



BPRC

Proefdierkundig Jaarverslag

2018



Inhoud

Inleiding

Onderzoeksonderwerpen binnen BPRC	4
Traject voorafgaand aan een dierproef	4
Dierexperimenten Commissie (DEC) en Instantie voor Dierenwelzijn (IvD)	5
Aantallen projectvergunningaanvragen en werkprotocollen	7

Dierexperimenteel onderzoek

Huisvesting en verzorging	8
Diertraining en welzijn	9
Diergeneeskunde	9
Ethologie	10
Details dierexperimenteel onderzoek	11
Virologie	13
Parasitologie	17
Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R)	22
Alternatieven	24

Openheid en communicatie	27
---------------------------------------	-----------



Coverfoto: een resusaap vlooit een ander. Vlooiën is natuurlijk en sociaal gedrag dat de band tussen de apen versterkt. Het heeft een rustgevende uitwerking op de dieren.

Bij BPRC doen we er alles aan om te zorgen dat de apen hun natuurlijke gedrag kunnen vertonen. Dit draagt bij aan het welzijn van de dieren en van de hele sociale groep.



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

Het doel van het verkennend onderzoek is het verkrijgen van kennis over het ontstaan en het verloop van chronische- en infectieziektes. Het doel van het toegepast onderzoek is een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen of behandelingen voor ernstige ziektes.

Beide zijn langdurige processen die helaas- nog- niet mogelijk zijn zonder dierproeven. Zij gaan dan ook vergezeld van maatschappelijke zorg over het welzijn van de proefdieren. Naast onderzoek waarbij proefdieren ingezet worden, vindt bij BPRC ook onderzoek plaats om alternatieven voor het gebruik van proefdieren te ontwikkelen.



BPRC heeft een actief en uitgebreid programma voor het ontwikkelen van alternatieven volgens de principes van de 3V's: Vervanging, Vermindering en Verfijning. Onderzoek naar het ontwikkelen van alternatieven heeft BPRC deels ondergebracht in een specifieke, zelfstandige onderzoeksgroep. Daarnaast wordt instituut-breed in alle andere onderzoeksafdelingen het ontwikkelen en het gebruik van alternatieven actief ondersteund en gestimuleerd.

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

- de projecten waarvoor dieren worden ingezet (Code Openheid Dierproeven),
- de rol van de Dierexperimenten Commissie en de Instantie voor Dierenwelzijn,
- het aantal dieren dat is ingezet in 2018,
- de ontwikkelingen op het gebied van alternatieven voor dierproeven.

Onderzoeksonderwerpen binnen BPRC

De gezondheid van mensen in grote delen van de wereld is de afgelopen honderd jaar aanzienlijk verbeterd. Dit komt deels door de toegenomen hygiënische omstandigheden, maar is ook voor een groot deel te danken aan geneesmiddelen en vaccins die in deze periode zijn ontwikkeld, vaak mede dankzij proefdieronderzoek. Uitbreiding van onze kennis is noodzakelijk voor een succesvolle strijd tegen ziektes die nog niet zijn te voorkomen of te genezen. Biomedisch onderzoek vormt de basis voor de ontwikkeling van nieuwe en veilige medicijnen en therapieën.

BPRC is het grootste niet-commerciële primatencentrum van Europa en speelt een centrale rol bij het biomedisch onderzoek naar ernstige menselijke ziektes. BPRC verricht geen onderzoek voor de ontwikkeling van cosmetica (bij wet verboden), recreatieve drugs of wapens. Het onderzoek bij BPRC richt zich op de bestrijding van ziektes zoals aids, griep, het westnijlvirus, denguevirus, zikavirus, malaria, tuberculose, multiple sclerose en de ziektes van Parkinson en Alzheimer.

De Nederlandse wet bepaalt dat de inzet van apen hierbij alleen is toegestaan wanneer er geen geschikte alternatieven zijn. Naast de incorporatie van de 3V-principes (vervanging, vermindering en verfijning) bij al het onderzoek waarbij we proefdieren inzetten, beschikt dit kenniscentrum over een aparte, zelfstandige unit om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van alternatieven voor het gebruik van proefdieren.

Traject voorafgaand aan een dierproef



Aan de daadwerkelijke uitvoering van een dierproef gaat een lange weg vooraf. De eerste selectie van kandidaat-geneesmiddelen of -vaccins vindt altijd plaats in het laboratorium, door middel van zogeheten '*in vitro*-technologie'. Hierbij vinden proeven plaats in het lab (bijvoorbeeld weefselkweektechnieken) zonder proefdieren. Hoe beter deze technologie de situatie in levende mensen of dieren (*in vivo*) benadert, des te beter de voorspellende waarde voor de eventuele werking in de mens. Na een *in vitro*-testfase

komen mogelijk interessante kandidaatgeneesmiddelen of therapeutische benaderingen in aanmerking voor *in vivo*-testen. Deze kunnen ontwikkeld zijn binnen BPRC, maar ook binnen andere onderzoekscentra, universiteiten of kenniscentra.

Belangrijk is dat, ondanks al het verrichte voorwerk, we in geen geval een dierproef kunnen starten zonder dat een positief advies van de centrale commissie dierproeven.

