

Impact met onderzoek met apen

BPRC's resultaatverslag
over de periode
2019-2025



Impact met onderzoek met apen

BPRC's resultaatverslag over de periode 2019-2025

Colofon

© BPRC maart 2025

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

Over dit verslag:

In 2018 heeft de minister van OCW het BPRC opdracht gegeven een plan op te stellen om het aantal proeven met apen te verminderen met veertig procent, en de fokkolonie te verkleinen. Het BPRC heeft in antwoord daarop het Ambitieplan 2019-2025 geschreven en gepubliceerd, en uitvoering gegeven aan de opdracht. Dit resultaatverslag blikt terug op de periode 2019-2025.

Een deel van de informatie is eerder gepubliceerd, in het Scientific Annual Report, het Proefdierkundig jaarverslag, en/of de diverse nieuwsberichten op de website www.bprc.nl.

Auteurs:

Dit verslag is geschreven door directie en afdelingshoofden, namens hun afdelingen: Directeur, M. Langelaar, adjunct-directeur en ASD: J. Langermans, Financiën: N. van Rijn, P&O: S. Verdoorn, AIMS: M. Lorenowicz, Virologie: W. Bogers, Parasitologie en TBC: C. Kocken, Comparatieve genetica en verfijning: J. Bruijnesteijn Neurobiologie en veroudering: J. Middeldorp.

Vormgeving en layout:

F. van Hassel

Coverfoto:

F. van Hassel & Shutterstock

Contact:

Postadres: Postbus 3306, 2280 GH Rijswijk

Bezoekadres: Lange Kleiweg 161, 2288 GJ Rijswijk

Telefoon +31 15 284 25 00

Email: info@bprc.nl

www.bprc.nl

Voorwoord

Met trots presenteer ik u het verslag van de resultaten die het BPRC bereikt heeft in de periode 2019-2025. Een periode waarin een pandemie uitbrak. Een periode waarin we kunnen stellen dat we met onze apen een heleboel mensenlevens hebben kunnen redden.

Resultaten worden bereikt door mensen, en in ons geval: ook door dieren. We hebben de resultaten kunnen bereiken door hard te werken, samen te werken en doordat we al vele jaren hebben geïnvesteerd in de opbouw van kennis en kunde. Het palet aan werkzaamheden bij het BPRC is enorm, het gaat van het verzorgen van de apen tot het kweken van muggen, van het onderzoek in het lab tot het begeleiden van stagiairs, en van het schrijven van wetenschappelijke artikelen tot het rondleiden van journalisten op het terrein.

We hebben dierproeven gedaan om het coronavaccin zo snel mogelijk ter beschikking te kunnen stellen, we hebben de wetenschap vooruit geholpen op het gebied van hersenaandoeningen, malaria, tuberculose en meer, we hebben laboratoriumtechnieken ontwikkeld waardoor we minder dieren hoeven te gebruiken, we hebben verder geïnvesteerd in het welzijn van onze apen. We hebben over dit alles gepubliceerd in wetenschappelijk tijdschriften, geschreven in de lekenpers, presentaties gehouden en verteld aan bezoekers. Mocht u het gemist hebben dan kunt u er in dit resultaatverslag alles over lezen.

Ondanks alle technische vooruitgang worden mensen nog steeds ziek en sterven aan hun ziektes. Er is nog veel werk te verzetten, veel onderzoek te doen. Onze missie: 'onderzoek verrichten ter voorkoming of genezing van levensbedreigende ziektes en infectieziekten in de mens' blijft ons onverminderd motiveren en inspireren.

U kunt rekenen op onze inzet voor een gezondere wereld.

Merel F.M. Langelaar
Directeur



Inhoudsopgave

Inleiding	7
Infectieziektes.	10
<i>Voorbeeld: malaria</i>	10
<i>Voorbeeld: tuberculose</i>	11
Corona uitgelicht	12
<i>Lessons learned van de coronaperiode</i>	14
Hersenen en hersenaandoeningen	15
Innovatie en integratie	17
<i>Geïntegreerde innovatie: AIMS</i>	18
Meer kennis met minder dieren: Apen voor apen	19
<i>Zorgvuldig, zorgzaam en zuinig</i>	19
<i>Wat leerden we van en voor de apen in de afgelopen periode?</i>	19
<i>De biobank</i>	21
Kennisoverdracht	22
<i>Wetenschap</i>	22
<i>Informatie voor het publiek</i>	25
Overige ontwikkelingen rondom BPRC in periode 2019-2025	26
<i>Rapporten</i>	26
Tot slot	28
Bijlage I Dierproeven	30
Bijlage II Samenwerkingen	35
Bijlage III Organogram	36

Inleiding

Het Biomedical Primate Research Centre, BPRC, is een wetenschappelijk instituut dat onderzoek doet naar levensbedreigende ziektes en infectieziektes in de mens. Met de resultaten van ons onderzoek streven we naar een gezondere wereld¹. Een wereld waarin we ernstige ziektes kunnen genezen en liever nog kunnen voorkomen. Waarin we het ernstig leed van chronische zieken kunnen verzachten. Een wereld waarin een opkomende infectieziekte beheersbaar gehouden kan worden zonder de enorme maatschappelijke ontwrichting zoals we die ervaren hebben tijdens de coronapandemie. Een wereld waarin toename in levensverwachting betekent dat er meer jaren in goede gezondheid worden geleefd.

