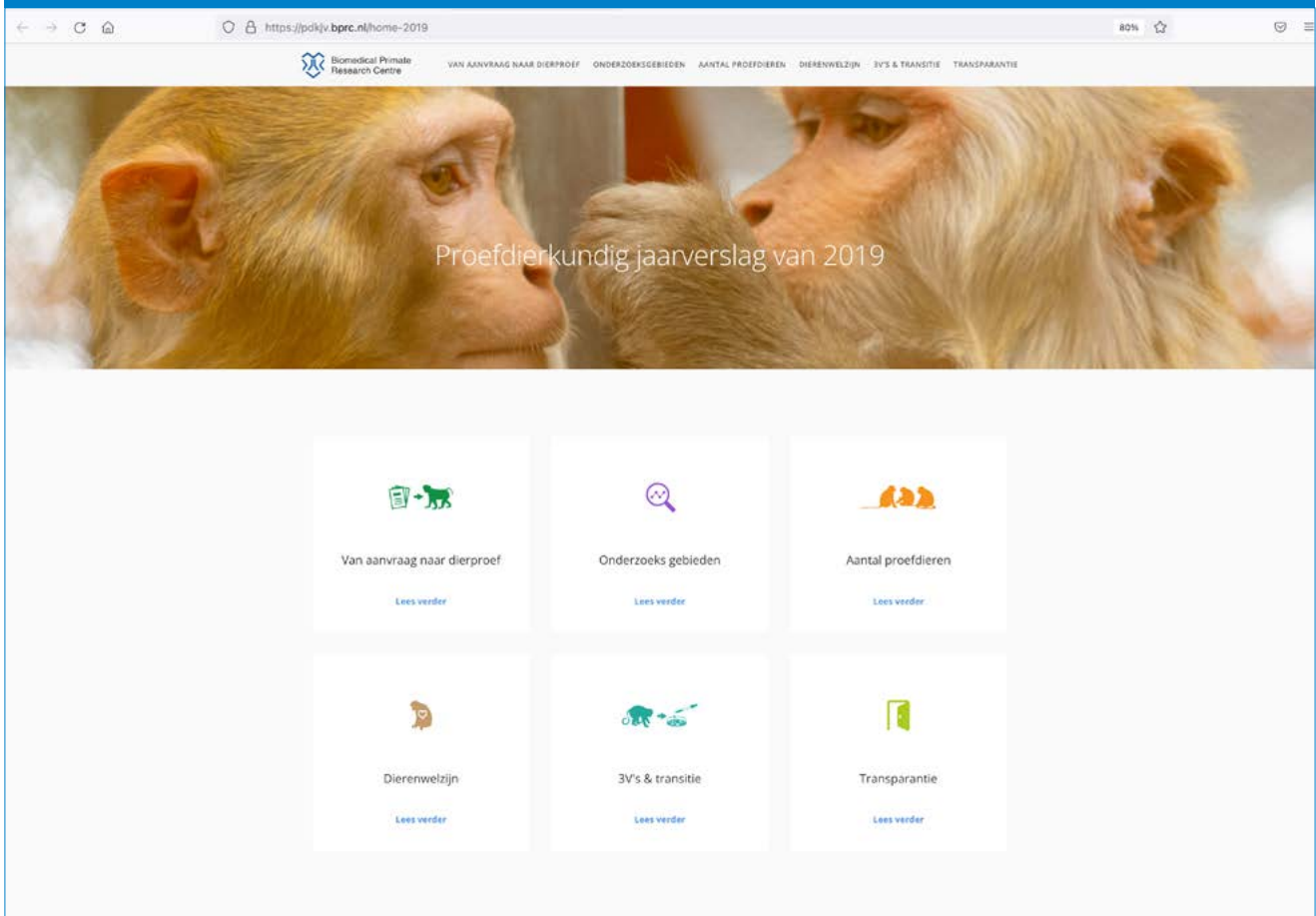


Proefdierkundig jaarverslag van 2019



Van aanvraag naar dierproef 2019



en dierproef mag alleen als er geen alternatieve methodes zijn. Aan de daadwerkelijke uitvoering van een dierproef gaat een lange weg vooraf. Het onderzoek moet zo zijn opgezet dat het ongerief voor het dier zo laag mogelijk blijft. Verschillende instanties controleren of het verwachte ongerief opweegt tegen het wetenschappelijke belang. Hoe dit proces gaat leest u hier.

Definities & Afkortingen

IvD: Instantie voor Dierenwelzijn

Streeft op instituutniveau naar optimaal welzijn van onze proefdieren. De leden van de IvD-BPRC zijn onze kolonimanager, twee wetenschappers, een dierenarts en een biotechnicus.

DEC: Dierexperimentencommissie

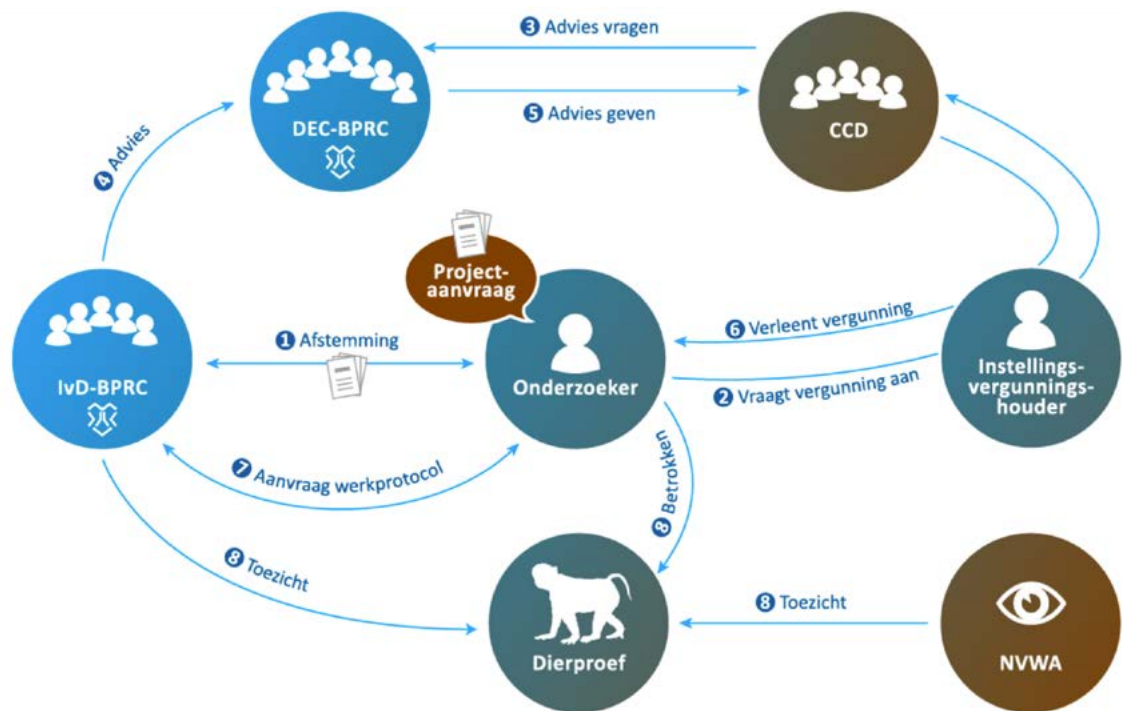
De DEC-BPRC bestaat uit deskundigen op het gebied van dierproeven, alternatieven voor dierproeven, dierenbescherming en-welzijn en toegepaste (bio-)ethiek, alsmede uit niet-deskundigen die uit verschillende geledingen van de samenleving afkomstig zijn. Om onafhankelijkheid te borgen, is de voorzitter van de DEC-BPRC géén BPRC werknemer, en is de meerderheid van de leden extern. Gezien onderzoeksvoorstellen die met primaten te maken hebben voor beoordeling specifieke expertise vereisen, wordt de DEC-BPRC voor het toetsingsproces vaak geraadpleegd door de CCD (zie hieronder). Maar de CCD kan er uiteraard ook voor kiezen om een andere DEC om advies te vragen.

CCD: Centrale Commissie Dierproeven

Is een landelijk orgaan dat een “projectvergunning” afgeeft aan de vergunninghouder.

NVWA: Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit

Is een landelijk orgaan dat toezicht houdt op dierenwelzijn en de uitvoering van dierproeven.



Proces

1. Aanvraag voorleggen aan de IvD ter beoordeling op helderheid en technische uitvoerbaarheid.
2. Na verwerking van de feedback dient de instellingsvergunningshouder de aanvraag in bij de CCD.
3. CCD kiest een DEC en legt de aanvraag daar voor ter advies. In 2019 heeft de CCD alle door het BPRC ingediende aanvragen voorgelegd aan de DEC-BPRC.
4. De IvD geeft eventueel advies aan de DEC.
5. DEC brengt advies uit aan de CCD.
6. CCD besluit over het afgeven van een "projectvergunning".
7. Nadat de vergunning is verleend (AVD-nummer) is het mogelijk aanvragen voor afzonderlijke dierproeven ("werkprotocollen": CCD-nummer) in te dienen bij de IvD.
8. Na toetsing door de IvD of de voorgestelde studie voldoet aan de door de CCD verleende vergunning, kan de aanvrager overgaan tot uitvoering van het experiment. De NVWA houdt toezicht op de uitvoering van de dierproef.