Dierexperimenten Commissie (DEC) en Instantie voor Dierenwelzijn (IvD)

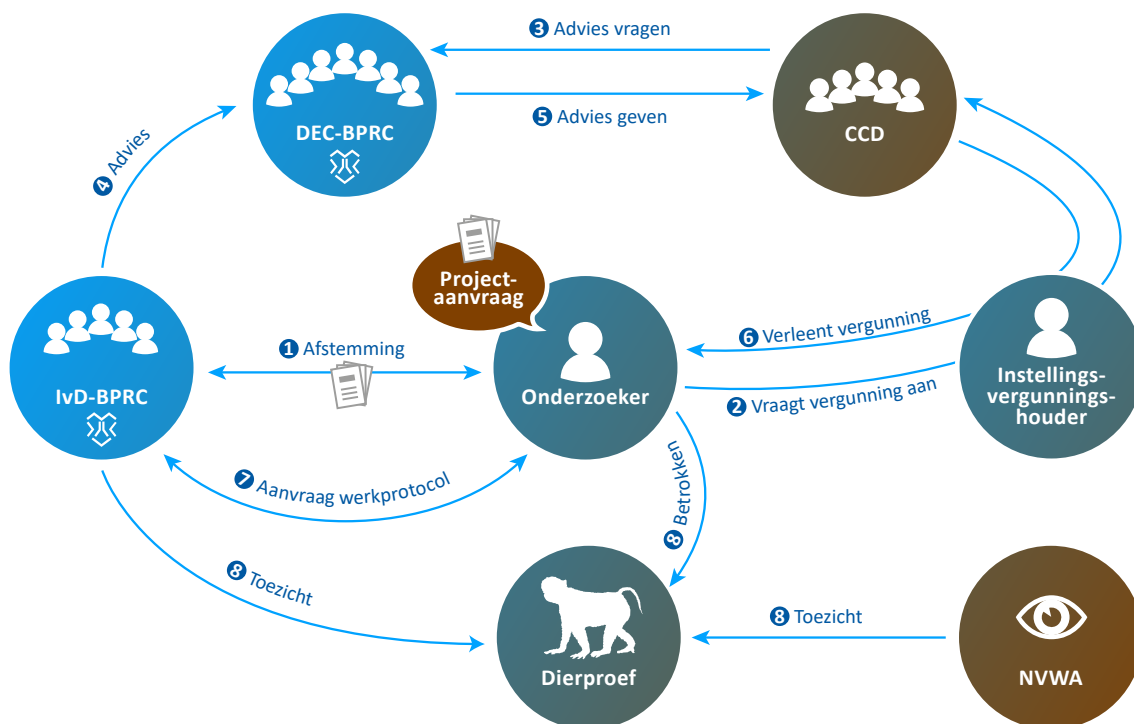
De Dierexperimenten Commissie (DEC) heeft als taak een ethische afweging te maken tussen de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het proefdier en het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van de voorgestelde dierproef. Een belangrijk onderdeel van die ethische afweging is de taak om het voorstel om proefdieren in te zetten nauwgezet te toetsen op de mogelijkheid van het gebruik van alternatieve methodes. 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. De procedure wordt op de volgende pagina weergegeven.



1. Aanvraag voorleggen aan de **IvD** ter beoordeling op helderheid en technische uitvoerbaarheid.
2. Na verwerking van de feedback dient de instellingsvergunninghouder de aanvraag in bij de **CCD**.
3. CCD kiest een **DEC** en legt de aanvraag voor ter advies. In 2018 heeft de CCD alle door 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 is het mogelijk aanvragen voor afzonderlijke dierproeven (“werkprotocollen”) 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.

Aantallen projectvergunningaanvragen en werkprotocollen



Nieuwe aanvragen voor een projectvergunning ingediend bij CCD.



Voor vijf aanvragen heeft de CCD een projectvergunning afgegeven.



De IvD heeft in 2018 veertien werkprotocollen voor studies met experimentele handelingen ontvangen.

In 2018 heeft BPRC acht nieuwe aanvragen voor een projectvergunning ingediend bij de CCD. De IvD was intensief betrokken bij het schrijven van deze aanvragen, waarna ze werden ingediend bij de DEC. In alle gevallen heeft de DEC diverse vragen gesteld aan de onderzoekers en is de aanvraag daarop aangepast.

De DEC-BPRC heeft na deze aanpassing over zeven aanvragen een positief advies uitgebracht aan de CCD. Bij één aanvraag is er nog geen antwoord op de vragen gekomen van de onderzoeker. Over deze aanvraag is dus nog geen advies uitgebracht. De CCD heeft vervolgens voor vijf van deze zeven aanvragen een projectvergunning afgegeven. Eén aanvraag is door de CCD afgewezen. De andere aanvraag waarover geen projectvergunning is afgegeven is na vragen van de CCD door BPRC teruggetrokken.

De IvD heeft in 2018 **veertien** werkprotocollen voor studies met experimentele handelingen ontvangen. Over alle werkprotocollen is overleg geweest met de onderzoekers, voordat werd ingestemd met de uitvoering.

Binnen BPRC vindt ook veel gedragsonderzoek plaats, onder te verdelen in gedrags-observatiestudies 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 2018 heeft de IvD tien 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 gedragsstudies inderdaad geen dierproeven waren.

Huisvesting en verzorging

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



Resusaap



Java-aap



Witoorpenseelaap

In 2018 zijn in deze fokkolonies 50 resusmakaken, 42 Java-apen en 36 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.

De nauwe samenwerking tussen kolonimanager (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 groepsamenstellingen 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.

