



Proefdierkundig jaarverslag van 2021 en 2022

© 2023 BPRC

Projectvergunningen 2021 en 2022

Van aanvraag naar dierproef

Bij het aanvragen van een vergunning voor een dierstudie, een zogeheten "projectvergunning", zijn de **Dierexperimentencommissie (DEC)** en de **Instantie voor Dierenwelzijn (IvD)** betrokken. De aanvraag gaat naar de **Centrale Commissie Dierproeven (CCD)**, een landelijk, onafhankelijk orgaan. De CCD geeft na goedkeuring uiteindelijk de vergunning af. In het kader van transparantie publiceren we alle afgegeven vergunningen op [onze website](#).

De 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. De IvD is een belangrijke schakel tussen de CCD en de onderzoeker.

De DEC

Een belangrijk onderdeel van die ethische afweging van de DEC 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

De IvD is zoals gezegd een belangrijke schakel tussen de CCD en de onderzoeker. De IvD van BPRC bestaat nu uit: de beheerder van de fokkolonie (gedragsexpert), 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.

[De procedure is grafisch weergegeven op de BPRC-website.](#)

Aantallen projectvergunningaanvragen in 2021

5

Nieuwe aanvragen voor een projectvergunning ingediend bij CCD.

5

Voor drie aanvragen heeft de CCD een projectvergunning afgegeven.

Aantallen projectvergunningaanvragen in 2022

4

Nieuwe aanvragen voor een projectvergunning ingediend bij CCD.

2

Voor twee aanvragen heeft de CCD een projectvergunning afgegeven.

In 2021 en 2022 heeft de CCD voor 7 aanvragen een projectvergunning afgegeven:

- CCD 032, AVD50200202114680: Onderzoek naar de beschermende werking van nieuwe griepvaccins
- CCD 033, AVD50200202115282: Veiligheid en immunogeniciteit van een vaccin voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker
- CCD 034, AVD50200202115697: Bepaling van het verloop van de concentratie van nieuw ontwikkelde transporteiwitten voor passage door de bloedhersenbarriere in hersenen en bloed
- CCD 030, AVD50200202114486: Evaluatie van pharmacokinetics en immunologische activiteit van MVA-IL7-Fc
- CCD 031, AVD50200202114508: Evaluatie van nieuwe RSV vaccinkandidaten
- CCD 035, AVD50200202215768: Validatie en optimalisatie van nieuw ontwikkelde PET tracers voor humaan gebruik
- CCD 038, AVD50200202216371: *Plasmodium cynomolgi* in resusapen als model voor *P. vivax* malaria

1 projectvergunningaanvraag is ingetrokken:

- AVD50200202215985: Vaststellen van de biodistributie en veiligheid van nieuwe AAV-vectoren in makaken voor de behandeling van humane genetische aandoeningen

2 andere projectvergunningaanvragen waren eind 2022 nog in behandeling:

- CCD 039, AVD50200202216579: Evaluatie van therapieën voor de behandeling van multiple sclerose
- CCD 036, AVD50200202216486: Ontwikkeling van verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose

Gedragsonderzoek

Binnen BPRC vindt ook veel gedragsonderzoek plaats, onder te verdelen in gedragsobservatiestudies en gedragstesten, en soms een combinatie daarvan, volgens de 'Leidraad gedragsonderzoek'. In 2021 en 2022 heeft de IvD 10 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 studies IvD 017A, IvD 018A, IvD 019B, IvD 019C, IvD 023A, IvD 025A, IvD 026A en IvD 027A geleid tot de conclusie dat de gedragsstudies inderdaad geen dierproeven waren. De andere protocollen zijn eind 2022 nog actief.

- IvD 019C, Cooperation in long-tailed macaques using loose-string paradigm
- IvD 019D, Prosocial behaviour and innovations in captive rhesus macaques
- IvD 019E, Personality in captive long-tailed and rhesus macaques
- IvD 019F, Sociaal leren bij Java-apen, wie is het favoriete rolmodel?
- IvD 023A, Echografie van uterus en ovaria en visuele observatie van Implanon en niet-Implanon dragende vrouwelijke makaken om de invloed van langwerkende anticonceptie op de menstruele cyclus en de morfologie van de uterus n beeld te brengen
- IvD 024A, Animal (expression of) emotions during social interactions in macaques
- IvD 025A, De cardiale gezondheid van onze makakenpopulatie in beeld brengen door middel van trans-thoracale echocardiografie

- IvD 026A, Impact van geoptimaliseerde huisvesting en gemoderniseerde echografie technieken op de foetale groeicurves in makaken
- IvD 027A, The effect of choice versus no choice to outdoor access on behaviour of captive rhesus macaques
- IvD 028A, Does a captive group of rhesus macaques split or stay together when they are provided with twice as much space?
-

Meer weten over waar we ons aan houden?

BPRC handelt volgens de Nederlandse Wet op dierproeven (Wod). Lees verder op de pagina [Wetgeving en ethiek](#).

Eerdere vergunningen

Op de pagina [Vergunningen voor dierstudies](#) (bprc.nl) is te zien welke vergunningen er aan ons zijn afgegeven.

Onderzoeksgebieden 2021 en 2022

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 COVID-19, HIV, influenza en virussen die worden overgedragen door muggen.

Hieronder staat een voorbeeldstudie die een representatief beeld geeft over de studies die in 2021 en 2022 liepen binnen de afdeling Virologie.