IvD: Instantie voor Dierenwelzijn

DEC: Dierexperimentencommissie

CCD: Centrale Commissie Dierproeven

NVWA: Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit

Projectvergunningen

Dierexperimentencommissie (DEC) en Instantie voor Dierenwelzijn (IvD)

De Dierexperimentencommissie (DEC) heeft als taak een ethische afweging te maken tussen de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het proefdier en het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van de voorgestelde dierproef.

Een belangrijk onderdeel van die ethische afweging is de taak om het voorstel om proefdieren in te zetten nauwgezet te toetsen op de mogelijkheid van het gebruik van alternatieve methoden. Als de beoogde antwoorden ook zonder inzet van proefdieren (vervanging), of met de inzet van minder proefdieren (vermindering), of met een andere proefopzet, waarbij de proefdieren minder ongerief ondervinden (verfijning), zijn te verkrijgen, dan zal de DEC negatief adviseren en vindt de voorgenomen dierproef niet plaats.

Op 18 december 2014 is de gewijzigde Wet op de Dierproeven (WoD) in werking getreden. Hierdoor zijn de procedures voor het verkrijgen van toestemming voor het uitvoeren van een dierproef sterk gewijzigd. Er zijn nieuwe instellingen opgericht, namelijk de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) op landelijk niveau, en de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) op instituutsniveau.

De IvD is een belangrijke schakel tussen de CCD en de onderzoeker. De IvD van BPRC bestaat nu uit: de beheerder van de fokkolonie, twee wetenschappers, een dierenarts en een biotechnicus, allen werkzaam bij BPRC. Verder zijn betrokken als adviseurs: een dierenarts met kennis van proefdiergeneeskunde, ook werkzaam bij BPRC, en een externe proefdierdeskundige.

De missie van de IvD-BPRC is om in alle opzichten te streven naar een optimaal welzijn van onze proefdieren. Op basis van de principes van de 3V's (Vervanging, Vermindering en Verfijning), de intrinsieke waarde van de dieren en de actuele wettelijke bepalingen. Verder bewaakt de IvD-BPRC de correcte, praktische uitvoering van de dierexperimenten op de werkvloer.

De WoD schrijft voor dat een experiment waarbij proefdieren ingezet worden pas mag worden uitgevoerd wanneer de CCD hiervoor een "projectvergunning" aan de vergunninghouder heeft afgegeven.

Aantallen projectvergunningaanvragen en werkprotocollen

- 5 Nieuwe aanvragen voor een projectvergunning ingediend bij CCD.
- 2 Voor 2 aanvragen heeft de CCD een projectvergunning afgegeven.
- 13 De IvD heeft in 2019 13 werkprotocollen ontvangen en er zijn 14 studies verricht.

In 2019 was IvD intensief betrokken bij het schrijven van zes aanvragen voor een nieuwe projectvergunning. Eén aanvraag is niet ingediend bij de CCD, over de andere aanvragen zijn na indiening bij de CCD door de DEC diverse vragen gesteld aan de onderzoekers. Twee aanvragen zijn daarna teruggetrokken, van één aanvraag wordt op antwoord van de onderzoeker gewacht.

De DEC-BPRC heeft na deze aanpassing over twee aanvragen een positief advies uitgebracht aan de CCD. De CCD heeft vervolgens voor deze twee aanvragen een projectvergunning afgegeven.

De IvD heeft in 2019 dertien werkprotocollen voor studies met experimentele handelingen ontvangen. Over alle werkprotocollen is overleg geweest met de onderzoekers, voordat werd ingestemd met de uitvoering ervan.

Binnen BPRC vindt ook veel gedragsonderzoek plaats, onder te verdelen in gedragsobservatiestudies en gedragstesten, en soms een combinatie daarvan. In 2017 is met de betrokken onderzoekers het document 'Leidraad gedragsonderzoek' opgesteld. Indien het gedragsonderzoek zich afspeelt binnen de kaders beschreven in de Leidraad, dan is het onderzoek geen dierproef, en wordt dit door de IvD behandeld volgens vereenvoudigde procedures. In 2019 heeft de IvD zes protocollen voorgelegd gekregen ter beoordeling of die zich binnen de kaders van de Leidraad afspelen en de aanvragen zijn allemaal als zodanig goedgekeurd. De evaluatie achteraf heeft bij alle studies geleid tot de conclusie dat de gedragstudies inderdaad geen dierproeven waren.

Onderzoeksgebieden 2019



Welke vraag ging aan het onderzoek vooraf? Hoe hoog is de wetenschappelijke relevantie? Hoeveel apen hebben aan het onderzoek deelgenomen? Hoeveel ongerief bracht dit met zich mee? En hoe staat het met de proefdiervrije transitie?

Virologie

De afdeling Virologie doet onderzoek naar verschillende virussen die gevaarlijk zijn voor de mens. Het huidige onderzoek richt zich op HIV, influenza en virussen die worden overgedragen door muggen.

Hieronder staat een voorbeeldstudie die een representatief beeld geeft over de studies die lopen binnen de afdeling Virologie.

Opzetten van een aerosol influenza infectie model in Java-ape

Griep wordt veroorzaakt door het influenza virus. Jaarlijks krijgen tussen 2,5 en 10% van de mensen de griep. Meestal volgt na infectie een spoedig herstel, maar met name bij jonge kinderen, ouderen of bij mensen met longproblemen kan de infectie ernstig verlopen. Naar schatting overlijden jaarlijks tussen de 250.000 en 500.000 mensen wereldwijd aan de griep. Daarom krijgen kwetsbare groepen mensen, waaronder ouderen, jaarlijks een vaccin; de griepvaccinatie. Het is nodig om betere vaccins te maken die tegen vele griepvarianten, nieuwe griepvirussen en vogelgriep beschermen en om betere methodes te ontwikkelen voor een snelle productie van het vaccin. Omdat hiervoor geheel nieuwe methodes nodig zijn, waarvan nog niet goed voorspeld kan worden hoe goed ze zullen werken, is uitgebreid testen zowel in het laboratorium als in proefdieren noodzakelijk, voordat deze vaccins bij de mens getest kunnen worden. Om deze vaccins te testen in een proefdiermodel zal allereerst een goed influenza infectiemodel worden opgezet.

Wetenschap

Bij deze studie bestuderen we het effect van verschillende doses influenzavirus toegediend via aerosol (kleine druppeltjes welke het virus bevatten), m.b.t. o.a. virusload in neus en longen, lichaamstemperatuur en (lichaams-)activiteit gemeten via telemetrie, en ander influenza infectie gerelateerde klinische verschijnselen. Tevens wordt visualisatie van de longinfectie via CT scan gevolgd. Dit laatste blijkt een goede correlatie te geven met de temperatuur stijging (koorts) die tijdens het experiment wordt gemeten. De aerosol toedieningsroute wordt vergeleken met de standaard influenzavirus infectieroute (gecombineerde toediening via long m.b.v. bronchoscoop, nasaal en oraal). Dit alles om de natuurlijke route van infectie na te bootsen. Omdat het uiteindelijke doel is om infectiemodellen te ontwikkelen welke geschikt zijn voor het uittesten van een “universal influenza vaccine”, wordt er een vergelijk

gemaakt tussen de infectiegraad en long beschadiging (pathologie) van 2 verschillende influenza stammen: H1N1 en H5N1.

Projectvergunningen

AVD704

Dierproeven

Aantallen voor deze studie:

- 24 Java-apen
- 23 matig ongerief, 1 ernstig ongerief

De dieren krijgen een transponder geïmplanteerd welke de lichaamstemperatuur en lichaams activiteiten registreerd gedurende de duur van het experiment. Na toediening van het Influenza virus worden de dieren 2 maal per dag bekeken gedurende de vervolg periode van 3 weken volgens een klinische scorings lijst. Hierbij wordt o.a. gekeken naar hun faeces, en urine hoeveelheid en consistentie, voedsel inname, algemene voorkomen inclusief hun huid/vacht, loopneus, ademhaling en algemene activiteit. De lichaamtemperatuur wordt door de transponder min of meer continue gemeten. Wanneer de dieren na infectie gedurende opeenvolgende dagen worden gesedeerd voor bloed afnames en/of CT scans, krijgen de dieren voeding toegedeind via gavages. Op diverse dagen na infectie worden keel en neus swabs genomen om te kijken of daar virus waarneembaar is. CT scans worden op diverse tijdstippen genomen om de veranderingen in long volumina te monitoren. Tenslotte worden enkele long lavages genomen om daar de virus productie en lokale immuun responses te meten.

Het matig ongerief is gebaseerd op de implantatie van de telemetrie detectoren, de infectie en frequente sedaties, bloedingen en long lavages. Een dier is tijdens het experiment gestorven gedurende de nacht t.g.v. ernstige longschade welke we niet van tevoren konden voorzien. Daarom is de mate van ongerief voor dit dier uiteindelijk ingeschaald als ernstig ongerief.