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 en 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 (zoals bijvoorbeeld het vrijwillig aanbieden van een been bij bloed prikken). 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 verrijkingssystemen te ontwikkelen. Hiervoor volgen verschillende diervverzorgers regelmatig specifieke (inter)nationale opleidingen op het gebied van dierenwelzijn, diertraining en voeding.

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 beschikt over een gedegen handleiding.



Een dierenarts bekijkt het gebit van een resusaap tijdens de jaarlijkse gezondheidscontroles.



Samenstelling groep diergeneeskundige zorg:

4 dierenartsen

1 veterinaire patholoog

5 ondersteunende medewerkers

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 resusmakaken en Java-apen.

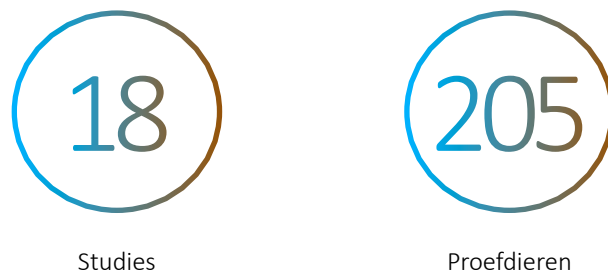
Ethologie

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.

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 settings is een belangrijke determinant in de evolutie van de intelligentie van primaten. In 2018 hebben we verder gewerkt aan de specifieke aspecten van introducties van nieuwe fokmannen bij de resusmakaken en Java-apen. Kennis over introducties draagt bij aan het verbeteren van het houden en fokken van deze dieren.

Details dierexperimenteel onderzoek

In totaal heeft BPRC in 2018 **18** studies verricht waarbij we in totaal **205** proefdieren hebben ingezet.



Meer specifiek zijn er 160 resusmakaken ingezet in 15 studies en 45 witoorpenseelapen (ook bekend als common marmosets) in 3 studies. We hebben in 2018 geen Java-apen ingezet.

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, pre-klinisch onderzoek zoals de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen. Tabel 1 geeft weer hoeveel dieren voor de verschillende onderzoeksdoelen zijn ingezet.

Doelen	Resusapen	Witoorpenseelapen
Toegepast translationeel onderzoek	160	45

Tabel 1. Aantallen ingezette dieren per doel.

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

onder volledige anesthesie

Licht

zoals een enkele
bloedafname, maar ook
sub-optimale huisvesting

Matig

zoals frequente
bloedafnames en
vaccinatie, PET/CT

Ernstig

zoals ziekte-
verschijnselen van AIDS,
of tuberculose

In tabel 2 is per diersoort het ontvangen ongerief gespecificeerd.

Ontvangen ongerief	Resusapen	Witoorpenseelapen
Terminaal	3	0
Licht	40	0
Matig	115	45
Ernstig	2	0

Tabel 2. Ingeschat ongerief ondergaan door ingezette dieren.

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.

Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV)

AIDS wordt veroorzaakt door het **Humaan Immunodeficiëntie Virus**. Antivirale medicijnen zijn vaak goed in staat om HIV te remmen en de ziekte AIDS te voorkomen. Verder zorgen deze middelen er ook voor dat een patiënt het virus niet door kan geven aan andere mensen. Naar schatting komen er jaarlijks nog steeds twee miljoen nieuwe HIV infecties bij, en zijn antivirale middelen niet in staat deze pandemie te stoppen. Een vaccin dat beschermt tegen HIV infectie zou een enorme stap vooruit zijn.

Een veelbelovende vaccinstrategie voor HIV is een zogenaamd prime-boost strategie. Hierbij worden bepaalde cellen van het immuunsysteem aangezet met een eerste vaccinatie (de 'prime') en vervolgens wordt de reactie versterkt door een tweede vaccinatie (de 'boost'). Als onderdeel van een groot EU netwerk is BPRC betrokken bij de ontwikkeling van een dergelijk vaccin. In 2018 is in het kader van dit project echter geen proefdierkundig werk gedaan, maar zijn de resultaten van een eerder uitgevoerde dierproef uitgewerkt, besproken en geëvalueerd en zouden mogelijk kunnen leiden tot een publicatie.

Respiratoir overdraagbare virussen

Infecties met het **influenzavirus** leiden wereldwijd jaarlijks tot zo'n drie tot vijf miljoen ernstige ziektegevallen. Tussen de 200.000 en 500.000 mensen overlijden jaarlijks aan de gevolgen van deze infectie. Griepvaccinatie kan zowel het aantal ziektegevallen als de ernst van de infectie sterk terugdringen. Met nieuwe vaccins kunnen we naar verwachting nog betere resultaten behalen.



In 2017 hebben we een aantal nieuwe laboratoriumtesten opgezet om een beter inzicht te krijgen in welke typen antistofresponsen ontstaan na influenzavirus-infectie en -vaccinatie en hoe die responsen zouden kunnen bijdragen aan bescherming tegen infectie.

Met deze testen hebben we in 2018 verder *in vitro* onderzoek gedaan op materiaal verkregen uit eerdere dierexperimenten. De resultaten van dit onderzoek zijn verzameld en geanalyseerd, en zullen we verwerken tot een mogelijke publicatie. In 2018 zijn diverse reagentia gemaakt waarmee het mogelijk wordt om de antistofrespons tegen influenza nader op moleculair niveau te onderzoeken. We hopen op deze manier nog beter te kunnen begrijpen welk type antistof nodig is voor bescherming.