Evaluatie van de veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van een geadjuveerd virosomaal COVID-19-kandidaatvaccin tegen SARS-CoV-2 bij resusapen

Evaluation of safety, immunogenicity, and efficacy of an adjuvanted virosomal COVID-19 vaccine candidate against SARS-CoV-2 in rhesus macaques

In 2021 zijn in drie verschillende studies nieuwe kandidaatvaccins tegen het nieuwe Coronavirus SARS-CoV-2 geëvalueerd. Sommige van deze vaccins waren in onze modellen zeer effectief in het beschermen tegen SARS-CoV-2-infectie. Een van deze studies behelst een samenwerking met een Europese partner welke werd gefinancierd door het Europese TransVac2 Netwerk.

- **Wetenschap**

Coronavirussen, zoals SARS-CoV-2, staan bekend om hun beperkte gastheerbereik, maar ook om hun potentieel om ernstige ziekten bij mensen te veroorzaken wanneer ze door hun natuurlijke gastheren worden overgedragen. SARS-CoV-2 is niet het eerste coronavirus dat ernstige ziekten bij mensen veroorzaakt. In 2003 was er een uitbraak van SARS met in totaal 8096 geregistreerde besmettingen waarvan 774 mensen overleden. En in 2012 was het MERS met 2494 gevallen, waaronder 858 dodelijke slachtoffers. Het is bekend dat SARS en MERS makaken infecteren, en experimentele infectie resulteert in longpathologie die lijkt op longontsteking bij mensen. Dus na de dramatisch snelle verspreiding van SARS-CoV-2 in 2020, was het duidelijk dat een vaccin dringend nodig was. Met de wetenschap dat makaken een van de weinige diersoorten zijn die vatbaar zijn voor coronavirussen die ziekten bij mensen veroorzaken, werden makaken een van de diersoorten die de voorkeur hebben om cruciale stappen in de ontwikkeling van SARS-CoV-2-medicijnen en vaccins te onderzoeken. In 2020 hebben we een niet-menselijk primatenmodel voor SARS-CoV-2-infectie opgesteld (Rockx et al., Science 2020). Dit model hebben we verder gebruikt om de effectiviteit van potentiële vaccin kandidaten te evalueren.

Enkele resultaten van de boven genoemde studie zijn recentelijk gepubliceerd (Koopman et al., Scientific Reports 2023).

- **Projectvergunningen**

[AVD5020020209404](#)

- **Dierproeven**

Aantallen voor deze studie:

- 22 Resusapen
- 22 *matig* ongerief

- **In Vitro werkzaamheden**

Bloedcellen zijn geïsoleerd en bloedplasma/-serum is verzameld. Hierop zijn metingen/bepalingen (hematologie en klinische chemie) gedaan om de invloed van het toegediende vaccin of antivirale compound en het virus op verschillende parameters te toetsen. Bovendien zijn cel metingen uitgevoerd, om te onderzoeken of de infecties veranderingen in bepaalde cel populaties hebben veroorzaakt. Ook zijn er diverse immunologische testen uitgevoerd om deze responses te meten welke geïnduceerd zijn door SARS-CoV-2 virusinfecties.

Parasitologie

Binnen de afdeling Parasitologie werken we aan malaria en tuberculose.

Er liep in 2021 en 2022 een langdurige malariastudie die in de afrondende fase is. Vandaar dat we in deze editie geen update hebben. Zeer waarschijnlijk zullen we daar volgend jaar over rapporteren.

Een verkennende studie naar vaccinatie door middel van inhalatie van een verneveld tuberculosevaccin

Tuberculose (TB) wordt veroorzaakt door de bacterie *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), eist dagelijks nog steeds meer dan 4000 dodelijke slachtoffers, en is met antibiotica moeilijk te bestrijden. De meest efficiënte manier om deze infectieziekte te lijf te gaan, moet worden gezocht in een vaccin dat helpt om infectie en/of ziekte te voorkómen om zodoende de verspreiding van TB te doorbreken. Het enig beschikbare vaccin tegen tuberculose, *Bacille Calmette-Guérin* (kortweg BCG), is een verzwakte variant van *Mycobacterium bovis* en weliswaar effectief in jonge kinderen, maar te vaak onwerkzaam tegen ernstige longontsteking in (jong)volwassenen. Nieuwe vaccins zijn dringend nodig om de TB-epidemie te kunnen bestrijden.

Bij gebrek aan voorspellende grootheden of kennis van mechanismen van beschermende TB-immuniteit, moet de werkzaamheid van nieuwe, verbeterde vaccinatiestrategieën proefondervindelijk (empirisch) worden vastgesteld. Daarbij zijn vooralsnog proefdieren onmisbaar. Makaken zijn bij uitstek geschikt voor dit onderzoek, omdat ze van nature gevoelig zijn voor *M.tb* infectie, en omdat de ontwikkeling van ziekte sterk lijkt op tuberculose bij de mens. Omdat ook hun afweersysteem grote overeenkomsten vertoont, wordt aan tuberculoseonderzoek in makaken een grote voorspellende waarde voor mogelijke klinische toepassing toegekend.

- **Wetenschap**

Achtergrond

Mede uit ons eerdere onderzoek is gebleken dat toediening van het BCG-vaccin door instillatie in de luchtwegen in plaats van de gebruikelijke injectie in de huid, tot betere bescherming tegen longtuberculose in volwassen dieren leidt. De bescherming na deze experimentele vaccinatie gaat met unieke signalen van afweer gepaard die met name in de luchtwegen aan de hand van specifieke patronen in T-lymphocyten met geheugenfunctie te meten zijn. Ook van een verzwakte variant van *M.tb*, genaamd MTBVAC, dat nu als mogelijke

vervanging van BCG in de kliniek wordt getest, hebben we kunnen vaststellen dat alternatieve toediening via de luchtwegen tot diezelfde unieke afweersignalen leidt. Met het oog op mogelijke klinische ontwikkeling van een alternatieve toediening voor MTBVAC hebben de ontwikkelaars van dit vaccin het Europese TRANSVAC2 consortium en daarbinnen het participerende BPRC benaderd voor een vervollexperiment.