In vitro werkzaamheden

Bloedcellen zijn geïsoleerd en bloed plasma/serum is verzameld. Hierop zijn metingen/bepalingen (hematologie en klinische chemie) gedaan om de invloed van het toegediende virus op verschillende parameters te toetsen. Bovendien zijn cel metingen uitgevoerd om te onderzoeken of de infecties, veranderingen in bepaalde celpopulaties hebben veroorzaakt. Tevens zijn er diverse immunologische testen uitgevoerd om deze responses te meten welke geïnduceerd zijn door de Influenza infecties.

Parasitologie

Binnen de afdeling Parasitologie werken we aan malaria en tuberculose.

Hieronder staan twee voorbeeldstudies die een representatief beeld geven over de studies die lopen binnen de afdeling Parasitologie.

Onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen tegen malaria

Malaria blijft een enorm gezondheidsprobleem in tropische en subtropische landen en eist zo'n 450 duizend dodelijke slachtoffers per jaar. Wij werken aan geneesmiddelen tegen één van de twee belangrijkste malariaparasieten van de mens, die de unieke eigenschap heeft dat een deel van de parasieten, nadat ze door een muggebeet zijn overgebracht op de patiënt, in de lever gaan slapen. Deze slapende parasieten kunnen na weken tot jaren weer wakker worden en weer de ziekte malaria geven, zonder een nieuwe besmetting door een mug. Nieuwe, beter werkende geneesmiddelen tegen deze vorm van de parasiet zijn hard nodig in de strijd tegen malaria.

Wetenschap

Omdat de menselijke parasiet alleen maar uit patiënten verkregen kan worden, gebruiken wij een primatenmalaria model parasiet, die ook slapende vormen in de lever maakt. We hebben deze parasiet aangepast, zodat hij twee specifieke eiwitten aanmaakt die we in een parasieten kweek heel makkelijk en snel kunnen meten. Beide eiwitten worden in de groeiende parasieten in de lever gemaakt en maar één van de twee eiwitten wordt in de slapende parasieten in de lever gemaakt. Als we eerst alle groeiende parasieten dood maken met bestaande geneesmiddelen (dat kunnen we meten doordat één van de twee eiwitten er dan niet meer is), dan kunnen we snel en heel nauwkeurig meten of nieuwe stoffen slapende parasieten doden (het tweede eiwit is dan ook verdwenen). Naar die stoffen zijn we op zoek.

Projectvergunningen

CCD: AVD2664

Dierproeven

Aantallen voor deze studie:

- 14 Resusapen
- 14 licht ongerief

In vitro werkzaamheden

Om heel veel stoffen te kunnen testen op activiteit tegen malaria lever stadia, hebben we in het verleden een kweekstelsel ontwikkeld voor de groeiende en slapende lever vormen van de parasiet. We hebben nu alleen nog een aap nodig om muggen te kunnen besmetten (die laten we in vitro drinken op besmet apenbloed). Nadat besmet bloed is afgenomen worden de apen direct genezen met een standaard

anti-malaria middel. Zo'n twee weken na de muggenvoeding zuiveren we de malariaparasieten uit de speekselklieren van de muggen en besmetten we een levercelkweek. Dan voegen we aan ieder kweekje apart een nieuwe teststof toe die mogelijk parasieten kan doden en een standaard malaria geneesmiddel dat alleen de groeiende leverstadia doodt. Vijf tot negen dagen later meten we of een specifiek eiwit nog aanwezig is in de kweek (de slapende parasieten zijn nog aanwezig), of niet (de slapende parasieten zijn dood).

Herhaalde BCG vaccinatie via alternatieve toedieningsroute voor een betere bescherming tegen tuberculose

Tuberculose (TB) wordt veroorzaakt door de bacterie *Mycobacterium tuberculosis* en heeft de kwalijke reputatie dat zij moeilijk met antibiotica is te bestrijden en de meeste slachtoffers eist van alle infectieziektes ter wereld: circa 4000 doden per dag! Reeds sinds 1921 is de stam *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guérin- kortweg: BCG - beschikbaar voor preventieve vaccinatie. En ofschoon BCG vele kinderlevens redt, is ernstige long-tuberculose en haar verdere verspreiding door (jong-)volwassenen in grote delen van de wereld nog steeds een probleem voor de volksgezondheid. Door gebrek aan inzicht hoe effectieve afweer (immunitet) tegen TB precies werkt, is de ontwikkeling van een betere vaccinatiestrategie geen eenvoudige opgave.

Vele onderzoekers wereldwijd spannen zich in om tuberculose en effectieve vaccinatie beter te begrijpen, en om een beter vaccin te ontwikkelen. Het gebruik van proefdieren is hierbij vooralsnog onvermijdelijk, omdat alternatieven die dergelijke hoog-complexe interacties nabootsen nog niet beschikbaar zijn en omdat er beperkingen zijn aan wat aan onderzoek in mensen mogelijk is. BPRC zet zijn expertise en capaciteit onder andere in voor een beter begrip van afweer en ziekte, en de ontwikkeling van verbeterde TB therapieën, met name vaccins, voor de mens.

Niet-humane primaten (NHP) en in dit geval makaken (*Macaca species*) zijn bij uitstek geschikt voor tuberculose onderzoek. Ze zijn van nature gevoelig voor infectie, de ontwikkeling van ziekte lijkt sterk op die bij de mens, en hun afweersysteem vertoont grote overeenkomsten met dat van de mens. Op grond daarvan wordt aan experimenteel onderzoek in NHP een grote voorspellende waarde voor klinische uitkomst toegekend.

Wetenschap

De tuberculose-bacterie kan zich in vele weefsels in het lichaam nestelen en schade aanrichten. De meest voorkomende en veelal ernstigste manifestatie van TB is een chronische longontsteking in (jong) volwassenen, die er vervolgens toe leidt dat TB via de lucht wordt verspreid. Het levende, verzwakte tuberculose-vaccin, BCG, wordt volgens protocol en om goede en praktische redenen in de huid ingespoten. Ook op basis van ons onderzoek in Rijswijk is echter vastgesteld dat BCG beter werkt als het via een andere route, bijvoorbeeld direct in de luchtwegen of bloedbaan, wordt toegediend. Zo'n alternatieve toediening van BCG is weliswaar niet één-twee-drie te vertalen naar de kliniek, maar in een experimentele setting stelt het ons wel in de gelegenheid om te onderzoeken hoe die versterkte afweer tot stand komt. Met die kennis hopen we uiteindelijk een betere en veilige TB vaccinatiestrategie te kunnen formuleren waarmee in de toekomst veel menselijk lijden en dodelijke slachtoffers voorkomen kunnen worden.

De algemene opvatting is dat een reeds bestaande afweerreactie tegen (lees: blootstelling aan) mycobacteriën de werking van het levende, verzwakte tuberculose (TB) vaccin, *Mycobacterium bovis* BCG, om zeep helpt. Het tweemaal toedienen van BCG- in elk geval op korte termijn- blijkt dan ook niets aan afweer of bescherming tegen TB toe te voegen. Terwijl BCG bij de mens altijd via de huid wordt ingespoten, komt uit ons onderzoek naar voren dat BCG via de luchtwegen beter beschermt en gepaard gaat met een uniek patroon van afweersignalen die grotendeels lokaal, in de longen, zijn waar te nemen.

Aldus rijst de vraag of eerdere blootstelling via de huid dit voordelige effect van BCG luchtweg-vaccinatie blokkeert of ongemoeid laat? Om deze vraag te kunnen beantwoorden zijn wij in 2019 een experiment gestart waarin standaard BCG vaccinatie via de huid al dan niet wordt gevolgd door een extra dosis BCG via de luchtwegen. Daarin hebben we de nodige monsters genomen om verscheidene immuunreacties over de tijd te kunnen meten. Wij hopen dat de unieke afweer die zich na lokale toediening in de luchtwegen manifesteert niet door eerdere injectie van BCG in de huid wordt onderdrukt. Vooralsnog zien de eerste analyses er hoopgevend uit.

Om uiteindelijk de koppeling (correlatie) tussen die afweerpatronen en de beschermende werking te kunnen bepalen, loopt het experiment door (in 2020) met een infectieuze blootstelling aan de tuberculose bacterie.

Als we in onze proefopzet slagen, kunnen we daaruit afleiden of een alternatieve toedieningsroute voor BCG in principe kans van slagen heeft, ongeacht of iemand reeds eerder via de huid is gevaccineerd. Dat schept een perspectief voor verder onderzoek en wellicht de klinische ontwikkeling van dit zogeheten BCG re-vaccinatie concept.

Projectvergunningen

De vergunning voor dit project ligt vast in het CCD-dossier onder aanvraagnummer AVD2645.

Dierproeven

Met de nodige controlegroepen telt deze vaccinatiestrategie studie, die in kalenderjaar 2020 nog doorloopt in een infectiefase, in totaal 32 volwassen resusapen.

Voor deze studie is een ongeriefsscore matig voorzien. Deze inschatting is mede gebaseerd op handelingen onder narcose gedurende de (latere) infectiefase en het verwachte optreden van ziekte ten gevolge van experimentele infectie. Ten aanzien van de vaccinatiefase van deze studie en de daarbij uitgevoerde handelingen in 2019 was de ongeriefsscore licht. Een definitieve kwalificatie van het totaal opgelopen ongerief valt pas aan het eind van de studie (in het volgende kalenderjaar) vast te stellen.