Met een focus op hersenaandoeningen en infectieziektes en als rode draad door het onderzoek de immunologie, werkt het BPRC samen met verschillende onderzoekers en wetenschappelijke instituten binnen en buiten Nederland. Nederland neemt met het BPRC een cruciale strategische rol in naast andere internationale onderzoeksinstituten.

Om het onderzoek te kunnen uitvoeren maakt het BPRC gebruik van rekenmodellen en datascience, van cellijnen en organoïden, van autopsiemateriaal en van dierproeven². Hiermee bouwen we een breed spectrum aan kennis op: We kunnen de genetische basis van een ziekte leren kennen maar ook bijvoorbeeld de effectiviteit van naaldloze vaccinaties onderzoeken. Dierproeven bij het BPRC worden uitgevoerd met apen, in de afgelopen jaren voornamelijk met resusapen, maar ook met Java-apen en met marmosets. Onderzoek met apen vormt vooralsnog het enige bruikbare en valide model voor dergelijk onderzoek naar ernstige ziektes bij de mens. Alleen in de aap, die genetisch, fysiologisch en cognitief zo dicht bij de mens staat, kunnen we onderzoek doen waarmee de resultaten snel bruikbaar zijn voor toepassing in de mens. Zonder apenstudies zou de ontwikkeling van nieuwe vaccins en geneesmiddelen ernstig kunnen stagneren.

-
- 1 Missie BPRC: Het BPRC is een wetenschappelijk instituut dat biomedisch/preklinisch onderzoek verricht ter voorkoming of genezing van levensbedreigende ziektes en infectieziektes in de mens. Dit expertisecentrum beschikt daartoe over gekarakteriseerde kolonies apen en onderzoek modellen waarin de effectiviteit en werkzaamheid van kandidaat-medicijnen en-therapieën kunnen worden bestudeerd, alsmede de daarbij behorende hoogwaardige kennis en infrastructuur. Het BPRC levert bovendien een actieve bijdrage aan het ontwikkelen en toepassen van alternatieven en proefdier vrije technieken, staat voor een transparant beleid en opereert onder de hoogste (inter)nationale standaarden voor dierenwelzijn.
 - 2 Zie bijlage I



Om experimenten met deze dieren te kunnen doen heeft het BPRC eigen fokkolonies, waarin dieren in ieder geval tot hun vierde levensjaar in familieverband bijeen worden gehouden. Aan elke dierproef gaat een zorgvuldig proces van toetsing en vergunningverlening vooraf. Gedurende de proef houden diervverzorgers en dierenartsen samen met de wetenschappers nauwlettend toezicht op het welzijn van de dieren.

Het BPRC heeft in de periode 2019-2025 gewerkt aan een ambitieus strategisch plan³, op instigatie van het ministerie van OCW. Dit plan richt zich op het terugbrengen van het aantal dierproeven met 40%⁴ tot een maximum van 150 per jaar en het verminderen van het totale aantal aanwezige dieren tot ongeveer 1000. Dit alles met behoud van dezelfde impact: een bijdrage leveren aan de gezondheid van de mens en kennis genereren die bijdraagt aan de bestrijding van ernstige en mogelijk levensbedreigende (infectie)ziekten. Daarbij wil het BPRC de apen zo optimaal mogelijk kunnen verzorgen. Een belangrijke randvoorwaarde is dat de vermindering niet mag leiden tot het uitvoeren van commerciële dierproeven in het BPRC, noch tot een intensivering van proeven in andere Nederlandse centra.

³ [www.bprc.nl/sites/default/files/downloads/1-2-2019_BPRC_Ambitieplan_2019-2025\[1\].pdf](http://www.bprc.nl/sites/default/files/downloads/1-2-2019_BPRC_Ambitieplan_2019-2025[1].pdf)

⁴ Het langdurig gemiddelde (gerekend vanaf het jaar 2000) bedroeg ongeveer 200 tot 250 dierproeven per jaar. Het aantal dierproeven is afhankelijk van de vraagstelling vanuit de wetenschap en maatschappij.

In het ambitieplan was het maximale aantal van 150 dierproeven een gegeven om naar toe te werken. In de eerste coronajaren waren er bijna 100 dieren per jaar extra nodig. Gezien de pandemieclausule in het plan was dit geen probleem, men kan zich echter afvragen of een absolute bovengrens van 150 dierproeven geen risico betekent wanneer zich opnieuw een grote gezondheids crisis voor zou doen. Aangezien het totale aantal dieren in de kolonie ook gemaximeerd is op ongeveer 1000 is het onwaarschijnlijk dat er voldoende (extra) dieren uit de eigen fok, van de juiste leeftijd en geslacht, beschikbaar zullen zijn op zo'n moment.