Doelstelling & Studieontwerp

Het primaire doel van het experiment was om vast te stellen of resusmakaken met dezelfde unieke eigenschappen van lokale afweer (immunititeit) zouden reageren op inademing van verneveld MTBVAC. Daartoe moest een nieuwe vernevelings- en inademeningsprocedure voor makaken worden ontworpen. De dieren werden na immunisatie minimaal 2 maanden vervolgd. Daarnaast is - in overleg tussen vaccinontwikkelaars en BPRC onderzoekers - een tweede doelstelling geformuleerd om in een verkennende studie, met slechts 3 van de 5 gevaccineerde dieren, te onderzoeken of die vernevelde toediening ook bescherming tegen het ontstaan van longtuberculose kon bieden. Terwijl de 3 (vooraf aangewezen) gevaccineerden in een vervolg van drie maanden aan infectie met *M.tb* werden blootgesteld, zijn 3 niet-gevaccineerde dieren aan het experiment toegevoegd als noodzakelijke controles. Daarmee kwam het totaal aantal dieren voor dit experiment op 8. De 2 resterende gevaccineerde dieren zijn gebruikt om nieuwe assays/technieken op te zetten en te toetsen, die het mogelijk moeten maken om vast te stellen dat de unieke T-lymphocyt reacties in de luchtwegen ook in het longweefsel te meten zijn. Tegelijkertijd zijn in dit verkennende experiment panels ontworpen voor assays met behulp van een nieuw aangeschafte spectraal-cytometer, die het BPRC beter dan voorheen in staat stelt om complexe patronen van diverse functies in verschillende immuuncelpopulaties te meten. En verder, ter verfijning van ons dierexperimenteel werk en met perspectief op mogelijke klinische toepassing, is een nieuwe signaalstof DPA714 (dat voornamelijk bindt aan het mitochondriale eiwit TSPO in macrofagen) onderzocht voor de diagnose van TB met behulp van hoogwaardige beeldvorming op basis van PET-CT techniek.

Resultaten

Deze (verkennde) studie was t.a.v. de verscheidene vraag- en doelstellingen succesvol. MTBVAC bleek na inademing goed te worden verdragen en inderdaad het gewenste immuunprofiel in de luchtwegen te induceren. Door intravasculaire aankleuring van witte bloedcellen vlak voor het studie-eindpunt, werd bevestigd dat de gezochte T-lymphocyten niet alleen in de luchtweg maar ook in het longweefsel waarneembaar zijn, hetgeen hun kritische rol in effectieve TB-afweer verder lijkt te ondersteunen. Wellicht als meest aansprekend resultaat bleken de 3 gevaccineerde dieren na experimentele infectie beschermd, terwijl de niet-gevaccineerde controles progressieve TB ontwikkelden. Op basis van onze bevindingen is het zinvol om vernevelde toediening van MTBVAC (en BCG) via de luchtwegen als mogelijk verbeterde vaccinatiestrategie tegen TB verder te onderzoeken. Verder werden positieve resultaten geboekt voor de toepassing van spectraal-cytometrie voor het onderscheiden van diverse (weefselgebonden versus circulerende) immuun-/geheugencellen, en voor de bruikbaarheid van de TSPO-tracer DPA714 als beeldvormend diagnosticum.

- **Dierproeven**

Deze studie is uitgevoerd op een totaal van 8 volwassen resusapen.

Voor de primaire vraagstelling zijn 5 dieren eenmalig gevaccineerd door inademing van verneveld vaccin. Dit aantal was nodig en voldoende om immunogeniteit met statistische zekerheid vast te stellen.

Voor de aanvullende, verkennende studie naar de beschermende werking zijn 3 gevaccineerde en 3 niet-gevaccineerde makaken, door herhaalde blootstelling aan een limiterende dosis van *Mycobacterium tuberculosis*, geïnfecteerd.

Op grond van het studieprotocol zijn de dieren in totaal tot maximaal 26x gesedeerd voor handelingen als vaccinatie, bemonstering, infectie en diagnostische beeldvorming.

Het vooraf ingeschatte niveau van matig ongerief is, achteraf gezien, voor geen van de dieren overschreden.

Voor 2 niet-gevaccineerde controledieren is een humaan eindpunt bereikt; slechts voor één van beide lag dit (1 week) vóór het beoogde eindpunt van de studie. Door het betreffende dier voortijdig te offeren, is erger ongerief voorkomen.

Neurobiologie & veroudering

De afdeling neurobiologie & veroudering onderzoekt de hersenen tijdens veroudering en ziekte. Bijvoorbeeld ouderdomsgerelateerde neurodegeneratieve ziektes als Alzheimer en Parkinson, maar ook COVID-19 en multiple sclerose. Naast hersenen onderzoeken zij ook de rol van veranderingen in het bloed en het immuunsysteem tijdens veroudering en hoe dit mogelijk weer samen hangt met veranderingen in de hersenen.

Hieronder staat een voorbeeldstudie die een representatief beeld geeft over de studies die in 2021 en 2022 liepen binnen de afdeling.