Muggen-overdraagbare virussen

Wereldwijd sterft één op de zeventien mensen aan de gevolgen van een muggenbeet. Het overgrote deel komt door malaria (zie ook afdeling Parasitologie), maar virussen winnen snel terrein. De opwarming van de aarde zal het leefgebied van de muggen vergroten en de problemen veroorzaakt door muggenbeten zullen de komende jaren alleen maar stijgen.

De uitbraak van het **zika virus** in Zuid-Amerika heeft in 2016 diepe indruk gemaakt. Een, toen nog, relatief onbekend virus bleek onherstelbare hersenschade te kunnen veroorzaken bij ongeboren baby's. De Zikavirusepidemie is door de Wereldgezondheidsorganisatie aangegrepen om 'disease X' te introduceren. Disease X staat symbool voor een uitbraak van een nog onbekende infectieziekte met maatschappij ontwrichtend effect. Een snelle respons tijdens de uitbraak zal de schade kunnen beperken maar dat vereist de nodige voorbereidingen en investeringen.

Rift Valley fever virus (RVFV) is een van de virussen die zich mogelijk in de toekomst zou kunnen ontwikkelen tot Disease X. RVFV is een muggen-overdraagbaar virus dat voornamelijk landbouwhuisdieren treft. In schapen en runderen veroorzaakt het virus spontane abortus en bij mensen kan het leiden tot meningo-encefalitis of hemorragische koorts. Het virus is nu nog alleen in Afrika te vinden maar onderzoek heeft uitgewezen dat onze Europese steekmuggen het virus ook over kunnen overbrengen. Nederland heeft een hoge dichtheid aan landbouwhuisdieren, een uitbraak met RVFV zou desastreuze gevolgen hebben. Daarom worden er in opdracht van oa het Ministerie van Economische zaken vaccins en medicijnen ontwikkeld. BPRC

heeft een proof-of concept studie uitgevoerd naar de veiligheid van een zogenaamd 4S vaccin (verzwakt virus). Het ziekteverloop van vier met de verzwakte virusvariant 4S-gevaccineerde witoorpenseelapen werd vergeleken met twee (controle)dieren die het gewone virus kregen. Omdat de ziekte zich zeer snel kan ontwikkelen en er weinig bekend is over RVFV virus in witoorpenseelapen hebben we extra maatregelen genomen om dierenwelzijn te monitoren en eventueel ongerief te minimaliseren. Zo werden er 24/7 camerabeelden geregistreerd waarmee de dienstdoende dierenarts op afstand de dieren op gedragsveranderingen kon beoordelen. Ook lasen we de lichaamstemperatuur meerdere keren per dag uit om koorts vroegtijdig te signaleren. Een Actiwatch werd ingezet om 24/7 de beweging van het dier binnen de kooi te meten.

In de gevaccineerde dieren namen we geen ziekteverschijnselen waar. Een van de controledieren kreeg klinische verschijnselen maar bleef alert en knapte na een paar dagen weer op. Het RVFV infectie model in witoorpenseelapen is een goed model om vaccins en/of medicijnen te evalueren

Eerder hebben we een infectiemodel opgezet voor **denguevirus** in resusapen. Denguevirus veroorzaakt knokkelkoorts. De ziekte komt voor in Afrika, Azië, Midden- en Zuid-Amerika en op de Caribische eilanden en treft jaarlijks ongeveer 390 miljoen mensen. Een klein deel van de infecties ontwikkelt zich tot ernstige dengue met complicaties als dengue hemorragische koorts (DHF) en dengue shock syndroom (DSS). Er zijn nog geen medicijnen beschikbaar om knokkelkoorts te genezen. In 2018 hebben we een proof-of-concept studie uitgevoerd met een antiviraal middel.

Onderzoek naar nieuwe manier van vaccineren

Vaccineren is de meest doeltreffende en kosteneffectieve manier om mens en dier te beschermen tegen infectieziektes. Soms wordt hiervoor een verzwakte vorm van de ziekteverwekker gebruikt. In andere gevallen een eiwit dat van de buitenkant van het virus of bacterie afkomstig is. Beide manieren bieden veel voordelen, maar hebben ook een aantal nadelen. Zo moeten deze vaccins bijvoorbeeld altijd koel bewaard blijven. In de westerse wereld geen probleem, maar in andere delen van de wereld wel. Daarom wordt wereldwijd gezocht naar nieuwe manieren om te vaccineren zonder dat die 'koude-keten' nodig is. Een van de mogelijkheden is DNA te gebruiken in plaats van, bijvoorbeeld, eiwit.

In samenwerking met verschillende Europese partners zet de afdeling Virologie zich in om dit type vaccins te ontwikkelen en te optimaliseren. In 2018 hebben we daarvoor een experiment uitgevoerd met een nieuw vaccin voor het gelekoortsvirus. De resultaten van dit experiment lieten zien dat het vaccin kan werken, maar dat verdere ontwikkeling nog nodig is. Dit onderzoek loopt door in 2019.



Meer weten over
in vivo en *in vitro*?
lees meer op
pagina 4 onderaan.

***In vitro* onderzoek muggen-overdraagbare virussen**

Kenmerkend voor infecties met muggen-overdraagbare virussen is een grote variatie in ziekteverloop. De meeste mensen hebben geen klinische klachten, zo'n twintig procent van de infecties verloopt met milde klachten, en een klein deel van de geïnfecteerde mensen vertoont zeer ernstige ziekteverschijnselen met soms dodelijke afloop. Tot nu toe is er weinig bekend over de gecompliceerde interactie tussen de mug, het virus en de mens. Vroege gebeurtenissen na infectie kunnen een belangrijke rol spelen in de verspreiding van het virus van de huid naar andere organen, en zo het ziekteverloop beïnvloeden.