Het BPRC zet zich ten volle in om dierproeven te verfijnen, verminderen en vervangen. Als er meer financiële middelen beschikbaar zouden zijn zou hier nog meer focus op kunnen komen. Tegelijkertijd koestert het BPRC de apenkolonie en de kennis die we kunnen genereren door dierproeven te doen. Het is een unieke expertise die we in huis hebben. Het BPRC is een toonaangevend instituut waarvan de kennis en expertise op internationaal niveau erkend worden.

Dit impactverslag is geschreven om terug te kijken op de afgelopen vijf jaar. In deze periode brak een pandemie uit die het strategisch nationaal belang van een instituut als het BPRC onmiskenbaar aantoonde, maar ook op wereldniveau. Op het moment van schrijven zijn de geopolitieke verhoudingen aan het verschuiven, waarbij de investeringen in de bescherming tegen ernstige ziektes dramatisch lijken terug te lopen, terwijl een nieuwe pandemie onverminderd op de loer ligt. Het BPRC voelt zich hierdoor gesterkt om onverminderd te blijven werken aan datgene waar het BPRC goed in is: onderzoek verrichten ter voorkoming of genezing van levensbedreigende ziektes en infectieziekten in de mens.

Infectieziektes

In de periode 2019-2025 deed het BPRC onderzoek naar ernstige infectieziektes zoals tuberculose, malaria, influenza, westnijlvirusinfectie, Rift Valley fever, knokkelkoorts (dengue), hiv en natuurlijk SARS-CoV-2, het virus dat de coronapandemie veroorzaakte. Het onderzoek richt zich op 'gastheer-pathogeen interacties'; de immuunreactie na infectie op korte en lange termijn, op de immuunreactie en beschermende werking van nieuwe potentiële vaccins en nieuwe toedieningswegen van vaccins evenals de effecten van nieuwe geneesmiddelen. Tegelijkertijd brengen we ook het genoom van de makaken in kaart om dieper inzicht te krijgen in de genetische code van het immuunsysteem. Dit stelt ons in staat om immuunreacties beter te begrijpen, deels te verklaren en mogelijk zelfs te voorspellen. Dergelijke fundamentele kennis heeft directe praktische toepassingen, zoals het gericht selecteren van genetisch getypeerde dieren voor dierproeven, maar ook voor de screening van potentiële vaccinkandidaten.

Ook ontwikkelde het BPRC samen met andere onderzoeksgroepen dierproefvrije methodes om de veiligheid en effectiviteit van het kinkhoestvaccin en het tetanusvaccin te onderzoeken.

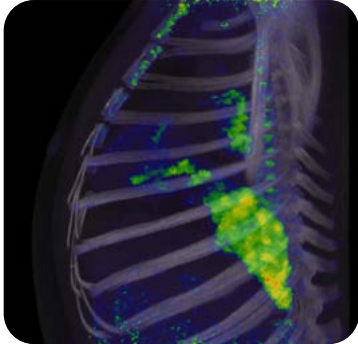
Voorbeeld: malaria



Om immuunreacties in het dier, als model voor de mens, te kunnen onderzoeken, verricht het BPRC gelijktijdig veel onderzoek naar de onderliggende mechanismen en de randvoorwaarden om de uiteindelijke dierexperimenten uit te kunnen voeren. Om bijvoorbeeld een nieuw malariavaccin of geneesmiddel te kunnen onderzoeken moeten we de parasiet die malaria veroorzaakt goed kennen. De malariaparasiet veroorzaakt alleen ziekte wanneer hij in het bloed aanwezig is, maar na overdracht door een malariamug zitten de

parasieten de eerste week in de lever. Sommige malariasoorten kunnen zich 'slappend' in de lever verschuilen om later te ontwaken, wat tot herinfectie van het bloed en dus ziekte leidt. Bij het BPRC is veel tijd geïnvesteerd om methoden te ontwikkelen waarmee we de leverstadiumparasiet in het laboratorium kunnen kweken en onderzoeken. Dankzij deze innovaties kunnen we dergelijke studies nu grotendeels zonder apen uitvoeren.

Voorbeeld: tuberculose



Het tuberculose onderzoek bij het BPRC heeft aangetoond dat mucosale vaccinatie (door inademing van het vaccin) met het standaard TBC-vaccin in apen een veel betere bescherming geeft tegen infectie dan de gebruikelijke toediening in de huid. Deze bevinding opent de weg voor het vinden van zogenaamde ‘correlaten van immuniteit’, de kenmerken die bescherming tegen infectie voorspellen. Dit inzicht draagt niet alleen bij aan de ontwikkeling van effectievere vaccins maar kan ook leiden tot verfijning van dierproeven bij het evalueren van nieuwe vaccins. Als de correlaten gevonden worden na vaccinatie, kan besloten worden de dieren niet te infecteren, omdat al vaststaat dat de dieren beschermd zullen zijn.