Validatie van de BBB-penetratie van nieuwe AAV vectoren voor de behandeling van Parkinson

De ziekte van Parkinson is een veelvoorkomende en de snelst groeiende hersenziekte ter wereld. Een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij de ziekte van Parkinson en al in een vroeg stadium aangetoond kan worden, is het verkeerd gevouwen alfa-synucleïne eiwit. Dit eiwit kan zich ophopen in zenuwcellen in de hersenen en tot zogenaamde Lewy-lichaampjes leiden. Therapie met het gebruik van adeno-geassocieerd virus (AAV) kan een strategie zijn om deze Lewy-lichaampjes in de hersenen te verwijderen.

Om deze opgehoopte eiwitten op te kunnen ruimen, moet een dergelijk virus de hersenen binnen dringen, en hiervoor de bloed-hersenbarrière penetreren. Met dit doel hebben onderzoekers een AAV ontwikkeld om als vector voor gentherapie in de hersenen te kunnen dienen. Een eerdere vector was effectief bij knaagdieren, maar deze bleek afhankelijk van een receptor die niet aanwezig is in mensen en niet-menselijke primaten. Daarom zijn nieuwe vectoren ontwikkeld. Voordat deze nieuwe toedieningsstrategie voor de behandeling van neurologische aandoeningen bij mensen kan worden getest moet de penetratieratio van geselecteerde vectoren worden bepaald in niet-menselijke primaten. Voor deze studie was gekozen voor de witoorpenseelaap, o.a. omdat deze diersoort ook veel gebruikt wordt als Parkinson model.

- **Wetenschap**

In deze studie zijn witoorpenseelapen intraveneus geïnjecteerd met nieuwe AAV vectoren, genaamd AAV SE-1 en AAV SE-2, en het controlevirus AAV9. Drie weken na injectie zijn de hersenen en andere organen onderzocht op aanwezigheid van het virus. Het resultaat was dat AAV SE-1 en met name AAV SE-2 veel effectiever de hersenen binnendringen dan AAV9 en in veel mindere mate de perifere organen infecteren (off-target effect).

- **Projectvergunningen**

AVD5020020172687

- **Dierproeven**

Aantallen voor deze studie:

- 4 Witoorpenseelapen
- 4 *licht ongerief*

Comparative Genetics & Refinement

Met als doel het verfijnen van proefdierkundig onderzoek karakteriseert de afdeling Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R) genetische kenmerken van verschillende apensoorten. Hiervoor maken wij gebruik van DNA (deoxyribonucleic acid), de drager van ons erfelijk materiaal dat aanwezig is in alle celkernen.

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 stukje DNA dat informatie met zich meedraagt. Binnen een cel wordt deze informatie vertaald naar een eiwit. De eiwitten vormen het besturingssysteem van 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 genen die behoren tot complexe onderdelen van ons immuunsysteem, zoals van het major histocompatibility complex (MHC), de killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) en de leukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR). Eiwitten van MHC, KIR en LILR komen tot expressie op de celmembranen 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. Virussen en tumoren kunnen de expressie van MHC-eiwitten ontregelen om zo te ontsnappen aan herkenning. Eiwitten van KIR scannen voor de aan- of afwezigheid van MHC-eiwitten op de cellen. Wanneer wordt geconstateerd dat MHC niet meer aanwezig is, zullen deze 'afwijkende' of geïnfecteerde cellen worden opgeruimd uit het lichaam. LILR-eiwitten, op hun beurt, kunnen ook een interactie aangaan met MHC-eiwitten en zijn betrokken bij een breed spectrum aan immunologische reacties. Zij zorgen onder andere voor het reguleren van de immuuncelactiviteit, het afgeven van cytokines en de productie van antistoffen. Naast het genetisch in kaart brengen van MHC, KIR en LILR doen we ook onderzoek naar de functionele karakteristieken van deze belangrijke eiwitten. De genetische en functionele informatie over het MHC, KIR en LILR gebruiken we om dieren te selecteren voor biomedische onderzoek. Zo dragen wij als afdeling bij aan de verfijning van proefdiermodellen.

Het DNA dat wij gebruiken wordt geïsoleerd uit bloedmonsters die tijdens de jaarlijkse gezondheidscontrole bij de dieren worden 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 diersoorten die met uitsterven worden bedreigd (conservatiebiologie). 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. Ondanks dat de kwaliteit van niet-invasief verkregen DNA niet altijd optimaal is, proberen we op deze manier toch veel informatie te verzamelen over kwetsbare diersoorten.

Hoe we genetica inzetten voor de verfijning van proefdiermodellen en als hulpmiddel in de conservatiebiologie voor niet-humane primatensoorten

Voor preklinisch onderzoek naar infectie en complexe immuun-gerelateerde ziekten worden resus- en Java-ape wereldwijd ingezet als proefdiermodel. Zo ook in ons instituut, waar het preklinisch onderzoek bijdraagt aan de ontwikkeling van therapieën en vaccins voor verschillende menselijke infectieziekten. Daarnaast wordt er onderzoek uitgevoerd aan proefdiermodellen voor auto-immuun ziekten, zoals multiple sclerose, en ziekten die een rol spelen bij veroudering, zoals Alzheimer en Parkinson.

De COVID-19 pandemie is een recent voorbeeld dat duidelijk laat zien hoe kwetsbaar onze wereld is en welke enorme invloed een pandemie kan hebben op onze moderne samenleving. Om deze pandemie te bestrijden en de samenleving open te houden, is er een grote behoefte aan veilige vaccins. Preklinisch onderzoek in resus- en Java-ape heeft een belangrijke rol gespeeld in de ontwikkeling van COVID-19-vaccins, waarvan sommige al in 2021 beschikbaar kwamen. Ook nu nog worden de diersystemen ingezet om de vaccin-strategieën te verbeteren en de langetermijneffecten na een COVID-19-infectie te onderzoeken.