De genoemde handelingen in deze studie betroffen vaccinatie en bemonstering van bloed en luchtwegen, allemaal onder verdoving. In totaal 16 van 32 dieren zijn éénmaal gevaccineerd, 8 van 32 tweemaal. Het geregistreerde humane TB vaccin, BCG, is ofwel in de huid geïnjecteerd (de standaard toedieningsroute bij de mens) of via de bronchus geïnstilleerd. Bemonstering van bloed is in de vaccinatiefase maximaal 12x uitgevoerd door middel van venepunctie; van luchtwegen maximaal 7x door middel van longspoeling. Bij longspoeling is het strotklepje lokaal verdoofd met een spray.

In vitro werkzaamheden

Alle reacties op vaccinatie worden gemeten met behulp van diagnostische of immunologische tests die ex vivo of in vitro worden uitgevoerd op monsters van bloed en longspoelingen die onder verdoving zijn verkregen. We zetten diverse technieken in om een zo breed mogelijk beeld te krijgen van de diverse componenten van het afweersysteem, zowel in de bloedbaan als lokaal in de luchtwegen. Zo hopen we een bijdrage te leveren aan het ontrafelen van de werking van vaccin-geïnduceerde immuniteit tegen TB.

Waar de mogelijkheid zich voordoet maar expertise op het BPRC ontbreekt, werken we samen met externe partners om optimaal gebruik te maken van het materiaal en de gelegenheid om van deze dierproef te leren. Overigens worden zo veel mogelijk stalen van de diverse monsters en relevante restanten van de in vitro tests opgeslagen voor mogelijk retrospectief onderzoek. Deze staan in principe ook ter beschikking van de wetenschappelijke gemeenschap.

Alternatieven

Binnen de Unit Alternatieven vindt wetenschappelijk onderzoek plaats met als doel het vervangen, verminderen of verfijnen (de 3V's) van dierexperimenteel onderzoek. Het onderzoek binnen de Unit Alternatieven is georganiseerd langs twee hoofdlijnen. Daarnaast fungeert de Unit Alternatieven als centrale communicatiebron voor de onderwerpen die te maken hebben met alternatieven voor dierproeven binnen BPRC. Tevens draagt deze Unit actief bij aan het publieke debat over dierproeven en de alternatieven daarvoor. In 2019 zijn er binnen de Unit Alternatieven geen dierproeven uitgevoerd.

In vitro kweekmethoden

De eerste onderzoekslijn binnen de Unit is gericht op het ontwikkelen van nieuwe in vitro-methoden. Door, bijvoorbeeld, kweekmethoden op te zetten voor verschillende celtypen (via primaire celkweek of stamceltechnologie) kunnen we kandidaat-teststoffen of strategieën op deze celkweken testen op werkzaamheid, voordat we ze eventueel in een proefdier testen. Binnen het instituut noemen we dit de pre in vivo-testfase. We hebben hiermee al verschillende kandidaat-stoffen uitgeselecteerd, waardoor minder dierproeven nodig waren.

Onze celkweken worden meestal opgezet vanuit bloed, of stukjes dierlijk of menselijk materiaal, verkregen uit biopten, of van overleden donoren. Belangrijk uitgangspunt daarbij is dieren nooit specifiek geofferd worden voor de start van deze kweken, maar dat het altijd gaat om dieren die vanwege ouderdom of beëindiging van een ander experiment geëuthanaseerd zijn. In tegenstelling tot cellijnen zijn deze kweeksystemen vaak kortdurend en eindig. Toch hebben deze primaire celkweken vaak een betere voorspellende waarde dan cellijnen. Daarom is het de tijd en moeite waard deze kweken bij herhaling op te zetten. Het belangrijkste voordeel van cellijnen, hun onsterfelijkheid, is namelijk tevens hun belangrijkste nadeel. Onsterfelijke cellijnen verliezen na verloop van tijd hun cel-specifieke eigenschappen. En dan lijken ze nog het meest op tumorcellen, waardoor het testen van bepaalde ideeën of behandelingsmethoden niet goed meer mogelijk is. Het ultieme doel is de diermodellen uiteindelijk geheel te kunnen vervangen door in vitro-methoden. In 2019 hebben we een studie gepubliceerd die we uitgevoerd hebben met menselijke primaire cellen. Hierin beschrijven we dat de adenosine 3 receptor een belangrijke rol heeft bij het opstarten van immuunresponsen (A3R). Dit is een belangrijke bevinding, omdat dat ons mogelijk ook de mogelijkheid biedt om hier selectief op in te grijpen. Het vermoeden voor een dergelijke rol voor de adenosine 3 receptor was bij ons gerezen vanwege eerdere studies met primaire celkweken uit de resusmakaak. Het feit dat deze gegevens zo goed vertaalbaar zijn naar de mens onderstreept de grote gelijkenis van beide soorten en de waarde voor biomedisch onderzoek.

Wij hebben de afgelopen jaren technologieën ontwikkeld die het mogelijk maken om met name cellen op te kweken uit het centraal zenuwstelsel (astrocyten en microglia) én cellen die een belangrijke rol spelen in het immuunsysteem (macrofagen en dendritische cellen uit bloed en beenmerg). Een van de belangrijke voordelen van deze technieken is dat we cellen van verschillende oorsprong, maar wel uit dezelfde donor, op deze manier met elkaar kunnen vergelijken.

Binnen de Unit werkt een AiO aan het ontwikkelen van nieuwe, betere celkweek-methoden voor cellen uit het brein (en dan met name de microglia, de afweercellen van het brein). De afgelopen jaren hebben we enorm veel geleerd over de oorsprong en ontwikkeling van deze microglia. Ze blijken voort te komen uit een heel ander type voorlopercel dan lang werd aangenomen. Ook zijn vanuit verschillende laboratoria data gekomen die laten zien dat microglia in het gezonde brein een heel specifiek, karakteristiek RNA- en eiwitexpressiepatroon bevatten. Deze expressiepatronen kunnen ons helpen bij het opzetten van kweeksystemen die ervoor zorgen dat gekweekte cellen datzelfde expressiepatroon hebben. Verder hebben wij onze kweekmethoden aangepast naar aanleiding van de resultaten van de eerste RNA expressie karakterisering. In plaats van serum, worden nu onverzadigde vetzuren toegevoegd. Daarnaast kweken we voor langere periodes en worden er een aantal kleine signaal moleculen toegevoegd. Ook komend jaar verwachten we nog verschillende verbeteringen door te voeren in onze kweekmethoden.

Vaccins & Adjuvantia

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

Om de gewenste immuun-stimulerende effecten van adjuvantia te bestuderen, hebben we in vitro-biologische testsystemen ontwikkeld, op basis van menselijke cellijnen: bioassays. Om de ongewenste bijwerkingen van adjuvantia te bestuderen, hebben wij in de afgelopen jaren een in vitro-kweekmodel opgezet, waarvoor we menselijk bloed gebruiken. Beide technieken zijn volledig proefdiervrij en hebben ertoe geleid dat we zelf een nieuw adjuvant konden samenstellen ("MiMyc"), dat een zeer krachtig immuun-stimulerend effect zou moeten geven, zonder de bijwerkingen die we bij andere adjuvantia zien.

In 2019 hebben we onze hierboven beschreven bioassays ook gebruikt in een Europees onderzoeksproject dat erop is gericht dierproeven in het vaccinonderzoek te vervangen, VAC2VAC. In samenwerking met verschillende vaccin-producenten, hebben wij vaccins en vaccincomponenten dankzij onze bioassays zeer uitgebreid gekarakteriseerd. Op één van de vaccincomponenten reageren onze bioassays bijzonder sterk. Wij hebben ondertussen aan kunnen tonen dat deze reactie specifiek is voor deze component, omdat het ook lukt om deze component in vaccins van andere leveranciers aan te tonen. Dit kan mogelijk een startpunt vormen voor het vervangen van de dierproeven die nu plaatsvinden in de kwaliteitscontrole en vrijgifte-procedures. Daarnaast participeren we, met dezelfde bioassays, in een ander Europees onderzoeksproject, met als doel het vaccinonderzoek vooruit te brengen (TRANSVAC2). Tenslotte zetten we onze proefdiervrije bioassay technologie ook in samenwerking met anderen in om meer basale onderzoeksvragen te beantwoorden. In 2019 hebben we, in samenwerking met het CHDR in Leiden, gepubliceerd over de veiligheidsrisico's van nieuw ontwikkelde medicijnen en de mogelijke microbiële vervuilingen die daar in aanwezig kunnen zijn (Darkside). Onze bioassays kunnen dergelijke vervuilingen zeer gevoelig en specifiek detecteren.

Vergelijkende Genetica en Verfijning

Met als doel het verfijnen van proefdierkundig onderzoek doet de afdeling Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R) onderzoek naar genetische kenmerken van verschillende apensoorten. Voor dit onderzoek gebruiken we DNA (deoxyribonucleic acid), de stof waaruit de chromosomen zijn opgebouwd.