Corona uitgelicht

In het ambitieplan 2019-2025 van het BPRC was de volgende alinea opgenomen:

“Pandemie

In het geval van een pandemie, kan een verhoogde vraag naar kwalitatief hoogwaardig onderzoek in apen opportuun worden en zou het BPRC een belangrijke rol kunnen vervullen. Een beperking op het aantal dierproeven zou de ontwikkeling van een noodzakelijk medicijn in de weg kunnen staan. Het BPRC adviseert de Nederlandse overheid om een clause op te nemen, die mogelijk maakt dat de maatschappij bij calamiteiten geen hinder ondervindt van deze maatregel en het BPRC de ruimte krijgt om het noodzakelijke onderzoek uit te voeren.”



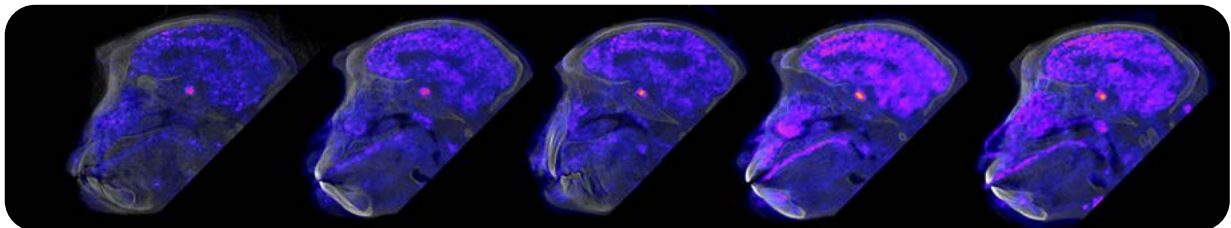
Achteraf bezien is dit een omineuze alinea geweest. Gelukkig was het BPRC voorbereid en heeft direct kunnen inspringen waardoor er een wezenlijke bijdrage is geleverd aan de ontwikkeling van de vaccins waarmee de uitbraak beteugeld kon worden.

Het BPRC kon bogen op de aanwezigheid van goed geschoolde en ervaren wetenschappers en dierversorgers met kennis van zaken, de aanwezigheid van genetisch diverse en gezonde dieren en van vergelijkbare virusinfectiemodellen, en de aanwezigheid van een grote biobank met materialen en data uit zowel eerdere experimenten als uit de routinematige gezondheidsonderzoeken. Daarnaast beschikt het instituut over de juiste faciliteiten en materialen om met een hoog bioveiligheidsniveau (BSL-3) onderzoek te kunnen doen.

Hierdoor stond het BPRC bij de wereldwijde uitbraak van SARS-CoV-2 in begin 2020 meteen in de startblokken. Vanwege de gevoeligheid van makaken voor het virus kon snel een infectiemodel opgezet worden, in samenwerking met het Erasmus MC, om vervolgens vaccins en geneesmiddelen te kunnen testen op hun werkzaamheid. Het andere werk werd tijdelijk opzijgezet en vrijwel alle wetenschappers van het instituut hebben met hun expertise bijgedragen aan het coronawerk. Het BPRC heeft in belangrijke mate bijgedragen aan de ontwikkeling van de allereerste vaccins, maar ook aan de tweede generatie vaccins en antivirale middelen.

Inmiddels is de coronatijd voor de meeste mensen alweer ruimschoots voorbij, maar niet voor de mensen die langdurig last blijven houden van de besmetting: long COVID of post-COVID. Voor sommigen is dit syndroom ernstig invaliderend en over de oorsprong van dit fenomeen is nog weinig bekend waardoor therapie haast onmogelijk is. De combinatie van gespecialiseerde kennis op het gebied van hersenen, infectieziektes, beeldvorming en pathologie maken dat het BPRC hier een waardevolle bijdrage kan leveren aan de kennisopbouw rond de (immunologische) principes die aan het postcovidsyndroom ten grondslag liggen. Het BPRC is een van de samenwerkingspartners van het post-COVID-netwerk Nederland.

De eerste onderzoeken hebben laten zien dat bij geïnfecteerde dieren 5-6 weken na infectie op PET-CT beelden een milde tot matige aantasting van de longen aantoonbaar is, ook al vertonen de dieren vrijwel geen klinische verschijnselen van ziekte. Wel blijkt het virus ook schade aan de hersenen te hebben toegebracht: ontstekingsreacties en ophoping van eiwitten die gerelateerd zijn aan neurologische aandoeningen. De effecten van een jaar na infectie worden nu onderzocht. Het infectiemodel in apen biedt de mogelijkheid om in ieder geval op relatief korte termijn diepgaand inzicht te krijgen in de lange termijngevolgen van de virusinfectie op de hersenen en andere organen.



PET-CT scans waarop activatie van het immuunsysteem in het brein zichtbaar is.