Het MHC, KIR, en LILR-systeem, welke we bestuderen, coderen alle drie voor eiwitten die een belangrijke rol spelen in het immuunsysteem, en ze vertonen een aanzienlijke mate van polymorfisme. De kennis die wij verkrijgen over de variatie in deze systemen in onze dieren is van belang voor de interpretatie van ziekten-uitkomsten in de diersystemen en kan helpen bij de vertaling van therapieën en medicijnen voor het behandelen/genezen van ziekten bij mensen. Onlangs hebben we twee langlopende projecten afgerond. Eén daarvan was gericht op het in kaart brengen van MHC-variantie bij onze Java-apepopulatie, en de ander op het gebied van KIR diversiteit bij onze resus-apepopulatie. Deze kennis kan worden toegepast bij de selectie van dieren voor preklinische studies. In een ander project hebben we publiekelijk beschikbare data gebruikt om de LILR-regio in de mens en verschillende niet-humane primaten met elkaar te vergelijken. Dit onderzoek laat zien dat de organisatie van de LILR-genen een hoge mate van evolutionaire gelijkheid vertoont, wat suggereert dat de geassocieerde eiwitten waarschijnlijk vergelijkbare functies hebben in de verschillende onderzochte primaatsoorten. Aanvullend functiegericht onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

Lees meer:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8792142/>,
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291021/>,
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8562567/>

Naast verfijning is conservatiebiologie een andere pijler van de afdeling. Hierbij maken we gebruik van verschillende methodes, zoals MHC- en KIR-typing(1-5), mtDNA-sequencing(6) en ouderschapsbepalingen met behulp van verschillende STRs. Binnenshuis wordt laatstgenoemde bepaling routinematig ingezet om de genetische diversiteit van de resus- en Java-groepen te

bewaken. Bovendien kunnen we deze methodes inzetten om conservatievraagstukken te beantwoorden voor niet-humane primaten in andere instituten en dierentuinen. Ook hebben we kennis op het gebied van ABO typering(7) in verschillende apensoorten, wat essentieel kan zijn in het geval van een bloedtransfusie. Onlangs hebben we op dit gebied een tweejarige samenwerking gehad met dierenartsen van Franse dierentuinen. Voor dit project hebben we verschillende grote apensoorten, waaronder chimpansees, getypeerd voor hun ABO-bloedgroep. Daarnaast krijgen we regelmatig aanvragen vanuit externe partijen voor ABO-typering in makaak- en bavianensoorten.

Referenties:

1. De Groot N.G. et al., Immunogenetics 2022, DOI: [10.1007/s00251-021-01249-y](https://doi.org/10.1007/s00251-021-01249-y)
2. Bruijnesteijn J. et al., Frontiers in Immunology 2021, DOI: [10.1007/s00251-022-01259-4](https://doi.org/10.1007/s00251-022-01259-4)
3. Bruijnesteijn J. et al., J. of Immunology 2020, DOI: [10.4049/jimmunol.1901140](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901140)
4. Penedo M.C. et al., Immunogenetics 2005, DOI: [10.1007/s00251-005-0787-1](https://doi.org/10.1007/s00251-005-0787-1)
5. De Groot N. et al., Immunogenetics 2008, DOI: [10.1007/s00251-008-0333-z](https://doi.org/10.1007/s00251-008-0333-z)
6. Doxiadis G. et al., Immunogenetics 2010, DOI: [10.1007/s00251-010-0422-7](https://doi.org/10.1007/s00251-010-0422-7)
7. Doxiadis G. et al., Tissue antigens 1998, DOI: [10.1111/j.1399-0039.1998.tb02970.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1998.tb02970.x)

Animal Science Department

ASD monitort continu de fysieke en mentale gezondheid van de apen. Hiervoor hebben we dierenartsen, dierverzorger, 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.

Hieronder staan drie voorbeeldstudies die een representatief beeld geven over de studies die lopen binnen ASD.

- **Gewichtscontrole bij apen**

Apen in dierfaciliteiten hebben een gemakkelijker leven dan hun wilde tegenhangers: ze hebben overvloedig voedsel en hoeven er niet hard voor te werken. Dit kan echter leiden tot ongewenst overgewicht met alle daarbij behorende nadelige gevolgen en gezondheidsrisico's voor de dieren. Als onderdeel van een PhD-project hebben we onderzocht hoe we het krijgen van overgewicht beter kunnen voorspellen en hoe we dit beter kunnen beheersen.

Individuele variatie in overgewicht bij apen kan het gevolg zijn van verschillen in gedrag, gerelateerd aan energie-inname, energieverbruik en dominantierang. We hebben onderzocht of gedrag gewichtstoename voorspelt tijdens de volwassenheid bij vrouwelijke resusmakaken in onze kolonie. Bij aanvang was overgewicht geassocieerd met lage activiteitsniveaus, maar niet gerelateerd aan voedselinname, leeftijd of dominantierang. Daarentegen was de toename van overgewicht na twee jaar niet gerelateerd aan de aanvangsvoedselinname en activiteitsbudgetten, terwijl vrouwtjes met een hogere rangorde een grotere gewichtstoename hadden in vergelijking met lager geplaatste apen. Dit suggereert dat apen met een hoge dominantierangorde vatbaarder zijn voor overgewicht, terwijl verschillen in activiteitsbudgetten slechts een gevolg zijn en geen oorzaak. Dit wijst erop dat het verhogen van de activiteitsniveaus van apen niet zal leiden tot minder overgewicht.