Bij de eerdergenoemde *in vivo* onderzoeken lag de focus op de vraag hoe het virus zich via het bloed door het lichaam verspreidt. Daarnaast is de interactie onderzocht tussen het virus en het zogenaamde systemische immuunsysteem, de afweercellen in het bloed. De afdeling Virologie investeert in het opzetten van *in vitro* modellen zoals een huid-explant-model. Momenteel zijn we bezig deze technieken te optimaliseren en te standaardiseren. Hiermee hopen we inzicht te krijgen in het ziekteverloop van muggen-overdraagbare infecties, waarmee nieuwe behandelmethodes ontwikkeld zouden kunnen worden. Een recent aangestelde AiO is begonnen met het opzetten van hersenweefselkweken om te onderzoeken 1) hoe verschillende muggen-overdraagbare virussen in staat zijn hersencellen te infecteren en 2) of er verschillen zijn in infectie tussen de verschillende virussen.



Virale diagnostiek

Binnen de afdeling werken we ook aan diagnostiek. Onze diagnostische service unit ontvangt aanvragen van dierentuinen, opvangcentra en onderzoekscentra uit binnen- en buitenland. Zij doen een beroep op deze unit voor virusbepalingen in bloedmonsters van hun apen. Onze expertise op dit gebied wordt wereldwijd

erkend, en wij hopen zo bij te kunnen blijven dragen aan een goede gezondheid van apen wereldwijd. Onze medewerkers verspreiden onze kennis hierover op diverse bijeenkomsten in zowel binnen- als buitenland.

Parasitologie

Binnen de afdeling Parasitologie wordt gewerkt aan malaria en tuberculose. Malaria, met zo'n 500.000 dodelijke slachtoffers per jaar, blijft een enorm probleem in tropische en subtropische landen. De malariaparasiet wordt overgebracht door muggen en na een muggenbeet ontwikkelt de parasiet zich eerst in de lever-zonder dat je daar ziek van bent- om daarna het bloed te besmetten. In het bloed vertienvoudigt het aantal parasieten iedere twee dagen en dit geeft de ziekte **malaria**.

In 2018 heeft het onderzoek van de afdeling zich geconcentreerd op een van de twee belangrijkste malariaparasieten van de mens. Deze parasiet maakt niet zoveel dodelijke slachtoffers als de andere malariaparasiet, maar mensen worden er wel ernstig ziek van. Deze parasiet heeft een unieke eigenschap, die alleen voorkomt bij een kleine groep van malariaparasieten, die alleen mensen en apen besmetten. Na een muggenbeet vormen zich slapende parasieten in de lever en die zijn ongevoelig voor bijna alle malaria geneesmiddelen. Onderzoek aan deze slapende parasieten is hard nodig zodat we nieuwe medicijnen kunnen maken en mogelijk ook vaccins om de parasiet aan te pakken en te zorgen dat mensen de parasiet kwijtraken voordat ze ziek worden.

Inmiddels kunnen we de leverparasieten heel goed in kweekplaten kweken en hebben we alleen nog maar apen nodig om muggen te besmetten. Twee weken na de besmetting halen we dan de malariaparasieten uit de speekselklieren van de muggen en daarmee besmetten we levercelkweken. Met deze kweken voeren we dan ons onderzoek uit gedurende twee tot drie weken na besmetting. Voor het onderzoek aan de leverparasieten zelf hebben we dus geen apen meer nodig.

Zo hebben we in 2018 resusapen besmet met een parasiet die we in het verleden hebben aangepast, zodat de slapende parasiet van kleur verandert als hij weer wakker wordt en zich verder gaat ontwikkelen. Met deze van kleur veranderende parasiet hopen we een nieuwe test op te zetten om stofjes te vinden die de parasiet actief wakker maken, zodat we de dan groeiende parasieten kunnen doden met bestaande antimalariamiddelen.

In 2018 is ook ons onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen tegen de slapende vormen doorgedaan. Hiervoor hebben we resusapen besmet met een andere aangepaste parasiet, die twee specifieke eiwitten aanmaakt die we in onze test heel makkelijk en snel kunnen meten. Beide eiwitten worden in groeiende parasieten gemaakt en maar een van de twee eiwitten wordt in de slapende parasieten gemaakt. Zo kunnen we snel en heel nauwkeurig meten of nieuwe stofjes alleen ontwikkelende parasieten doden of ook slapende parasieten. Naar die laatste soort stofjes zijn we op zoek. De besmette apen hebben we weer genezen.



Mtb staat voor
Mycobacterium
tuberculosis

Tuberculose (TB), de ziekte die wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) of nauw verwante bacteriesoorten, is wereldwijd nog steeds één van de meest bedreigende infectieziektes. Naar schatting is een kwart van de wereldbevolking besmet met *Mtb*. Niet iedereen wordt daar ook ziek van, maar nog steeds sterven meer dan anderhalf miljoen mensen per jaar aan TB.

Behandeling van TB met antibiotica is mogelijk, maar is zeer zwaar voor patiënten. Een kuur neemt minimaal zes maanden tot wel twee jaar in beslag, geeft aanzienlijke invaliderende bijwerkingen, en geneest niet in alle gevallen de ziekte (in 10 tot 20% van de gevallen komt TB binnen een jaar terug). Verder is de toename van antibioticumresistentie (anti-microbial resistance, AMR) zeer zorgelijk. Meer dan een kwart miljoen mensen sterft als gevolg van infectie met resistente *Mtb* stammen.



