

Veroudering & Neuroinflammatie – Rol bij neurodegeneratieve ziekten?

Veroudering is de grootste risicofactor voor de meest voorkomende ziekten in ontwikkelde landen, waaronder neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Neurodegeneratieve ziekten tasten geleidelijk de functie en structuur van de hersenen en het zenuwstelsel aan, wat leidt tot cognitieve achteruitgang en functieverlies. Deze ziekten zijn vaak chronisch en kunnen de levenskwaliteit van zowel patiënten als hun omgeving aanzienlijk beïnvloeden.

Het aantal mensen met neurodegeneratieve ziekten is de afgelopen jaren sterk toegenomen, vooral in ontwikkelde landen. Deze stijging kan worden verklaard door

verschillende factoren, waaronder vergrijzing, veranderingen in levensstijl en verbeterde diagnostische mogelijkheden. Naarmate de levensverwachting blijft stijgen, zal het totale aantal mensen met neurodegeneratieve ziekten naar verwachting verder toenemen, wat een aanzienlijke druk zal uitoefenen op de gezondheidszorg en de samenleving.

Veroudering is niet te herleiden tot één cellulair proces dat het ontstaan van alle ouderdomsziekten kan verklaren. In het afgelopen decennium is echter steeds duidelijker geworden dat een ongezond verouderingsproces een risicofactor is voor ziekte, en dat dit proces versneld kan worden door een ongezonde levensstijl.

Een van de processen die in verband worden gebracht met veroudering en een reeks neurologische aandoeningen is neuroinflammatie: een ontstekingsreactie die optreedt in de hersenen en het ruggenmerg als reactie op letsel, infectie of ziekte. Tijdens neuroinflammatie worden cellen in de hersenen met immuun- en ondersteunende functies, zoals microgliacellen en astrocyten, geactiveerd. Zij geven pro-inflammatoire moleculen af, zoals cytokinen en chemokinen. Deze moleculen zetten



Onderzoeksgebieden

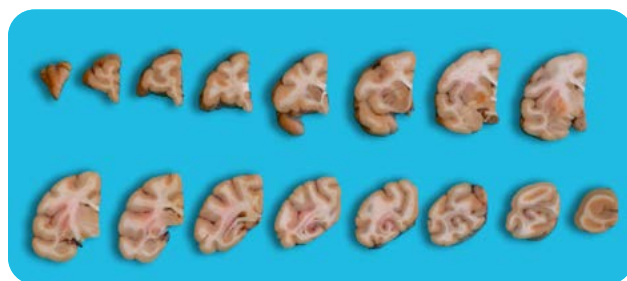
Neurobiologie & veroudering

een cascade van reacties in gang die ook perifere immuuncellen naar de plaats van het letsel of de schade kan aantrekken.

Normaal gesproken is ontsteking een noodzakelijke reactie van het immuunsysteem om het lichaam te beschermen tegen schadelijke prikkels, zoals ziekteverwekkers of toxines. Wanneer ontsteking echter extreem of chronisch wordt, kan dit leiden tot blijvende weefselschade en bijdragen aan de ontwikkeling of progressie van verschillende ziekten, waaronder neurologische aandoeningen. Bij ziekten zoals Alzheimer en Parkinson wordt aangenomen dat neuroinflammatie een belangrijke rol speelt bij het afsterven van neuronen en de progressie van de ziekte.

Hoewel we weten dat veroudering en neuroinflammatie belangrijke factoren zijn die bijdragen aan de progressie en verergering van neurodegeneratieve ziekten, is het een uitdaging om hun precieze relatie vast te stellen. Door hersenmonsters van verschillende diersoorten en leeftijden te analyseren en deze te combineren met bloedfactoren, waaronder eiwitten en immuuncellen, kunnen we dit bestuderen. We willen een beter begrip

krijgen van hoe veroudering kan bijdragen aan neurodegeneratieve ziekten, maar ook aan neurologische aandoeningen die veroorzaakt worden door virusinfecties, zoals SARS-CoV-2.



Hersenbank voor niet-humane primaten

In 2022 zijn we gestart met het structureel verzamelen, ontleden en opslaan van hersenen van niet-humane primaten (NHP). Dit wordt mogelijk gemaakt door het BPRC en externe subsidies, om een hersenbank op te zetten die door wetenschappers over de hele wereld kan worden gebruikt. We ontleden het brein op anatomische wijze en bewaren het weefsel door fixatie of invriezen. Daarnaast verzamelen we ook bloed en hersenvocht van dezelfde dieren, waardoor we gegevens uit het centrale zenuwstelsel kunnen integreren met gegevens uit perifere en centrale vloeistoffen.