Overgewicht kan worden beheerst door de hoeveelheid voedsel beter te controleren. Dit is elders toegepast bij individueel gehuisveste apen, maar of dit effectief en veilig is bij groep gehuisveste apen zoals bij het BPRC is niet onderzocht. We hebben het effect van een lichte vermindering van de totale hoeveelheid voedsel onderzocht waarbij we gekeken hebben naar overgewicht bij volwassen dieren, groei van de dieren, reproductief succes en het aantal benodigde ingrepen door de dierenarts in onze multigenerationele fokgroepen van Java-apen.

Na een periode met minder voedsel verloren zwaardere individuen en vrouwtjes meer gewicht in vergelijking met slankere individuen en mannetjes. Cholesterolniveaus werden lager bij volwassenen. Groei, diergeneeskundige ingrepen en reproductieve succes werden niet beïnvloed.

Al met al richtte het verstrekken van minder voedsel zich niet op overgewicht bij volwassenen en had geen nadelige effecten op de onderzochte variabelen in dit onderzoek. Dit impliceert dat het strikt controleren van de hoeveelheid voedsel een waardevolle strategie kan zijn voor het beheer van overgewicht bij in groep gehuisveste apen. Het begrijpen van hoe gedrag en voedingsregimes bijdragen aan overgewicht biedt mogelijkheden om de huisvesting en verzorging van in groep levende apen in dierfaciliteiten verder te verbeteren.

Referenties

- Zijlmans, D.M.G., Berg, L.M. van den, Langermans, J.A.M., Sterck, E.H.M. (2022) Does behaviour predict weight gain during adulthood in captive group-living rhesus macaques? *Applied Animal Behaviour Science* 256 (2022) 105748 doi.org/10.1016/j.applanim.2022.105748
- Zijlmans, D.M.G., Maaskant, A., Louwerse, A.L., Sterck, E.H.M., Langermans, J.A.M. (2022) Overweight management through mild caloric restriction in multigenerational long-tailed macaque breeding groups. *Veterinary Science* 9(6): 262. doi: 10.3390/vetsci9060262



Een weegschaal op de grond in een binnendiervverblijf. Foto: Animal Behaviour and Cognition, Utrecht University

- **Medische Beeldvorming bij SARS-CoV-2**

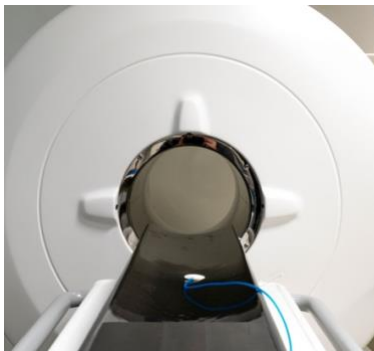
Sinds de uitbraak van COVID-19 zijn er meerdere studies uitgevoerd om het ernstige acute respiratoire syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) te begrijpen, controleren en stoppen. In deze studies is de rol van medische beeldvorming bij het beoordelen van de longziekte onderzocht om de virologische metingen aan te vullen en zinvolle translationele resultaten van longziekte te verkrijgen. Het hoofd van de medische beeldvorming bij BPRC is betrokken bij het consortium van de Bill & Melinda Gates Foundation met betrekking tot beeldvorming van SARS-CoV-2 bij niet-menselijke primaten. Een overzicht van de literatuur binnen dit consortium geeft aan dat medische beeldvorming van SARS-CoV-2-geëxposeerde NHP's een hoogwaardige kwalitatieve en kwantitatieve karakterisering van ziekte mogelijk maakt die anders klinisch onzichtbaar is en mogelijk zorgt voor een gebruikersonafhankelijke en onbevooroordeelde evaluatie van medische maatregelen.

Binnen BPRC is dit nog verder onderzocht met de toepassing van nieuwe radiotracers die meer gericht zijn op de visualisatie van inflammatoire processen. Een van deze doelwitten is het mitochondriale translocator-eiwit (TSPO). TSPO is wijdverspreid over het hele lichaam, maar wordt opgereguleerd in geactiveerde microglia en systemische monocytten. Tot nu toe was de toepassing ervan voornamelijk beperkt tot beeldvorming voor neuroinflammatoire doeleinden, maar aangezien TSPO zich over het hele lichaam verspreidt, is het mogelijk om inflammatoire processen in andere organen ook te visualiseren.

We hebben met deze studie aangetoond dat de tracer [^{18}F]DPA714 met TSPO als doelwit een waardevolle radiotracer is om SARS-CoV-2-geassocieerde longontsteking te visualiseren en dat dit samenviel met activatie van dendritische cellen in het bloed. Onze studies tonen aan dat [^{18}F]DPA714 het potentieel heeft om van toegevoegde waarde te zijn als diagnostische tracer voor andere virale luchtweginfecties. Dit wordt momenteel verder onderzocht.