BCG staat voor
Bacille Calmette-Guérin

Het is mogelijk om preventief te vaccineren. Bijna honderd jaar geleden hebben de Franse onderzoekers Albert Calmette en Camille Guérin het *M. bovis* Bacille Calmette-Guérin, kortweg BCG, ontwikkeld. BCG is dus een verzwakte, levende bacteriestam. BCG wordt wereldwijd toegepast in vaccinatieprogramma's voor pasgeborenen en redt naar schatting meer dan honderdduizend kinderlevens per jaar, maar in (jong) volwassenen beschermt BCG niet meer tegen infectie en ziekte en dus ook niet tegen verspreiding van TB. Met oog op de zorg voor de globale gezondheid, mag duidelijk zijn dat tuberculose en de ontwikkeling van nieuwe therapieën onze aandacht verdienen. Het feit dat in het jaar 2018 een speciale vergadering van de Verenigde Naties aan tuberculose was gewijd, onderschrijft deze noodzaak.

De tuberculosebacterie is uitermate goed uitgerust om het afweersysteem (het immuunsysteem) van zijn menselijke gastheer te ontwijken, of zodanig te manipuleren dat hij buiten schot blijft. Om het probleem van antibiotica-resistentie te omzeilen, onderzoekt men of de afweer van de gastheer geholpen kan worden om de bacterie te vernietigen door antibiotica te combineren met andere interventies zoals zogenoemde host-directed therapy (HDT). HDT wordt ook met enig succes toegepast ter verbetering van kankerbestrijding.

Het gebruik van proefdieren bij TB onderzoek en bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën tegen TB is vooralsnog onvermijdelijk. Dat heeft te maken met het ontbreken van alternatieven die dergelijke hoog-complexe interacties nabootsen en door allerlei beperkingen van wat in onderzoek met mensen mogelijk is. Niet-humane primaten (NHP), en in dit geval makaken (*Macaca* species) zijn bij uitstek geschikt voor tuberculose-onderzoek. Ze zijn van nature gevoelig voor *Mtb*-infectie, de ziekteontwikkeling lijkt sterk op die bij de mens, en hun afweersysteem vertoont grote overeenkomsten met dat van de mens. Op grond daarvan wordt aan het experimentele onderzoek in NHP een grote voorspellende waarde voor klinische uitkomst toegekend. BPRC, met zijn erkende, bijzondere expertise op het gebied van tuberculose-onderzoek in NHP, werkt in vele facetten van zijn onderzoeksprogramma samen met onderzoekers en organisaties in binnen- en buitenland.

In het jaar 2018 hebben onze activiteiten zich grotendeels toegespitst op de volgende hoofdlijnen:

1. Diepgaand onderzoek naar alternatieve toedieningsroutes ter verbetering en bestudering van beschermende afweer tegen TB.
2. Verkennend onderzoek naar de mogelijkheden om combinatie-therapieën met antibiotica toe te passen.
3. Verfijning van het TB model en verdere bestudering van ziekteontwikkeling door gebruik van PET-CT en een gecodeerde bibliotheek van *Mtb* varianten.
4. Voor alle TB-gerelateerde onderzoeksactiviteiten hebben we in 2018 in totaal 75 resusapen ingezet.

Ad 1: Van patiënten wordt verondersteld dat zij na herhaalde blootstelling- de inademing van infectieuze partikels afkomstig van een ziek persoon uit hun directe omgeving - geïnfecteerd zijn geraakt. Voor experimentele infectie passen we gewoonlijk een enkele dosis toe, zodanig dat alle niet-behandelde dieren in één keer geïnfecteerd raken en de ziekte zich kan ontwikkelen. Eerder- in 2017- hebben wij geprobeerd om infectie bij de mens na te bootsen, door niet één enkele infectiedosis te geven, maar een herhaalde blootstelling met de laagst mogelijke dosis *Mtb* in een *repeated limiting dose* infectiemodel. Bovendien hebben we een alternatieve toedieningsroute van BCG getest: niet via de huid, maar via de longen (mucosaal). Dit resulteerde in significante bescherming tegen tuberculose-infectie en verdere vermindering van ziekte. Deze resultaten zijn ook zeer goed ontvangen in het internationale (TB-) onderzoeksveld.



PET/CT scans van de longen van met tuberculose geïnfecteerde resusapen. Links: Een grote mate van ontsteking als gevolg van tuberculose infectie is te zien in de longen van een niet-gevaccineerde resusaap uit de controlegroep. Midden: BCG vaccinatie via de huid leidt tot minder ontsteking in de long na tuberculose infectie. Rechts: Vaccinatie met BCG via de long verbetert het effect van standaard BCG vaccinatie.

Dit onderzoek is in 2018 in het vooraanstaande blad *Nature Medicine* gepubliceerd en verder uitgebreid met diepgaande en vergelijkende immuun-analyses en met het gebruik van een andere verzwakte mycobacteriestam die door collega-onderzoekers uit Spanje is afgeleid van *Mtb* (in plaats van BCG dat afgeleid is van *M.bovis*). Deze vaccin-kandidaat wordt op dit moment door collega's voor de gebruikelijke toediening via de huid in klinische tests onderzocht. De uitgebreide analyse van deze door de mucosale BCG vaccinatie opgewekte immuunrespons heeft geleid tot verder inzicht in hoe immuniteit tegen TB bij de mens er uit zou kunnen zien. Bovendien versterken onze gegevens het dossier van de nieuwe vaccin-kandidaat die mogelijk beter werkt dan BCG.