Onderzoeksgebieden

Neurobiologie & veroudering

Bovendien zijn we begonnen met het afnemen van minimale hoeveelheden bloedplasma tijdens de jaarlijkse gezondheidscontroles van onze kolonie. Op termijn stelt dit ons in staat een longitudinaal dataset op te bouwen waarmee we veroudering bij individuele dieren kunnen onderzoeken. Onze biobank is een belangrijke bron voor verouderingsonderzoek, aangezien er een tekort is aan gezonde menselijke hersendonoren, vooral op jongere leeftijd.

De weefsels worden gebruikt voor de onderzoeksbelangen van BPRC, maar kunnen ook door externe partijen worden ingezet voor wetenschappelijke samenwerkingen. In 2024 zijn verschillende veelbelovende samenwerkingen gestart met gebruik van dit materiaal, waaronder grootschalige omics-studies en kleinere studies die bewijs zoeken in soorten die dichter bij de mens staan.

In 2024 zijn hersenmonsters van 36 apen (alle drie de soorten die bij BPRC worden gehuisvest) toegevoegd aan de collectie van de hersenbank.

De hersenbank is voortgekomen uit onze huidige inspanningen om zoveel mogelijk hersenweefsel te verzamelen van de apen bij BPRC. Naast hersenen van normaal verouderende dieren verzamelen we ook hersenen van relevante ziektemodellen die bij BPRC worden onderzocht. In 2024 betekende dit dat we onze collectie van hersenweefsel van met SARS-CoV-2 geïnfecteerde makaakapen hebben uitgebreid, om ook de langetermijneffecten van een SARS-CoV-2-infectie op de hersenen en de ontwikkeling van langdurige covid/PASC te kunnen onderzoeken.

Op deze manier genereren we een uitgebreide collectie van hersenen van gezonde apen die normaal verouderen, maar ook van ziektemodellen. Het biobanken van weefsels van SARS-CoV-2-geïnfecteerde makaken maakt deel uit van de infrastructuur van het Post Covid Network Netherlands (PCNN; postcovidnet.nl), waarvoor we financiële steun hebben ontvangen.



Onderzoeksgebieden

Neurobiologie & veroudering



Neuroinflammatie en neuropathologie bij oude niet-humane primaten

Door de toename in het aantal gevallen van neurodegeneratieve ziekten onderzoeken wij of verouderende apen een vergelijkbare pathologie ontwikkelen in het centrale zenuwstelsel als mensen, zoals neuroinflammatie en eiwitophoping.

Een belangrijk aandachtspunt in ons onderzoek naar leeftijdsgerelateerde neuroinflammatie zijn microglia, de immuuncellen van het centrale zenuwstelsel. Deze spelen een cruciale rol bij het gezond houden van de hersenen en zijn de drijvende kracht achter neuroinflammatoire processen. Microglia kunnen variëren in morfologie, genexpressie en in hun reactie op externe factoren, afhankelijk van hun locatie in de hersenen, hun ontwikkeling en de ziekteomgeving. Het begrijpen van de verschillen binnen deze celpopulatie is belangrijk voor de ontwikkeling van

gerichte therapieën voor neurologische aandoeningen en voor het vergroten van ons inzicht in de complexe interactie tussen microglia en andere celtypen.

In 2024 hebben we de morfologie van microglia gedurende de levensloop bij NHP's geanalyseerd. We hebben een analysepipeline opgezet om de morfologie van microglia te onderzoeken en daarbij vele parameters in kaart te brengen die gerelateerd zijn aan de complexiteit en vorm van microgliacellen. We vonden veranderingen in microglia tijdens het verouderingsproces die correleren met morfologische kenmerken die wijzen op actievare microglia. Met deze bevindingen hopen we biologische eigenschappen van microglia te identificeren die het verouderingsproces sturen, maar ook eigenschappen van microglia die bijdragen aan gezond hersenfunctioneren en veroudering.

Neurodegeneratieve ziekten worden daarnaast ook gekenmerkt door pathologie in de hersenen. Zo gaat de ziekte van Alzheimer gepaard met de ophoping van eiwitten tussen de hersencellen, de zogenaamde amyloïde plaques, en zijn er abnormale ophopingen binnen neuronen, de zogenaamde tangles.