Referenties

- Stammes MA, Lee JH, Meijer L, *et al.* Medical imaging of pulmonary disease in SARS-CoV-2-exposed non-human primates. *Trends Mol Med.* 2022;28(2):123-142. doi:10.1016/j.molmed.2021.12.001
- Meijer L, Böszörményi KP, Bakker J, *et al.* Novel application of [^{18}F]DPA714 for visualizing the pulmonary inflammation process of SARS-CoV-2-infection in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Nucl Med Biol.* 2022;112-113:1-8. doi:10.1016/j.nucmedbio.2022.05.002



- **Bepaling van luchtkwaliteit in de binnenverblijven van makaken**

De kwaliteit van de lucht in binnenverblijven (IAQ) is sterk geassocieerd met de gezondheid en het welzijn van dieren. We hebben de IAQ in onze binnenverblijven van de makaken onderzocht om mogelijke aandachtspunten hiervan voor de gezondheid van dier en mens te identificeren. De temperatuur ($^{\circ}\text{C}$), relatieve vochtigheid (%), en concentraties van stof (mg/m^3), endotoxinen (EU/m^3), ammoniak (ppm) en schimmelaerosolen werden gemeten op vaste locaties in binnenverblijven waar groepen resusapen (*Macaca mulatta*) en Java-apen (*Macaca fascicularis*) gehuisvest waren. Daarnaast werden de persoonlijke blootstelling van verzorgers aan stof en endotoxinen gemeten en geëvalueerd. Verder werd de luchtcirculatie beoordeeld met niet-giftige rook, en het aantal keren dat de apen niesten werd geregistreerd.

De binnentemperatuur en relatieve vochtigheid waren voor beide soorten binnen comfortabele grenzen. Het geometrisch gemiddelde (GM) van ammoniak-, stof- en endotoxineconcentraties bedroeg respectievelijk 1,84 en 0,58 ppm, 0,07 en 0,07 mg/m^3 , en 24,8 en 6,44 EU/m^3 in de resusaap- en Java-apeneenheden. De GM-stofconcentraties waren overdag significant hoger dan 's nachts. De hoeveelheid zwevende schimmels varieerde tussen 425 en 1877 CFU/ m^3 . Persoonlijke metingen bij de verzorgers toonden GM-stof- en endotoxineconcentraties van respectievelijk 4,2 mg/m^3 en 439,0 EU/m^3 aan. Het aantal keer dat de apen niesten en de IAQ-parameters vertoonden geen correlatie. De rooktest onthulde een suboptimale luchtstroompatroon. Hoewel de stof, endotoxinen en ammoniak binnen de aanvaarde drempelwaarden voor menselijke blootstelling bleven (TLV), werden verzorgers blootgesteld aan niveaus van stof en endotoxinen die de bestaande referentiewaarden voor beroepsmatige blootstelling overschreden. Mede door dit onderzoek kunnen we de luchthuishouding verder verbeteren.

Referenties

- Maaskant A, I Janssen, IM Wouters, FJCM van Eerdenburg, EJ Remarque, JAM Langermans, J Bakker. 2022. Assessment of indoor air quality for group-housed macaques (*Macaca spp.*). Animals 12,1750. doi 10.3390/ani2141750



Het installeren van de meetunit in een binnendiervverblijf.

Van Alternatieven naar

Advanced In vitro Models Systems (AIMS)

BPRC is momenteel de afdeling Alternatieven aan het herstructureren om nog beter te kunnen inspelen op de ontwikkelingen op het gebied van alternatieven en implementatie van de nieuwste technieken.

In 2022 is er een nieuw afdelingshoofd aangesteld. Zij zal actief betrokken zijn bij het ontwikkelen en implementeren van nieuwe methodes, om de 3V's-inspanningen van BPRC naar een volgend niveau te brengen in dit zich snel ontwikkelende onderzoeksveld.

In 2023 en 2024 breiden we deze afdeling verder uit.

Aantal proefdieren 2021 en 2022

In 2021

In totaal heeft BPRC in 2021

18 studies

verricht.

Hiervoor hebben we in totaal

211 proefdieren

ingezet.

Meer specifiek:

196 resusapen in 15 studies

13 Java-apen in 2 studies

2 witoorpenseelapen in 1 studie

In 2022

In totaal heeft BPRC in 2022

16 studies

verricht.

Hiervoor hebben we in totaal

180 proefdieren

ingezet.

Meer specifiek:

143 resusapen in 11 studies

32 Java-apen in 3 studies

5 witoorpenseelapen in 2 studies

Op onze website zijn de afgegeven vergunningen van de afgelopen jaren openbaar toegankelijk. De pdf's hiervan staan gegroepeerd per jaar.

[Naar het overzicht op bprc.nl](https://bprc.nl)

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 tabellen hieronder geven weer hoeveel dieren we voor de verschillende onderzoeksdoelen hebben ingezet.

Doelen 2021	Resusapen	Java-apen	Witoorpenseelapen
Toegepast translationeel onderzoek	<u>195</u>	<u>13</u>	<u>2</u>
Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

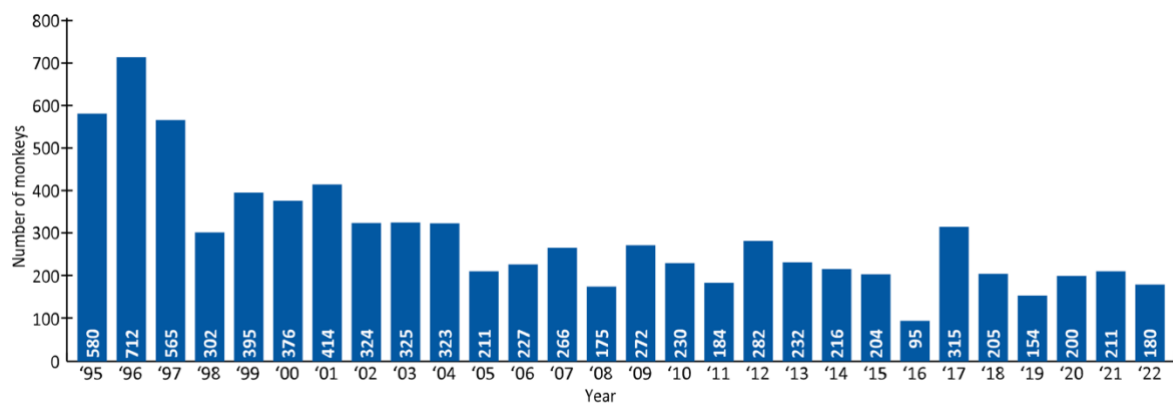
Doelen 2022	Resusapen	Java-apen	Witoorpenseelapen
Toegepast translationeel onderzoek	<u>143</u>	<u>32</u>	<u>5</u>
Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