Ad 2: In 2018 is een kleine studie uitgevoerd om een antibiotica behandeling te testen in ons diermodel. Voor dagelijkse orale toediening (zoals dat ook bij de mens gebruikelijk is) hebben we dieren getraind en wij hebben de effecten van de antibiotica-behandeling op de terugdringing van de ziekte in kaart gebracht. In een andere studie hebben wij voor het eerst een HDT strategie (zonder antibiotica) getest. Deze behandeling was gericht op het blokkeren van een schadelijke ontstekingsreactie vroeg na infectie in apen. Ofschoon deze laatstgenoemde behandelwijze niet tot vermindering van TB leidde, was een biologisch effect evident. De resultaten van beide studies waren informatief en worden gebruikt om ons model naar verbeterde behandelstrategieën inclusief zogenaamde antibioticum-combinatietherapieën in primaten te verbeteren.

Ad 3: In 2018 is met hulp van collega's in een internationaal samenwerkingsverband, de Collaboration for Tuberculosis Vaccine Discovery (CTVD), PET-CT imaging geïmplementeerd bij BPRC. PET-CT is een vooruitstrevende manier van beeldvorming van TB die in bepaalde gevallen ook in de kliniek wordt gehanteerd. PET-CT is bij uitstek geschikt gebleken om de ontwikkeling van TB over de tijd te kunnen registreren en bleek ook in de aap een gevoelige techniek voor het volgen van de effecten van behandeling.

Eveneens in het kader van het eerdergenoemde CTVD samenwerkingsverband is een studie gedaan met een alternatieve *Mtb* stam voor de experimentele infectie van onze dieren. Deze stam heeft dezelfde infectieuze eigenschappen als die we sinds jaar en dag bij BPRC gebruiken, maar is bijzonder omdat elke individuele bacterie nu een eigen 'barcode' draagt. In combinatie met PET-CT registratie van ziekteontwikkeling, en pathologisch-bacteriologische analyse aan het eind van een studie, wordt het dus mogelijk om het lot van individuele bacteriën op specifieke locaties in het lichaam te volgen. Het onderhavige experiment is succesvol verlopen. Hiermee is een belangrijke mijlpaal in de harmonisatie van TB studies in apen binnen het CTVD samenwerkingsverband bereikt, zodat resultaten van verschillende instituten beter met elkaar vergeleken kunnen worden. Bovendien biedt deze stam de mogelijkheid om ons repeated limiting dose infectiemodel verder te staven, hetgeen belangrijke inzichten kan opleveren over afweer en beschermende immuniteit na herhaalde blootstelling.

Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R)

Bij de afdeling Vergelijkende Genetica en Verfijning (CG&R) doen we onderzoek naar de genetische kenmerken van verschillende apensoorten, met als doel de verfijning van proefdierkundig onderzoek. Het onderzoek voeren we uit op DNA, de stof waaruit de chromosomen zijn opgebouwd. DNA-moleculen zijn lange ketens, die worden gevormd door vier verschillende chemische bouwstenen, de nucleotiden genoemd. 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 zijn welferfelijk. De onderzoeksvragen van de afdeling CG&R richten zich voornamelijk op het bepalen van de nucleotide volgorde van MHC en *KIR* genen. Eiwitten van MHC en *KIR* komen tot expressie op de celmembran 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 aanwezigheid van MHC-eiwitten op de cellen, b.v. als gevolg van kanker of virusinfectie, en zorgen dat deze 'verkeerde' of geïnfecteerde cellen worden opgeruimd uit het lichaam. Daarnaast doen we ook onderzoek naar de functionele karakteristieken van MHC-eiwitten. De genetische en functionele informatie over het MHC en *KIR* gebruiken we om dieren te selecteren voor biomedisch onderzoek, wat bijdraagt aan de verfijning van proefdiermodellen.



DNA staat voor Deoxyribonucleic acid. De vier verschillende chemische bouwstenen zijn adenine (A), cytosine (C), guanine (G), en thymine (T)



MHC staat voor Major Histocompatibility Complex.



KIR staat voor Killer cell Immunoglobulin-like receptor



Voor het genetisch onderzoek nemen we tijdens de jaarlijkse gezondheidscontrole van elk dier in de kolonie een bloedmonster af, waaruit we DNA isoleren. De afdeling CG&R doet ook regelmatig genetisch onderzoek voor andere instituten en dierentuinen, waarbij DNA verkregen kan worden op niet-invasieve wijze (b.v. uit haarwortels of ontlasting). Op deze manier kunnen we dus ook onderzoek uitvoeren 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 belangrijk omdat dit een aanwijzing kan zijn voor 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.