Lessons learned van de coronaperiode

Het BPRC stond in de frontlinie om de coronapandemie het hoofd te bieden. In algemene zin is het gemakkelijk om diverse wetenschappelijke artikelen te vinden die zeer positief zijn over het onderzoek met non-humane primaten, in de bestrijding van SARS-CoV-2, en eventuele andere ernstige infectieziektes met pandemisch potentieel. Het is niet te kwantificeren, maar we kunnen ongetwijfeld stellen dat de studies in non-humane primaten, wereldwijd, een zeer belangrijke bijdrage hebben geleverd om snel vaccins te ontwikkelen met voldoende werkzaamheid voor de mens, waardoor vele mensenlevens gespaard zijn gebleven.



Het behoeft geen betoog dat werken in de frontlinie ook een aantal serieuze uitdagingen met zich meebrengt. Zowel voor de mensen als voor de dieren was het een zware tijd.

De plotseling sterk verhoogde vraag naar makaken betekende een forse aanslag op de zorgvuldig gefokte kolonie. Door de hoge tijdsdruk was het niet altijd mogelijk om de geselecteerde dieren optimaal te trainen voorafgaand aan de dierproeven, en sommige dieren die eigenlijk niet voor experimenten waren bedoeld moesten uiteindelijk toch worden ingezet. Dit leidde tot stress en verdriet bij alle medewerkers.

Door het intensieve, en nog immer doorgaande onderzoek naar corona en soortgelijke ernstige infectieziektes, is de wereldwijde vraag naar resusmakaken enorm gestegen. In een kolonie zoals bij het BPRC, waar alleen dieren uit eigen fok leven en in familieverband bijeen worden gehouden, duurt het een tijd voor zo'n kolonie weer op peil is. Het BPRC heeft een zorgvuldig fokbeleid en streeft ernaar om de dieren zo min mogelijk stress te laten ervaren, terwijl de experimenten optimaal uitgevoerd kunnen worden. Dit beleid is van groot belang en willen we niet opnieuw onder druk zetten.

Voor het BPRC zal dat betekenen dat er misschien in de toekomst, mocht zich een soortgelijke situatie voordoen waarbij relatief veel dieren snel nodig zijn, met de huidige koloniegrootte minder onderzoek met makaken gedaan kan worden. Dit zal scherpe keuzes en zorgvuldige afweging van prioriteiten vereisen.

Hersenen en hersenaandoeningen

Volgens de Hersenstichting Nederland zijn er in Nederland ruim vier miljoen mensen met een hersenaandoening. Er zijn meer dan 100 hersenziektes – en aandoeningen bekend. De hersenen is een deel van het menselijke lichaam waaraan nog heel veel te onderzoeken is zodat veel menselijk leed voorkomen kan worden, alsmede maatschappelijke kosten. Een deel van deze aandoeningen betreft degeneratieve aandoeningen van de hersenen. Bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer (dementie), die gekenmerkt wordt door eiwitophopingen in en om de hersencellen. De grootste en belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van de ziekte is leeftijd. Met een populatie mensen die steeds ouder wordt zal vanzelfsprekend ook deze ernstig invaliderende en uiteindelijk dodelijke ziekte steeds meer voorkomen. Ook andere ernstige hersenaandoeningen zoals Multipole Sclerose en de ziekte van Parkinson zijn het gevolg van degeneratie van het hersenweefsel. Bovendien lijkt een doorgemaakte SARS-CoV-2 infectie het risico op het ontwikkelen van ziektes zoals Alzheimer en Parkinson te verhogen. Het BPRC is goed gepositioneerd om onderzoek te doen naar de mechanismen achter deze degeneratie van het hersenweefsel, met als uiteindelijke doel om geneesmiddelen te ontwikkelen die het proces kunnen stoppen, genezen of zelfs voorkomen.



Brein van een resusaap.



In het onderzoek naar hersenen en hersenaandoeningen komen diverse expertises binnen het BPRC bij elkaar. We hebben een methode ontwikkeld waarmee we immuuncellen van de hersenen (microglia) goed kunnen kweken in het laboratorium. Wanneer microglia niet goed functioneren, kunnen

ze schade toebrengen aan het brein. Zo spelen ontregelde microglia een belangrijke rol in diverse neurodegeneratieve ziektes. Met de gekweekte cellen kunnen we bijvoorbeeld de invloed van stress en infecties op de hersenen meten, maar ook de invloed van diverse boodschappereiwitten. De genexpressie in de gekweekte cellen kunnen we vergelijken met die in hersenweefsel, waardoor we een betrouwbare maat hebben voor de vergelijkbaarheid tussen beide. Dit helpt ons te bepalen in welke mate we experimenten, zoals het testen van nieuwe geneesmiddelkandidaten, in gekweekte cellen kunnen uitvoeren.