DNA-moleculen zijn lange ketens, die worden gevormd door vier verschillende chemische bouwstenen, de nucleotiden genoemd. Dit zijn adenine (A), cytosine (C), guanine (G), en thymine (T). Een gen is een deel van het DNA, dat binnen een cel wordt vertaald naar een eiwit. De eiwitten vormen het besturingssysteem van de chemische processen in een cel en bepalen daarmee alle kenmerken van een organisme. De nucleotide volgorde van genen kunnen per individu verschillen, en worden over het algemeen overgeërfd van generatie op generatie.

De onderzoeksvragen van de afdeling CG&R richten zich voornamelijk op het bepalen van de nucleotide volgorde van MHC (Major Histocompatibility Complex) en KIR (Killer cell Immunoglobulin-like receptor) genen. Eiwitten van MHC en KIR komen tot expressie op de celmembraan van verschillende soorten immunologische cellen, en spelen een belangrijke rol in de afweer tegen ziekteverwekkers. MHC-eiwitten binden lichaamsvreemde stoffen en presenteren deze aan cellen van het immuunsysteem. Eiwitten van KIR scannen voor de aan- of afwezigheid van MHC-eiwitten op de cellen, bijvoorbeeld als gevolg van kanker of virusinfectie, en zorgen dat deze 'verkeerde' of geïnfecteerde cellen worden opgeruimd uit het lichaam. Hiernaast doen we ook onderzoek naar de functionele karakteristieken van MHC en KIR-eiwitten. De genetische en functionele informatie over het MHC en KIR gebruiken we om dieren te selecteren voor biomedisch onderzoek, en ze dragen derhalve bij aan de verfijning van proefdiermodellen.

Het DNA wordt geïsoleerd uit bloedmonsters die tijdens de jaarlijkse gezondheidscontrole bij de dieren wordt afgenomen. De afdeling CG&R verricht ook regelmatig genetisch onderzoek voor andere instituten en dierentuinen, waarbij DNA verkregen kan worden op niet-invasieve wijze (b.v. uit haarwortels of ontlasting). Zo kunnen we onderzoek doen voor met uitsterven bedreigde diersoorten (conservatie biologie). Met de gegevens kunnen we antwoord geven op vragen over ouderschap, inteelt, en de afname van genetische variatie van bepaalde genen. Dit laatste is van belang omdat dit een oorzaak kan zijn van, bijvoorbeeld, de toename van bepaalde ziektes binnen een primatenpopulatie. De kwaliteit van niet-invasief verkregen DNA, en de hoeveelheid informatie die eruit wordt verkregen, kunnen echter beperkt zijn.

Niet-invasief Mhc-DRB onderzoek in drie lemuur soorten

Lemuren hebben hun natuurlijk leefgebied op het eiland Madagaskar dat ten oosten van het vaste land van Afrika ligt ter hoogte van Mozambique, en behoren tot de beschermde diersoorten. Voor het ontwikkelen van conservatie strategieën voor deze soorten, en om het verlies van immunogenetische diversiteit in lemuren te beperken is het in kaart brengen van de variatie in het MHC een belangrijk hulpmiddel.

In dit kader heeft de Resource Ecology Group van de Wageningen Universiteit contact gezocht met de afdeling CG&R, en is er een samenwerking opgezet waarbij de Mhc-DRB variatie in drie congenerische lemuur species in kaart is gebracht. Hierbij werd gebruik gemaakt van niet-invasief verkregen haar- en feces-monsters van de op Madagaskar in het wild levende dieren. Dit onderzoek heeft een aantal nieuwe inzichten opgeleverd. Zo bleek dat, ondanks dat de drie species tot dezelfde genus behoren, ze geen identieke Mhc-DRB varianten met elkaar delen. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de drie onderzochte species selectiedruk ondervonden van verschillende pathogenen. Maar de variatie kan ook ontstaan zijn doordat de species al gedurende een hele lange tijd geografisch van elkaar gescheiden zijn. [Lees meer >](#)

MHC klasse II variatie in drie nieuwe wereld apensoorten

Nieuwe wereld apen komen van nature voor in de tropische regionen van Centraal- en Zuid-Amerika en Mexico. In vergelijking met oude wereld apen, zoals bavianen of de mandril, zijn nieuwe wereld apen klein en hebben een karakteristieke platte neus en zijwaarts gerichte neusgaten.

De witoorpenseelaap, ook wel marmoset (*Callithrix jacchus*) genoemd, is een nieuwe wereld apensoort welke wereldwijd wordt toegepast als diermodel in biomedisch onderzoek naar neurodegeneratieve en immuun-gerelateerde ziekten, wat het belang onderstreept van het onderzoek naar hun immuunsysteem. Daarnaast hebben we MHC klasse II variabiliteit in nachtaapjes (*Aotus lemurinus*) en pincheaapjes (*Saguinus oedipus*) bestudeerd. Deze laatste diersoort, welke leeft in een zeer klein gebied in het noordwesten van Colombia, staat te boek als bedreigde diersoort door de grootschalige bomenkap in hun leefgebied. Alhoewel we maar een beperkt aantal dieren hebben onderzocht, kunnen de resultaten een goede leidraad vormen voor verder onderzoek, bijvoorbeeld in de toepassing voor conservatie strategieën. Het onderzoek in de marmoset heeft daarbij nog een interessante bevinding opgeleverd. Hier bleek namelijk dat in de 24 dieren die onderzocht zijn de Mhc-DPA en-DPB genen geen variatie vertonen. Dit staat in sterk contrast met het polymorfisme dat is beschreven voor deze twee genen in de mens en in andere niet-humane primaten. [Lees meer >](#)

Animal Science Department

Onze afdeling Animal Science Department (ASD) streeft naar een optimaal welzijn van de apen binnen BPRC in de breedste zin van het woord.

Dierwetenschap

ASD monitort continu de fysieke en mentale gezondheid van de apen. Hiervoor hebben we dierenartsen, diervverzorgers, en diertrainers in dienst. Om dit goed te kunnen doen moeten we veel weten van het natuurlijke gedrag en levenswijze van de apen. Daarom doen we ook gedragsstudies, in nauwe samenwerking met de Universiteit van Utrecht.

Huisvesting en verzorging

In 2019 zijn in de verschillende fokkolonies 37 resusapen geboren, 42 Java-apen en 32 witoorpenseelapen. De grootte van de fokkolonies is afgestemd op het onderzoeksprogramma. Mede door de beleidsmaatregel om vanaf 2025 minder dan 150 dierproeven per jaar uit te voeren wordt momenteel de grootte van de kolonie langzaam verminderd. De vermindering vindt plaats door gerichte geboortebepaling. Om zwangerschappen te voorkomen krijgen vrouwen implanon geïmplant of worden volwassen mannen uit de groep gehaald. In enkele specifieke gevallen kunnen we besluiten mannen te vasectomeren. Hierbij is het wel belangrijk dat de groepsstructuren, waarbij vrouwen met name bepalend zijn, in belangrijke mate in stand gehouden worden.

Een van de belangrijke aandachtspunten van BPRC in de fokkolonies is de minimale leeftijdsgrens van de dieren. Makaken worden pas ingezet als ze minimaal vier jaar oud zijn, bij witoorpenseelapen is dit twee jaar. Dit houdt in dat we ongeveer vijf jaar vooruit moeten denken. Animal Science Department, de verantwoordelijke afdeling voor het huisvesten en verzorgen van de dieren, en de diverse onderzoeksgroepen van BPRC voeren daarom nauw overleg om het fokbeleid goed vast te leggen. De kolonie Java-apen beheren we grotendeels voor het wetenschappelijk onderzoek naar gedragsaspecten in samenwerking met de afdeling Animale Ecologie van de Universiteit van Utrecht.

Een aantal dieren blijft gedurende het hele leven in de fokgroep. Zodra dieren zijn geselecteerd voor studies, verhuizen ze naar daartoe geschikte faciliteiten. Om te voorkomen dat de fokkolonies te maken krijgen met inteelt is nauwgezet overleg nodig. De samenwerking tussen kolonimanager (gedragsdeskundige), dierenartsen en genetici zorgt er voor dat de fok optimaal verloopt, inteelt wordt voorkomen en dat de best mogelijke selectie van dieren voor het onderzoek gewaarborgd wordt. In de fok zijn de dieren gehuisvest in grote, zo natuurgetrouw mogelijke groepen. Op deze manier probeert BPRC de natuurlijke patronen zo veel mogelijk na te bootsen. Alle dieren bij BPRC zijn sociaal gehuisvest. We hebben veel aandacht voor verrijking van de leefomgeving. Daarnaast besteden we specifieke aandacht aan diertraining. Voor het waarborgen van het dierenwelzijn heeft BPRC twee dierenwelzijnsexperts in dienst.

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

Diertraining en welzijn

Om stress en stereotypisch gedrag van de dieren maximaal te voorkomen heeft BPRC enkele specifieke programma's opgezet. Een daarvan is het zo veel mogelijk vrijwillig laten meewerken van de dieren aan een aantal handelingen, middels positive reinforcement training (PRT). De dierenwelzijnsexperts van BPRC ontwikkelen continu methoden om die handelingen zo optimaal mogelijk te laten verlopen. In internationaal verband zijn ze ook betrokken bij het verder ontwikkelen van die trainingen. Ze delen hun kennis met andere instituten, onder andere door het geven van lezingen of workshops. BPRC heeft een verrijkingsprogramma waarin we nieuwe en innovatieve verrijkingen ontwikkelen. De diervverzorgers worden ook aangemoedigd om continu nieuwe verrijkingssystemen te ontwikkelen. Daartoe bezoeken we op regelmatige basis specifieke (inter)nationale opleidingen op het gebied van dierenwelzijn, diertraining en voeding, om nieuwe inzichten op dit gebied bij BPRC te implementeren.