Voor biomedisch onderzoek, zoals naar infectieziektes (AIDS, malaria, en tuberculose), wordt de resusaap vaak als model gebruikt. In 2018 heeft een AIO binnen de afdeling, de variatie in de *KIR* genen in een resus makaak familie in kaart gebracht door gebruik te maken van een geavanceerde next generation sequencing techniek (lees meer op de [nieuwpagina](#) van bprc.nl). De in het verleden gebruikte technieken maakten het alleen mogelijk aparte delen van een *KIR*-gen te bestuderen, maar met deze nieuwe technologie is het nu dus mogelijk, om op een snelle manier, het hele *KIR*-gen in één keer te bekijken. Dit heeft nieuwe inzichten opgeleverd. Naast dat er veel nieuwe gen varianten zijn gevonden, blijken er ook varianten te zijn die door de fusie van twee genen zijn ontstaan, hoogst waarschijnlijk door een proces welke we intra chromosomale recombinatie noemen. Dit laatste zorgt ervoor dat er dieren gekarakteriseerd kunnen worden met een chromosoom dat veel of juist weinig *KIR* genen bevat. De bovengenoemde informatie kan een bijdrage leveren aan een betere interpretatie van ziekte associatie studies, maar ook van belang zijn voor onderzoek naar transplantatie en reproductie biologie. Een vervolgonderzoek heeft verder aan het licht gebracht dat *KIR* genen ook onderhevig kunnen zijn aan een mechanisme dat we “alternative splicing” noemen, en dit vergroot nog verder de complexiteit van het *KIR*-cluster. [Lees hier de publicatie](#).

In het kader van conservatie biologie, heeft de afdeling CG&R in samenwerking met het Centre for Research and Conservation (CRC) van de Koninklijke Maatschappij voor Dierkunde van Antwerpen (KMDA) in een recent verleden het MHC klasse I in kaart gebracht in bonobos die gehuisvest zijn in verschillende Europese dierentuinen. De daarbij verkregen gegevens zijn ook gebruikt om in een vergelijkend onderzoek met de mens en chimpansee antwoorden te krijgen op vragen over infecties die zowel de mens, de chimpansee en bonobo treffen. Het AIDS-gerelateerde virus HIV-1 (lees meer op de [nieuwpagina](#) van bprc.nl) en de malariaparasiet hebben hoogstwaarschijnlijk een rol gespeeld in de selectie van bepaalde MHC varianten in de huidige bonobo populatie (lees meer op de [nieuwpagina](#) van bprc.nl). Deze kennis kan bijdrage aan vervolgonderzoek in menselijk weefsel, en zorgt voor nieuwe inzichten voor de ontwikkeling van veilige en effectieve vaccins.



Alternative splicing is een gereguleerd genexpressie proces waarbij vanuit een gen meerdere eiwitten worden gecodeerd. De gecodeerde eiwitten kunnen verschillen in de aminozuurvolgorde bevatten, en daardoor ook verschillen in biologische functie.

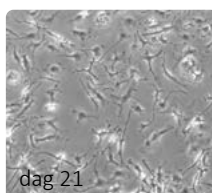
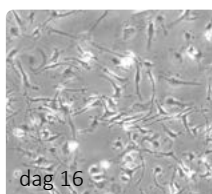
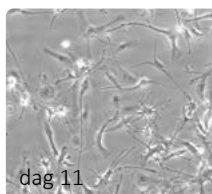
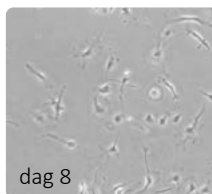
Alternatieven

Binnen de Unit Alternatieven doen we wetenschappelijk onderzoek 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. De publicatie van dit proefdierkundig jaarverslag is daar een voorbeeld van.

De eerste onderzoekslijn binnen de Unit is gericht op het ontwikkelen van nieuwe *in vitro*-methodes. Door, bijvoorbeeld, kweekmethodes op te zetten voor verschillende celtypes (via primaire celweek 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 zetten we meestal op vanuit bloed, of stukjes dierlijk of menselijk materiaal, verkregen uit biopten, of van overleden donoren. Belangrijk uitgangspunt daarbij is dat 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 behandelingsmethodes niet goed meer mogelijk is. Het ultieme doel is de diermodellen uiteindelijk geheel te kunnen vervangen door *in vitro*-methodes.

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 celkweekmethodes voor cellen uit het brein (en dan met name de microglia, de afweercellen van het brein, zie de afbeeldingen links.). 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 is vanuit verschillende laboratoria data gekomen die laat 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. In 2018 hebben wij alle gepubliceerde mogelijkheden om *in vitro* met microglia te werken in kaart gebracht en daarover gepubliceerd. [Lees hier de publicatie](#). Verder hebben wij onze kweekmethodes 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 signaalmoleculen toegevoegd. Ook komend jaar verwachten we nog verschillende verbeteringen door te voeren in onze kweekmethodes. In samenwerking met onderzoekers vanuit de Universiteit Groningen hebben wij verder bestudeerd hoe microglia geactiveerd en geremd kunnen worden tijdens ontstekingsreacties van de hersenen zoals die zich voordoen bij bijvoorbeeld multiple sclerose. [Lees hier de publicatie](#).

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 injectieplaatsen. 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 2018 hebben we geen dierproeven uitgevoerd. Wel hebben we de resultaten van eerder uitgevoerde *in vivo* experimenten uitgewerkt en samengevat. Daarnaast hebben we een voorstel voor een proof-of-principle *in vivo* experiment ingediend, dat als doel heeft om te toetsen of MiMyc krachtig genoeg is om een adjuvant dat veel bijwerkingen geeft ook daadwerkelijk te vervangen.

In 2018 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. [Lees hier de publicatie.](#)


Lees meer op
vac2vac.eu

Openheid en communicatie

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 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.

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.



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.



Bezoek de website van Stichting Informatie Dierproeven.



BPRC Proefdierkundig Jaarverslag 2018



www.bprc.nl