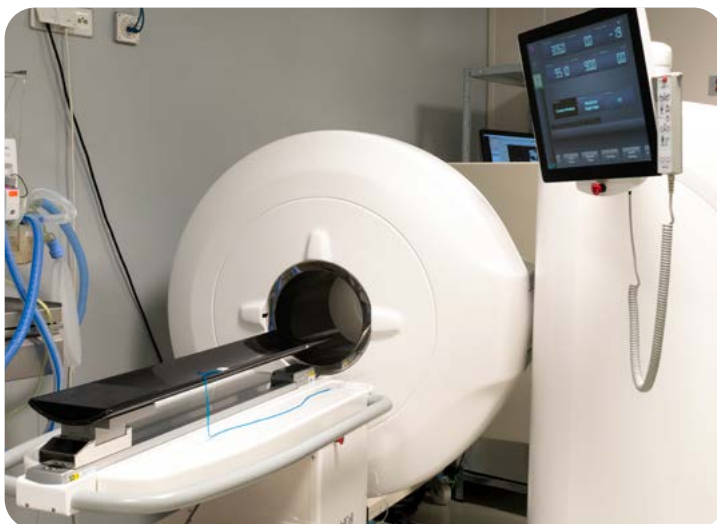
Daarnaast kunnen we hersenweefsels nu op micro- en macroniveau bestuderen met diverse kleuringstechnieken en DNA-analysemethoden. Bovendien kunnen we met beeldvormende technieken, zoals PET-scans, de hersenen van levende apen onderzoeken en volgen in de tijd. Door op dezelfde tijdstippen bijvoorbeeld ook bloedmonsters en hersenvloeistof te analyseren kunnen we nog meer kennis vergaren over de processen tijdens het leven.

Door de diverse invalshoeken te combineren, kunnen we materiaal van apen en mensen, kweekmateriaal, *ex vivo* weefsel en data uit zowel dieren als dierexperimenten met elkaar vergelijken. Op die manier vergaren we maximale kennis, die extrapoleerbaar is naar de mens, met als doel om in de toekomst het aantal dierexperimenten verder te verminderen.

Innovatie en integratie

Het BPRC doet biomedisch onderzoek: onderzoek naar de oorzaken van, en de oplossingen voor, ernstige ziektes bij de mens. In de biomedische onderzoekswereld bestaat een groot deel van het werk uit het ontwikkelen van methoden, technieken en modellen die de werkelijkheid zo goed mogelijk kunnen nabootsen. Dergelijke modellen maken onderzoek efficiënter en beter reproduceerbaar. De ontwikkeling van medicijnen en vaccins doorloopt vaak een lange weg van de eerste experimenten in een laboratorium tot het uiteindelijke gebruik in de mens. Vaak wordt het middel eerst in een dier onderzocht, voordat het veilig en effectief in de mens gebruikt kan en mag worden. Apen zijn hiervoor een essentieel model vanwege hun grote genetische en fysiologische gelijkenis met de mens, al blijven ze, net als elk ander model, een benadering van de werkelijkheid in de mens.

Het BPRC investeert, net als vele biomedische onderzoekers in de wereld, in het ontwikkelen en verfijnen van modellen. Al sinds de jaren 60 van de vorige eeuw worden geïmmortaliseerde, continu delende, cellijnen gebruikt als zeer sterk vereenvoudigd model voor biologische processen. De laatste jaren zijn er wereldwijd en zeker ook bij het BPRC vele nieuwe methoden en modellen ontwikkeld die de werkelijkheid zo goed mogelijk nabootsen. Zo kunnen we tegenwoordig organoïden kweken uit pluripotente stamcellen, waardoor we biologische processen beter kunnen bestuderen dan met geïmmortaliseerde cellijnen. De zogenaamde *-omics-technieken* (genomics; de genetische opmaak van een organisme, proteomics: het geheel aan eiwitten dat in een cel tot expressie wordt gebracht) of bijvoorbeeld *whole genome sequencing* stellen ons in staat om steeds complexere analyses uit te voeren waarmee we biologische reacties kunnen doorgronden en soms zelfs voorspellen.



De afgelopen vijf jaar hebben we het systeem om microglia te kweken enorm kunnen verbeteren, waardoor de gekweekte cellen veel meer lijken op de cellen die in de hersenen zitten. Ook de meetapparatuur is steeds geavanceerder geworden. Het BPRC beschikt over *state of the art* apparaten, zoals een PET-scan om biologische processen in levende dieren te kunnen meten



met minimaal invasieve methoden. Daarnaast beschikken we over de nieuwste apparatuur waarmee we tot op 'single cell'-niveau cellen kunnen manipuleren, kleuren en hun reacties kunnen meten.

Het werken aan modellen in het laboratorium dient ter voorbereiding op, en vermindering en verfijning van, experimenten in de apen. Uiteindelijk hopen we hiervan zoveel te leren dat de apen als model niet meer nodig zijn. Dit is echter een kwestie van een lange adem en vooralsnog toekomstmuziek.



BPRC's celweeklab.