Diergeneeskunde

De groep diergeneeskundige zorg is verantwoordelijk voor de controle op de gezondheid van alle dieren, zowel in de fok als in studies. Deze groep bestaat uit vier dierenartsen, een veterinaire patholoog en vijf ondersteunende medewerkers. Om gezondheids- en gedragsproblemen bij de dieren beter te monitoren, werken de dierenartsen, koloniemanager en diertrainers nauw samen.

BPRC streeft naar een continue verbetering op het gebied van veterinaire zorg en het houden van apen. Het diergeneeskundige team werkt, naast de reguliere diergeneeskundige aspecten in de kolonie, voortdurend aan verdere verfijning van methoden.

Naast de aandacht voor het welzijn van de dieren doet BPRC ook veel onderzoek naar verschillende aspecten die effect kunnen hebben op de gezondheid van de dieren. Zo wordt er in het kader van een diergeneeskundig promotietraject onderzoek gedaan naar betere behandelingsmethoden om diarree bij apen te voorkomen en genezen. Daarnaast lopen er trajecten naar het voorkomen van specifieke micro-organismen in de kolonie, het vaststellen van een gezond gewicht bij resus- en Java-ape en wordt specifiek aandacht besteed aan het verbeteren van het antibioticagebruik bij zieke dieren.

Ethologie

BPRC voert ethologisch onderzoek uit in nauwe samenwerking met de Universiteit van Utrecht. Dit (niet-invasieve) fundamentele onderzoek richt zich op de evolutie van sociaal gedrag van primaten, ook in vergelijking met dat van de mens. Belangrijke onderzoekslijnen hierbij zijn seksueel gedrag, vriendschapsbanden, samenwerking, intelligentie en communicatie en voedingspatronen.

Bij dit onderzoek speelt de sociale capaciteit van de onderzochte soorten een belangrijke rol. Het kunnen omgaan met verschillende niveaus van complexiteit van deze sociale groepen is een belangrijke determinant in de evolutie van de intelligentie van primaten. In 2019 hebben we verder gewerkt aan de specifieke aspecten van introducties van nieuwe fokmannen bij de resus- en Java-ape. Kennis over introducties draagt bij aan het verbeteren van het houden en fokken van deze dieren.

Neurodegeneratieve ziekten

BPRC doet onderzoek aan neurodegeneratieve ziekten, zoals Alzheimer en de ziekte van Parkinson. In het model voor de ziekte van Parkinson in witoorpenseelapen hebben we hierbij nieuwe verbindingen tussen hersengebieden gevonden die de oorzaak van de symptomen kunnen compenseren. Zo wordt het potentieel mogelijk symptomen van Parkinson te voorkomen. Deze kennis draagt bij aan het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethodes tegen de ziekte van Parkinson. Ook is een model in marmosets opgezet om het ontstaan van de ziekte van Alzheimer beter te gaan begrijpen. Daarnaast kan dit model gebruikt gaan worden om nieuwe kandidaat medicijnen te ontwikkelen en te testen op werkzaamheid en veiligheid. Het BPRC heeft een aantal niet-invasieve gedragstesten geïntroduceerd waarmee de ontwikkeling van deze ziektes en effecten van behandeling gevolgd kunnen worden.

Aantal proefdieren 2019



- In totaal heeft BPRC in 2019 14 studies verricht.
- Hiervoor hebben we in totaal 154 proefdieren ingezet.

Meer specifiek zijn er 116 resusapen ingezet in 11 studies en 38 Java-apen in 4 studies, waarbij in 1 studie zowel resusapen als Java-apen werden ingezet. Er zijn in 2019 geen witoorpenseelapen ingezet als proefdier.

De experimenten bij BPRC dienen de volgende doelen: fundamenteel wetenschappelijk onderzoek met als doel een antwoord te krijgen op wetenschappelijke vragen. En toegepast translationeel onderzoek, preklinisch onderzoek zoals de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen.

Apen mogen onder de Wet op de Dierproeven alleen gebruikt worden voor onderzoek op essentiële biomedische gebieden betreffende ernstige of levensbedreigende ziekten van de mens, mits daarvoor nog geen alternatieven beschikbaar zijn.

De tabel hieronder geeft weer hoeveel dieren we voor de verschillende onderzoeksdoelen hebben ingezet.

<i>Doelen</i>	<i>Resusapen</i>	<i>Java-apen</i>	<i>Witoorpenseelapen</i>
Toegepast translationeel onderzoek	116	38	0
Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek	0	0	0

14 studies met 154 apen in 2019

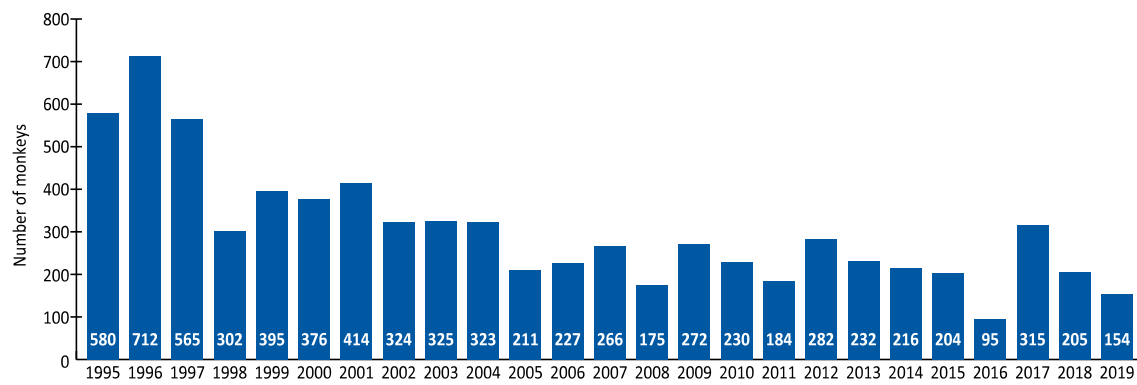
De tabel hieronder toont welke studies dit zijn, hoeveel dieren er per studie zijn ingezet en de vergunning van de CCD.

<i>Titel van de studie</i>	<i>Aantal apen</i>	<i>Mate van ongerief</i>	<i>CCD vergunning</i>
Efficacy of anti Dengue compound against Dengue infection (POC study)	14 resusapen	14 matig	AVD2884
Pre-clinische evaluatie van IL-2/mAbCD25 complex als therapeutica in macaques	15 resusapen	15 matig	AVD7924
Opzetten van een aerosol H1N1 influenza infectie model in Java-apen	12 Java-apen	12 matig	AVD704
Opzetten van een aerosol H1N1 influenza infectie model in Java-apen	12 Java-apen	11 matig, 1 ernstig	AVD704
Zika subunit vaccine efficacy study in rhesus macaques	18 resusapen	18 matig	AVD496
Malaria-infectie van resusapen	11 resusapen	11 licht	AVD2664
Malaria-infectie van resusapen	3 resusapen	3 licht	AVD2664
Malaria-infectie van resusapen	5 resusapen	5 licht	AVD2664
Malaria-infectie van resusapen	3 resusapen	3 licht	AVD2664
TB32: TB Therapeutic Interventions Against Reactivation of Disease	24 resusapen	23 matig, 1 ernstig	AVD2645
Blood and liver Infection with several malaria species/strains	1 resusaap	1 licht	AVD5886
Identification, isolation and enrichment of peptides that can pass the blood-brain barrier and be used for the development of new brain cancer therapies	6 Java-apen	6 terminaal	AVD5885
Combinatorial biomarkers of malaria susceptibility and severity: a systems approach (ComBioMaISuSe)	8 resusapen, 8 Java-apen	15 matig, 1 ernstig (resusaap)	AVD6346
Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor <i>in vitro</i> onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten	14 resusapen	14 licht	AVD8384

Aantal dierproeven door de jaren heen

Bij BPRC leven 1073 apen (14 december 2020). Zij worden bij BPRC geboren in fokkolonies die zo natuurgetrouw mogelijk leven. Een beperkt aantal apen binnen BPRC neemt deel aan experimenten. Omdat sommige onderzoekstrajecten meerdere jaren beslaan is er in bepaalde jaren sprake van hogere of juist lagere aantallen. In de tabel hieronder is per jaar zichtbaar hoeveel apen voor onderzoek zijn ingezet.