Onderzoeksgebieden

Neurobiologie & veroudering

Om te bepalen of onze verouderde apen, net als mensen, deze eiwitopathogenen ontwikkelen, zijn we begonnen dit te onderzoeken in hersenweefsel van verouderende makaken uit de BPRC-kolonie. Voorlopige gegevens tonen aan dat onze apen inderdaad deze neuropathologische kenmerken ontwikkelen naarmate ze ouder worden, vergelijkbaar met mensen.

Onze huidige inspanningen richten zich op het onderzoeken van de relatie tussen veranderingen in het immuunsysteem en neuroinflammatie met leeftijdsgebonden neuropathologie, en op het uitbreiden van onze kennis over heterogeniteit van hersengebieden bij toenemende leeftijd.



Neuroinflammatie en neuropathologie na COVID

Mensen met een SARS-CoV-2-infectie ontwikkelen aanvankelijk ademhalings symptomen, maar kunnen ook last krijgen van neurologische

klachten. Personen met langdurige effecten na een acute SARS-CoV-2-infectie, ook wel post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) of long covid genoemd, kunnen een breed scala aan neurologische verschijnselen ervaren. Hoewel we nog niet volledig begrijpen hoe SARS-CoV-2 de hersenen beïnvloedt, spelen neuroinflammatie en neuropathologie waarschijnlijk een rol.

In 2022 publiceerden we een artikel over een van de eerste SARS-CoV-2-infectiestudies bij BPRC), waarin we neuroinflammatoire processen beschrijven in de hersenen van vier java-ape en vier resusape die geïnfecteerd waren met de alfavariant van SARS-CoV-2.

[Lees meer in de publicatie >](#)

In 2023 publiceerden we resultaten van vier resusape die geïnfecteerd waren met de deltavariant. Deze studie toonde verhoogde neuroinflammatie aan met behulp van *in vivo* PET-scans en *ex vivo* immunocytochemie

[Lees meer in de publicatie >](#)

In 2024 onderzochten we extra hersengebieden van deze apen en voegden we monsters toe uit verschillende andere studies (2023 en



Onderzoeksgebieden

Neurobiologie & veroudering

2024) waarin makaken geïnfecteerd waren met de deltavariant. Naast neuroinflammatie onderzochten we ook hersengebieden en processen die verband houden met neurodegeneratieve ziekten zoals Alzheimer en Parkinson, waarvoor een verhoogd risico is gerapporteerd post-COVID-19

[Lees meer in de publicatie >](#)

We zagen een verminderd homeostatisch evenwicht en veranderingen in de morfologie van microglia. In een hersengebied dat in verband staat met de ziekte van Parkinson vonden we bewijs voor neuronverlies, al na 7 weken maar ook nog 22 weken na infectie. Dit hing bovendien samen met longitudinale veranderingen in neuronale eiwitten in bloedplasma en hersenvocht van dezelfde dieren. De resultaten van deze studie worden zijn al op congressen getoond, maar worden nog uitgebreid en voorbereid voor een publicatie.

Aan het eind van 2024 werd een studie afgerond waarin dieren gedurende 12 maanden na infectie met de omikronvariant werden gevolgd. Hierbij zijn hersenen en andere organen verzameld, evenals bloed en

hersenvocht, voor toekomstig onderzoek dat in 2025 van start gaat.

Al met al zal dit onderzoek ons meer inzicht geven in de mechanismen achter de neurologische symptomen die we bij post-COVID zien, ook bij patiënten met long covid. Bovendien toont het verbanden aan tussen een SARS-CoV-2-infectie en andere neurologische ziekten en suggereert het mogelijke langetermijngevolgen van COVID-19 voor de hersenen, die nader onderzocht moeten worden.



Veroudering en ziektegerelateerde circulerende factoren bij mensen en NHP

Veroudering gaat gepaard met veel veranderingen in het hele lichaam, waarvan er veel een afdruk achterlaten in de samenstelling van het bloed. Wij willen onderzoeken hoe de samenstelling van het bloed bij



Onderzoeksgebieden

Neurobiologie & veroudering

mensen verandert naarmate zij ouder worden, hoe dit mogelijk een rol speelt bij leeftijdsgelateerde ziekten zoals dementie, en of vergelijkbare processen ook plaatsvinden bij onze apen.