Geïntegreerde innovatie: AIMS

Binnen het BPRC zijn de innovaties een geïntegreerd onderdeel van het dagelijkse werk. We hebben daarom het dwarsverband 'Advanced in-vitro model systems' (AIMS) opgezet, dat als aanjager en facilitator fungeert voor deze innovatieve onderzoeksmethoden. In nauwe samenwerking met de andere onderzoeksafdelingen stimuleert AIMS de ontwikkeling en implementatie van innovatieve *in vitro* technieken binnen het gehele instituut.

Meer kennis met minder dieren: Apen voor apen

Zorgvuldig, zorgzaam en zuinig

Het BPRC gaat uitermate zorgvuldig met haar apen om. Dat betekent: optimale verzorging, veterinaire zorg, jaarlijkse gezondheidschecks, en een doordacht fokbeleid. De dieren worden gehuisvest in families en hebben de mogelijkheid om naar eigen wens binnen of buiten te verblijven, behalve tijdens deelname in experiment. Zelfs dan hebben ze nog altijd toegang tot natuurlijk licht om in een natuurlijk bioritme te blijven. Daarnaast krijgen zij een uitgekiend dieet met veel verse groente en fruit en veel speelmateriaal in de huisvesting. Dieren zijn minimaal in hun vierde levensjaar voordat ze eventueel aan een experiment meedoen, en worden zoveel mogelijk getraind voordat ze aan een experiment meedoen om stress te verminderen. Ook tijdens experimenten zijn ze met minimaal twee dieren samen.

Zorgvuldigheid betekent ook dat we observatiestudies uitvoeren om hun gedrag en gesteldheid beter te begrijpen, zodat we verdere verbeteringen van bijvoorbeeld de huisvesting kunnen doorvoeren.

En het betekent ook dat we alle informatie en materialen die beschikbaar komen gebruiken en beschikbaar stellen voor de verbetering van de gezondheidstoestand en het welzijn van de dieren, zowel in de fokkolonie als gedurende dierproeven, en zowel bij het BPRC als bij andere instellingen waar apen worden gehouden.

Hoe meer informatie we vergaren van de dieren, hoe beter we kunnen inspelen op hun behoeftes. Door de normale fysiologische waarden beter in kaart te brengen, kunnen we eventuele therapieën gericht toepassen en de omstandigheden tijdens experimenten verder optimaliseren. Maar ook kunnen we met de verzamelde gegevens en biologisch materiaal verder onderzoek uitvoeren, waardoor we dierproeven kunnen verminderen of zelfs voorkomen. Zo kunnen soms eerder verzamelde gegevens van controledieren opnieuw worden gebruikt, of kan het onderzoek grotendeels in het lab worden voortgezet.

Wat leerden we van en voor de apen in de afgelopen periode?

Voeding en huisvesting

In iedere fokgroep leeft één volwassen fokman. Deze fokman wisselt iedere vier tot vijf jaar van groep om inteelt te voorkomen. Dit sluit aan bij het natuurlijke gedrag van wilde populaties, waar volwassen mannen eveneens iedere paar jaar van groep veranderen. Introductie van een nieuwe fokman bij een groep is een zorgvuldig proces; gedragsobservaties helpen om dat proces voortdurend te verbeteren.



Meer kennis uit minder dieren: de illustratie toont de informatie die we op verschillende momenten halen uit onze dieren.

Wanneer dieren vanuit de familie-groepshuisvesting naar huisvesting in duo's gaan ontstaat enige stress, alhoewel het ene dier veel minder last heeft van de verandering dan het andere. We hebben dit verder onderzocht en het bleek dat stress duidelijk lager is wanneer de koppels samengesteld zijn uit dieren die een familieband met elkaar hebben. Hiermee houden we in het vervolg rekening bij het overplaatsen van dieren.

De apen krijgen speciaal samengestelde brokken en daarnaast verse groente en fruit. Sommige apen werden echter te dik. Obesitas bij apen heeft soortgelijke nadelige gevolgen als bij mensen: verminderde activiteit en verminderd natuurlijk gedrag; beide indicatief voor

verminderd welzijn, en slechtere gezondheid door verhoogde kans op diabetes en hart- en vaatziekten. We hebben onderzocht hoe we overgewicht tegen kunnen gaan en op basis van deze studies een geschikter dieet voor de apen bepaald.

Geboortebeperking

We willen controle houden over het aantal geboortes in de kolonie, terwijl we tegelijkertijd zo natuurlijk mogelijke groepen met vrouwen en mannen behouden. Daarom onderzochten we de werkzaamheid van Implanon in apen. Dit hormoonafgeevende staafje onder de huid, dat ook bij mensen wordt gebruikt, bleek geen bijwerkingen te veroorzaken en zorgde voor een geboortebeperking van zeker drie tot wel vijf jaar. Bovendien konden de vrouwen weer zwanger worden na verwijdering van het staafje

Gezondheid en ziekte: verzamelen van data en biomaterialen

Tijdens experimenten of het jaarlijkse gezondheidsonderzoek moeten de dieren onder narcose gebracht worden. Tijdens de narcose kunnen we diverse zaken onderzoeken zonder belasting voor het dier. Zo kunnen we bijvoorbeeld haarmonsters verzamelen voor DNA-onderzoek en voor het meten van cortisolspiegels, en een kleine hoeveelheid bloed afnemen voor zowel gezondheidscontroles als lopende experimenten in het laboratorium.