Aantal experimenten met apen per jaar



Mate van ongerief in getallen over 2019

Ingeschat ontvangen ongerief door:	Resusapen	Java-apen	Witoorpenseelapen
Terminaal onder anesthesie	0	6	0
Licht	37	0	0
Matig	77	31	0
Ernstig	2	1	0
Totaal	116	38	0

Mate van ongerief toegelicht

Een belangrijke factor voor het advies dat de CCD/DEC geeft, is het te verwachten ongerief voor de ingezette proefdieren (zie: Dierexperimenten Commissie). Daarnaast houdt de CCD/DEC bij het bepalen van het advies ook rekening met de duur van het ongerief. Beiden zijn afhankelijk van de aard van het experiment. Hoe hoger en langer het te verwachten ongerief, des te zwaarwegender moeten de wetenschappelijke en volksgezondheid belangen zijn om het experiment te mogen uitvoeren. Ondanks dat ongerief moeilijk is te kwantificeren blijken de volgende categorieën in de praktijk goed bruikbaar (Annex VIII van Directive 2010/63/EU):

Terminaal

Voor registratie van het ongerief van dierproeven die worden uitgevoerd onder volledige anesthesie en waarbij het dier aansluitend wordt gedood.

Licht

Zoals een enkele bloedafname, malaria, maar ook onnatuurlijke huisvesting.

Matig

Zoals vaccinaties, PET/CT scan, meerdere bloedafnames en milde ziekteverschijnselen.

Ernstig

Zoals ernstige ziekteverschijnselen van aids of tuberculose.

Apensoorten bij BPRC



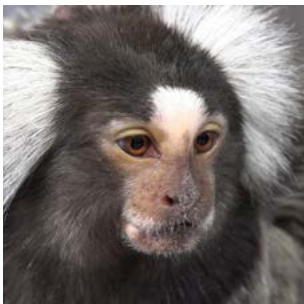
Resusapen (*Macaca mulatta*)

Resusapen hebben een rossige, gele vacht en een veel lichtere buik. Hun gezichten zijn kaal en roze. Het gezicht van vrouwen kan in de vruchtbare periode rood kleuren. Volwassen dieren zijn tot 64 cm lang en hebben een staart van 18 tot 30 cm. Mannen wegen rond de tien kilo, vrouwen vaak maar de helft.



Java-apen (*Macaca fascicularis*)

Java-apen hebben een grijsbruine vacht en een veel lichtere buik. Hun deels behaarde gezichten zijn bruin. Verder zijn ze te herkennen aan het kleine kuifje op hun hoofd. De vrouwen krijgen op volwassen leeftijd soms baarden. Volwassen dieren zijn tot 50 cm lang, met een staart van 50- 60 cm. Mannen wegen rond de 6-8 kilo, vrouwen vaak maar de helft.



Witoorpenseelapen (*Callithrix jacchus*)

Deze kleine aapjes staan ook wel bekend als common marmosets. Hun vacht is veelkleurig; bruin, grijs, geel en wit. Hun lange staart is gestreept en ze hebben witte kwastjes rondom hun oren. Hun snuit is roze tot donkerbruin bij de neus, wanneer ze veel in de zon hebben gezeten. Volwassen dieren zijn tot 19 cm lang en hebben een staart van 20- 25 cm. Deze dieren wegen rond de 300-400 gram.

Dierenwelzijn 2019



Welzijn van proefdieren is heel belangrijk. Natuurlijk voor de dieren zelf, maar ook voor het onderzoek. Goede huisvesting en verzorging spreken voor zich. Maar net zo belangrijk is training. Zodat ze vertrouwd raken met medische handelingen, zelfs zo dat ze vrijwillig meewerken voor een beloning. Daarnaast kunnen ze rekenen op een goede gezondheidszorg.

Huisvesting & verzorging

Voor het onderzoeksprogramma heeft BPRC eigen fokkolonies van resusapen (*Macaca mulatta*), Java-apen (*Macaca fascicularis*) en witoorpenseelapen (*Callithrix jacchus*).

In 2019 zijn in deze fokkolonies 37 resusapen, 42 Java-apen en 32 witoorpenseelapen geboren. BPRC heeft een stabiele kolonie, waarvan de grootte is afgestemd op het onderzoeksprogramma. De grootte van de fokkolonie reguleren we voornamelijk door het plaatsen van Implanon in vrouwelijke dieren ter voorkoning van zwangerschappen. In enkele gevallen besluiten we tot vasectomie van mannen. In beide gevallen kunnen we de groepsstructuur in belangrijke mate in stand houden. Animal Science Department, de verantwoordelijke afdeling voor het huisvesten en verzorgen van de dieren, en de diverse onderzoeksgroepen van BPRC, voeren nauw overleg om het fokbeleid goed vast te leggen. De kolonie Java-apen beheren we grotendeels voor het wetenschappelijk onderzoek naar gedragsaspecten in samenwerking met de afdeling Animale Ecologie van de Universiteit van Utrecht.

Koloniemanagement

De nauwe samenwerking tussen koloniemanager (gedragsdeskundige), dierenartsen en genetici kent drie speerpunten: de fok optimaal laten verlopen, inteelt voorkomen en de best mogelijke selectie van dieren voor het onderzoek waarborgen. In de fok zijn de dieren gehuisvest in grote, natuurgetrouwe groepen. De dieren blijven in principe minimaal gedurende de eerste anderhalf (voor de witoorpenseelapen) of vier (voor de beide makaaksoorten) jaar van hun leven in hun geboortegroep. Op deze manier probeert BPRC de natuurlijke patronen zo veel mogelijk na te bootsen. Uit recent onderzoek van BPRC in samenwerking met de Universiteit van Utrecht blijkt dat deze wijze van huisvesten een positief effect heeft op toekomstige groepssamenstellingen in de fok. Een aantal dieren blijft gedurende het hele leven in de fokgroep. Zodra dieren zijn geselecteerd voor studies, verhuizen ze naar daartoe geschikte faciliteiten.

Sociale groepen en gedrag

Alle dieren bij BPRC zijn sociaal gehuisvest. We hebben veel aandacht voor verrijking van de leefomgeving. Daarnaast besteden we specifieke aandacht aan diertraining. Daartoe heeft BPRC twee diertrainers in dienst. Het optimaal verzorgen van deze grote groepen apen, met een grote diversiteit aan leeftijden, vereist specifieke expertise. De dieren worden verzorgd door gediplomeerde diervverzorgers. Zij hebben een meerjarige opleiding voltooid, gevolgd door een interne opleiding om de specifieke kenmerken van apengedrag en verzorging te leren.

Diertraining & welzijn

BPRC houdt zich al een aantal jaren bezig met diertraining gericht op het zo veel mogelijk vrijwillig laten meewerken van de dieren aan een aantal handelingen.

Een voorbeeld is het vrijwillig aanbieden van een been bij een bloedafname. De diertrainers van BPRC ontwikkelen continu methodes om die handelingen zo optimaal mogelijk te laten verlopen. In internationaal verband zijn ze ook betrokken bij het verder ontwikkelen van die trainingen. Ze delen hun kennis met andere instituten, onder andere door het geven van lezingen of workshops. BPRC moedigt de diervverzorgers aan om continu nieuwe verrijksitems te ontwikkelen. Hiervoor volgen verschillende diervverzorgers regelmatig specifieke (inter)nationale opleidingen op het gebied van dierenwelzijn, diertraining en voeding.

Gezondheidsbewaking

De groep diergeneeskundige zorg is verantwoordelijk voor de controle op de gezondheid van alle dieren, zowel in de fok als in studies. De groep kan gelijk handelen in geval van plotselinge ziekte of verwonding door bijvoorbeeld gevechten en voeren ook jaarlijks gezondheidscontroles uit bij alle apen. Dit komt het welzijn van de gehele kolonie ten goede.

De groep diergeneeskundige zorg bestaat uit vier dierenartsen, een veterinaire patholoog en vijf ondersteunende medewerkers. Om gezondheids- en gedragsproblemen bij de dieren beter te monitoren, werken de dierenartsen, kolonimanager en diertrainers nauw samen. BPRC beschikt over een gedegen handleiding. BPRC streeft naar een continue verbetering op het gebied van veterinaire zorg en het houden van apen. Het diergeneeskundige team werkt, naast de reguliere diergeneeskundige aspecten in de kolonie, voortdurend aan verdere verfijning van methodes.

Naast de aandacht voor het welzijn van de dieren doet BPRC ook veel onderzoek naar verschillende aspecten die effect kunnen hebben op de gezondheid van de dieren. In het kader van een diergeneeskundig promotietraject, doen we onderzoek naar betere behandelingsmethodes om diarree bij apen te voorkomen en genezen. Daarnaast lopen er trajecten naar het voorkomen van specifieke micro-organismen in de kolonie, het voorkomen van diabetes in Java-apen, het vaststellen van gezonde gewichten bij resusapen en Java-apen.

3V's & transitie 2019



Door het doen van biomedisch onderzoek naar diverse soms levensbedreigende ziektes probeert BPRC een bijdrage te leveren aan de verbetering van de menselijke gezondheid wereldwijd. Hiervoor werken we met apen, maar alleen wanneer er geen andere manier is om het onderzoek uit te voeren. Wij zijn ons ervan bewust dat het werken met dieren een maatschappelijke verantwoordelijkheid met zich mee brengt. Daarom zien wij het ontwikkelen van alternatieve manieren om biomedisch onderzoek te doen als een onderdeel van onze missie. We dragen bij aan het transitieprogramma Proefdiervrije innovatie en volgen daarbij het principe van de 3V's. Vervanging is uiteraard het hoogste doel, maar ook vermindering en verfijning staan op het programma.