De aantallen in de tabellen zijn aanklikbaar en leiden naar meer informatie over het ontvangen ongerief.

Aantal dierproeven door de jaren heen

Bij BPRC leven 944 apen (31 december 2022). 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 2021 en 2022

2021: Ingeschat ontvangen ongerief door:	Resusapen	Java-apen	Witoorpenseelapen
Terminaal onder anesthesie	0	0	0
Licht	36	0	2
Matig	160	10	0
Ernstig	0	3	0
Totaal	196	13	2

2022: Ingeschat ontvangen ongerief door:	Resusapen	Java-apen	Witoorpenseelapen
Terminaal onder anesthesie	0	0	0
Licht	35	24	5
Matig	108	8	0
Ernstig	0	0	0
Totaal	143	32	5

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 zwaarder moeten de wetenschappelijke en volksgezondheid belangen zijn om het experiment te mogen uitvoeren. Ondanks dat ongerief moeilijk is te kwantificeren blijken de volgende categorieën in de praktijk goed bruikbaar (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 2021 en 2022

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*).



Buitenverblijven van de resusapen.

In 2020 zijn in deze fokkolonies 45 resusapen, 14 Java-apen en 17 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 voorkoming 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 dierverzorgers. 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.



Deze aap krijgt limonade uit de spuit, omdat hij zijn been heeft aangeboden aan de trainer.

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 dierverzorgers aan om continu nieuwe verrijkingssitems te ontwikkelen. Hiervoor volgen verschillende dierverzorgers 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.



Een dierenarts bekijkt het gebit van een resusaap die onder narcose is, tijdens de jaarlijkse gezondheidscontroles.

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, kolonimanagers 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 2021 en 2022

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 **v**ermindering en **v**erfijning staan op het programma.

In 2022 zijn we gestart met een nieuwe afdeling Advanced In vitro Models Systems (AIMS) gericht op het opzetten en implementeren van innovatieve *in vitro* technieken ten behoeve van ons onderzoek aan ernstige en levensbedreigende ziektes.

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 celkweekmethode daadwerkelijk een dier overbodig maken.



Petrischaaltjes op het lab.

Vaak is het echter zo dat celkweekmethodes 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.

Vanaf 2022 werken we aan het opzetten van een nieuwe onderzoeksgroep die zich onder andere bezighoudt met het ontwikkelen in een kweekschachtje van mini-orgaantjes van apen. Op deze manier kunnen we efficiënt nieuwe kennis opdoen met minder apen.

Vermindering

Onderzoek met bloed en weefsels

BPRC beschikt over een uitgebreide [bio-bank](#), die bestaat uit cellen en weefsels van overleden apen. Hiermee kunnen onderzoekers binnen en buiten BPRC studies uitvoeren voordat nieuwe middelen in dieren getest worden. Dit zorgt ervoor dat middelen die niet werken *in vitro*, ook niet in dieren getest worden. Dit vermindert het gebruik van dieren.



Een van onze vriezers.

Onderzoek met cellijnen

We hebben eeuwig delende cellijnen ontworpen die we in kunnen zetten als 'bioassay'. Deze cellijnen hebben we voorzien van allerlei moleculen en lichtgevende eiwitten. Op deze manier kunnen we zonder proefdieren, toch gedetailleerde informatie krijgen over fysiologische processen en de werking van onderdelen van vaccins en medicijnen.

Onze nieuw opgezette afdeling; AIMS ontwikkelt dit momenteel verder. Hiervoor zullen we vooral onderzoek doen met stamcellen en kweekorgaantjes. Dit zal leiden tot vermindering en uiteindelijk zelfs vervanging van dierproeven.

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 aangenaamer maakt of hun lijden vermindert.

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.



Genetische diversiteit levert sterke en gezonde dieren op.

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.

We maakten [een speciale video](#) die uitgebreid op verfijning ingaat.

Transparantie 2021 en 2022

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

[Lees verder op bprc.nl](https://bprc.nl)

Poorten open

[Lees verder op bprc.nl](https://bprc.nl)

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 dierverzorgers, diertrainers, dierenartsen en kolonimanagers 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.

Lees meer over onze instituutbrede activiteiten in ons wetenschappelijk jaarverslag (Engels). Alle vergunningen voor dierproeven die afgegeven zijn door de CCD [hebben we overzichtelijk bij elkaar gezet op onze website](#) en zijn openbaar toegankelijk.

Nieuws via de website

Op bprc.nl staat een nieuwspagina waar we regelmatig updates plaatsen. Bijvoorbeeld als er een publicatie is verschenen van onze onderzoekers. Of een verslag van een themabijeenkomst of een pas gepromoveerde collega.

[Ga naar de nieuwspagina op bprc.nl](#)