Om dit te onderzoeken hebben we de resultaten van vier humane plasma-proteomicsdatasets geïntegreerd en leeftijdsgelateerde veranderingen vergeleken van ongeveer 5000 eiwitten in het plasma van individuen tussen de 16 en 100 jaar oud. Over deze datasets heen hebben we een set Aging Proteins (AP's) geïdentificeerd die sterk geassocieerd bleken met verschillende leeftijdsgelateerde ziekten, zoals orgaanfalen en dementie. Deze resultaten zijn gepubliceerd in 2023.

[Lees meer in de publicatie >](#)

In 2024 hebben we proteomics uitgevoerd met meerdere platforms op plasmamonsters uit onze eigen kolonie, die een brede leeftijdsrange bestrijken, om het verouderingsplasma-proteoom van mensen en resusapen (*Macaca mulatta*) te vergelijken. De resultaten tot nu toe suggereren dat we overeenkomsten zien in de biologische processen die worden beïnvloed door verouderingseiwitten, maar dat de veranderde eiwitten vaak verschillend

zijn. We zullen dit verder onderzoeken om de resusaap te valideren als translationeel model voor menselijke veroudering.

Daarnaast hebben we ons onderzoek uitgebreid naar ziektegerelateerde bloedfactoren bij zowel mensen als apen. Voor de laatste hergebruiken we intern gegenereerde data van onze gezondheidscontroles. Deze dataset biedt een unieke longitudinale kijk op het verouderingsproces en maakt verfijndere voorspellingen mogelijk bij het modelleren van verouderingstrajecten.

Naast bloedplasma hebben we in 2024 ook multi-platform proteomics uitgevoerd op het hersenvocht van verouderende resusmakaken. Bij mensen zijn sommige biomarkers in hersenvocht goed beschreven, zoals een toename van het eiwit 'Neurofilament Light', dat duidt op het afsterven van hersencellen, en een toename van het eiwit 'Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)', dat duidt op ontstekingsreacties in de hersenen. Onze eerste resultaten laten soortgelijke veranderingen zien bij resusmakaken tijdens het ouder worden, wat suggereert dat dit model vergelijkbare veranderingen in hersenveroudering vertoont als mensen.



Onderzoeksgebieden

Neurobiologie & veroudering

Voor ons onderzoek naar humane ziektegerelateerde bloedfactoren zijn we verdergegaan met het onderzoeken van bloedeiwitten die geassocieerd zijn met dementie, neuropathologie en cognitie. Deze nieuwe biomarkers zullen helpen om hersenveroudering en leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang beter te begrijpen. Samen met ons onderzoek naar veroudering zal dit uiteindelijk leiden tot een selectie voor vervolgstudies *in vitro*, waarin we de effecten zullen beoordelen op verschillende celtypen van het zenuwstelsel.



Outreach

Biomedisch onderzoek is geen doel op zich. Ons doel is om ziekten te begrijpen en een geneeswijze te vinden. Dat kunnen we niet alleen. Daarom delen we onze resultaten en bespreken we die met andere wetenschappers. Samen weten we meer, en dat brengt ons dichterbij de oplossing.

We zijn (mede-)auteur van

**41
wetenschappelijke
artikelen in
peer-reviewed
tijdschriften.**

Zie [hier](#) de complete lijst.

We hebben lezingen
gegeven aan

**studenten op
Nederlandse
universiteiten en
hogescholen**

over mogelijkheden en
beperkingen van werken met
apen in het onderzoek.

We hebben een

eigen website

waar we nieuws en relevante
informatie delen.

We organiseren

**cursussen voor
Bachelors, Master en
PhD studenten.**

We presenteren en
bediscussiëren

**ons onderzoek op
(inter-) nationale
congressen.**

We geven ook

**lekenpraatjes in
het Nederlands**

voor alle medewerkers
van het BPRC.

We nemen actief deel aan

**bijeenkomsten waar
alternatieven voor
dierproeven**

worden besproken.

We zijn ook

**een erkend
opleidingsinstituut
voor PhD, Master en
Bachelor studenten.**

Na hun afstuderen gebruiken
ze de verkregen kennis ergens
ander en leveren hun bijdrage
aan de wetenschap.

Als onderdeel
van verschillende
onderzoeksnetwerken is

**ons werk
beschikbaar voor
het publiek.**



Biomedical Primate
Research Centre