Vervanging

Niet specifiek voor één bepaalde ziekte, maar meer in zijn algemeenheid proberen we dieren te vervangen door zogeheten '*in-vitro*'-technieken te gebruiken. Letterlijk betekent dit 'in glas'. Dus onderzoek met cellen-op het lab- als proefdiervrije innovatie. Soms kan een celweekmethode daadwerkelijk een dier overbodig maken.

Vaak is het echter zo dat celweekmethodes geschikt zijn om bepaalde vragen te beantwoorden die deel uitmaken van een groter onderzoek. Zo kan het totaal aantal dieren verminderen zoals bijvoorbeeld bij onderzoek naar het brein en het afweersysteem.

Een goed voorbeeld van een bijna één-op-één vervanging zijn sommige malariastudies. Vroeger waren voor het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen heel veel apen nodig. Ieder mogelijk nieuw middel werd in minstens 1 aap getest. Met de ontwikkeling van onze nieuwe kweektechnieken kunnen we nu met het bloed van 1 besmette aap honderden nieuwe middelen tegelijkertijd testen op hun werking. We laten muggen op het lab van dit besmette bloed drinken. De malariaparasieten maken dan in de muggen een cyclus door. Hierna kunnen we levercellen die we hebben opgekweekt, in een kweekschaal besmetten met deze parasieten en daarop heel veel mogelijk nieuwe geneesmiddelen testen. Op deze manier kunnen we dus veel efficiënter nieuwe geneesmiddelen ontdekken en hebben we tegelijkertijd veel minder apen nodig.

Vermindering

Onderzoek naar het brein

Een goed voorbeeld van vermindering is onderzoek naar het brein. Uit de hersenen van overleden apen kweken we iedere keer opnieuw cellen op die betrokken zijn bij bijvoorbeeld neurologische ziektes zoals multiple sclerose, de ziekte van Parkinson en dementie. Maar ook virussen zoals het Zika en het West Nijl Virus kunnen ziekte in de hersenen veroorzaken. Het opkweken van cellen uit hersenweefsel is een ingewikkeld proces, waarvoor wij veel technologische know-how hebben opgebouwd met name op het gebied van de immuuncellen van het brein, de zogenaamde microglia.

Overleden apen zijn niet alleen hersendonor, ook andere weefsels zijn bruikbaar voor onderzoek. Daarom worden de apen bij ons na het overlijden weefseldonor. Hun materiaal slaan we op in onze zogeheten bio-bank. Onderzoekers binnen en buiten BPRC doen onderzoek met dit materiaal dat onderzoek met levende dieren vermindert.

Onderzoek naar het afweersysteem

Een ander voorbeeld van vermindering is onderzoek naar het afweersysteem. Vaccins 'trainen' ons afweersysteem om binnendringende ziekteverwekkers op te ruimen. Ze zijn essentieel voor de bescherming van de volksgezondheid. De productie van vaccins gebeurt iedere keer in verse porties, zogeheten batches. De veiligheid en werkzaamheid van nieuwe batches moeten nu iedere keer opnieuw getest worden in dieren.

BPRC doet deze tests zelf niet, maar helpt wel mee om voor deze repetitieve testen alternatieven te ontwikkelen. We hebben b.v. eeuwig delende cellijnen ontworpen die we in kunnen zetten als 'bioassay'. Deze cellijnen hebben wij voorzien van allerlei moleculen en lichtgevende eiwitten. Op deze manier kunnen we zonder proefdieren, toch gedetailleerde informatie krijgen over de werking van onderdelen van vaccins.

BPRC is samen met andere Europese instituten betrokken bij de verdere ontwikkeling van dit concept, zodat niet steeds opnieuw dieren nodig zijn.

Verfijning

Verfijning is de minst bekende van de 3V's. Waar Vervanging en Vermindering de meest duidelijke alternatieven lijken, kan Verfijning tot een veel directer effect voor de dieren zelf leiden. Verfijning omvat alles wat het leven van proefdieren aangenamer maakt of hun lijden vermindert.

Bijwerkingsarme adjuvantia

Binnen het BPRC werken we hard aan de ontwikkeling van een adjuvant dat geen bijverschijnselen geeft. Om het afweersysteem extra te activeren maken we bij mensen en proefdieren vaak gebruik van hulpstoffen, zogeheten adjuvantia. Het injecteren van sommige adjuvantia is voor apen, maar ook voor veel andere proefdieren, vervelend vanwege ontstekingen van de huid op de injectieplaatsen. De ontwikkeling van nieuwe adjuvantia met minder of geen bijwerkingen betekent zo een aanzienlijke verfijning voor veel proefdieren.

Genetische karakterisering

Alle apen van het BPRC worden genetisch in kaart gebracht. Dit stelt ons in staat om de fokgroepen zo samen te stellen dat er genoeg genetische diversiteit is. Dit levert sterke en gezonde dieren op. Daarnaast stelt het ons ook in staat om voor specifieke studies dieren te selecteren, die de meeste kans hebben te reageren met het product dat we willen onderzoeken. Naast verfijning betekent dit ook vermindering van het aantal dieren dat nodig is voor studies.

Verrijking en training

Verfijning reikt verder dan alleen het biomedisch onderzoek. Zo zorgen we voor omgevingsverrijking. De apen leven in grote groepen in een zo natuurlijk mogelijke omgeving. Ze kunnen hier naar hartenlust klimmen, slingeren, rennen en spelen en ze zijn nooit alleen. Ook het eten kunnen we leuker voor ze maken door het aan te bieden als verrijking. We laten ze op allerlei manieren naar het eten zoeken. Net zoals ze dat in de natuur zouden doen. Verder is ons trainingsprogramma ook een onderdeel van verfijning. Door training werken de dieren vrijwillig mee aan bepaalde handelingen, omdat ze daarvoor een beloning krijgen. Zo wennen ze aan situaties, wat stress tijdens het onderzoek zo veel mogelijk bij ze wegneemt.

Transparantie 2019



Als proefdierorganisatie vinden het belangrijk om uit te leggen wat we doen, waarom we het doen, en hoe. Daarom streven we naar een zo hoog mogelijke transparantie. Dit doen we op verschillende manieren.

Digitaal kijkje achter de schermen

[Linkt naar videopagina op bprc.nl](#)

Poorten open

BPRC heeft de blik naar buiten gericht en gunt de buitenwereld ook een blik naar binnen. Daarom zetten we de poorten letterlijk en figuurlijk open. Belangstellenden kunnen informatie verkrijgen via verschillende wegen. Vanwege corona kunnen we op dit moment helaas geen bezoekers ontvangen.

“Het is heel anders dan ik had gedacht”, is de veelgehoorde, positieve reactie van mensen die bij ons op bezoek zijn geweest. Ieder jaar ontvangen we bijna duizend bezoekers die een kijkje komen nemen. We organiseren rondleidingen voor bijvoorbeeld scholen, clubs, politici, familieleden, buurtbewoners en andere belangstellenden. Het bezoek begint meestal met een inleidend praatje over ons wetenschappelijk onderzoek. Daarna volgt een rondleiding langs de buitenverblijven met de fokkolonies van resusapen, penseelapen en Java-apen.

Open transparant

Ook de media weet ons te vinden. De afgelopen jaren hebben we verschillende journalisten mogen ontvangen. Zo hebben Vice, Nu.nl, BBC, Zapp Buitendienst en NEMO Kennislink al een kijkje achter de schermen genomen.

Stage

Een hele andere manier van informatie delen is het opleiden van (internationale) studenten en professionals. De combinatie van wetenschappelijk biomedisch onderzoek en apen vraagt om vakmensen. Hierdoor krijgen we vaak verzoeken voor stages en werkbezoeken. De kennis en ervaring die zij bij ons opdoen houden ze niet voor zichzelf, maar delen ze met vakgenoten van over de hele wereld.

Outreach

Naast het inpassen van de 3V-principes binnen de eigen organisatie, participeert BPRC in verschillende (inter)nationale gremia die zich bezighouden met proefdiergebruik.

Onze diervverzorgers, diertrainers, dierenartsen en koloniemanager nemen actief deel aan verschillende (inter)nationale meetings en congressen waarbij ze ervaringen uitwisselen met vakgenoten. Ook zijn ze actief betrokken bij organisaties zoals de Biotechnische Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde en de Europese Vereniging voor Dierenartsen. Door het uitwisselen van ervaringen met vakgenoten, is het mogelijk methodes en protocollen van verschillende instituten op het gebied van voeding, huisvesting en verzorging te standaardiseren; een belangrijke bijdrage aan de 3V's en dus aan het dierenwelzijn.

Rondleidingen

Door het geven van rondleidingen, open dagen en voorlichtingen probeert BPRC zo transparant mogelijk te zijn. Vanzelfsprekend kan dit alleen met inachtneming van het waarborgen van de veiligheid en gezondheid van dier en mens. BPRC biedt studenten de mogelijkheid hun (afstudeer) stage bij BPRC uit te voeren. Studenten van vmbo-, mbo-, hbo-opleidingen en van universiteiten maken hier veelvuldig gebruik van. Verder verzorgen wij regelmatig rondleidingen aan geïnteresseerden, zoals scholieren en studenten, uit binnen- en buitenland.

Delen van informatie

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