Apen in de fokkolonie worden af en toe ziek of raken gewond. Sporadisch ontwikkelen dieren metabole ziektes en sommige dieren blijken slecht tegen lactose te kunnen. Worminfecties kunnen problemen geven, bijwonden kunnen ernstig ontstoken raken. We behandelen de dieren met deze aandoeningen of klachten indien nodig. Daarnaast publiceren we de kennis die we opdoen over het klinisch onderzoek, de diagnose en de optimale behandeling, maar ook over zaken als fysiologische parameters en anatomie.

Apen die overlijden worden altijd onderzocht door een veterinaire patholoog en er worden zoveel mogelijk biologische materialen bewaard voor direct of toekomstig onderzoek. Gezonde weefsels van overleden dieren worden bijvoorbeeld gebruikt voor het maken van organoïden in het laboratorium. Daarmee kunnen we diverse experimenten doen en zo het aantal dierproeven verder verminderen. Daarnaast kunnen we door bijvoorbeeld hersenweefsel van oudere apen te onderzoeken meer inzicht krijgen in de effecten van veroudering op de hersenen.

De biobank

Het biologische materiaal (organen, weefsels, cellen, bloed, serum, hersenvloeistof, hersenweefsel, enzovoort) wordt systematisch verzameld en opgeslagen, vergezeld van alle data die verkregen zijn tijdens het leven van het dier. Zo is in de loop der jaren een zeer rijke biobank ontstaan. Onderzoekers wereldwijd maken hiervan gebruik. (www.bprc.nl/nl/bio-bank).

Kennisoverdracht

Wetenschap

Publicaties



Het BPRC tracht de opgedane kennis op zo breed mogelijke schaal beschikbaar te maken.

In de eerste plaats via wetenschappelijke publicaties, maar ook via presentaties op congressen en door boeken en boekhoofdstukken (mee) te publiceren. Het BPRC publiceert jaarlijks een *Scientific Annual Report* op haar website en een overzicht van de publicaties. Hiermee brengt het BPRC de wetenschappelijke kennis vooruit, zowel op het gebied van de bestudeerde ziektes en de onderliggende pathofysiologische

mechanismen als op de ontwikkeling van behandelmethoden. Daarnaast wordt kennis gedeeld op het gebied van het welzijn en de gezondheid van non-humane primaten in algemene zin. Het BPRC draagt ook bij aan innovaties van onderzoeksmethoden, van imaging- en DNA-sequencing technieken tot verfijning en vervanging van de proefdiermodellen, zoals organoïden en datascience-toepassingen.

Het BPRC doet vele studies in samenwerkingsverband met andere onderzoeksgroepen, zowel nationaal als internationaal. Soms is dat pre-competitief onderzoek, wat geen commercieel contractonderzoek is, maar een samenwerkingsverband met farmaceutische partners en/of andere onderzoeksinstituten. In deze projecten levert het BPRC zelf een actieve wetenschappelijke bijdrage aan de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen. Het BPRC tracht altijd over de onderzoeksresultaten te publiceren, ook als het samenwerking met de farmaceutische partners betreft, en ook als de resultaten van de studie teleur zouden stellen. Deze openheid van zaken draagt eraan bij dat onderzoek niet onnodig herhaald zal worden.

In de periode 2019-2025 publiceerde het BPRC (veelal in samenwerking met anderen) in totaal 260 artikelen:

Jaar	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Aantal publicaties	30	37	61	50	39	43
Gemiddelde Impact factor	4,7	7,1	5,7	9,3	10	7,5

Vanzelfsprekend worden voor publicaties op basis van dierproeven de ARRIVE (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) guidelines zo goed mogelijk gevolgd.

In het eigen digitale diermanagementsysteem kan iedere wetenschapper bij het BPRC

daarnaast een uitgebreide historie van ieder individueel dier opvragen, mocht dat voor het eigen onderzoek of voor collega-onderzoekers relevant zijn (bijvoorbeeld bij aanvragen van de biobank).

Daarnaast draagt het BPRC kennis over via (delen van) de opleiding van dierverzorgers, analisten, BSc en MSc studenten van biomedische, veterinaire en bio-informatica-opleidingen en PhD-studenten. In de periode 2019-2025 verdedigden 7 promovendi van het BPRC met succes hun proefschrift⁵.

Aantal dierproeven

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Grootte kolonie op 31 dec	1277	1055	985	944	968	933
Aantal dierproeven	154	200	211	180	144	133
Euthanasie tijdens/in kader van proef	117	166	105	72	24	95

De definitie van een dierproef luidt: *Een dierproef is volgens de Wet op de dierproeven: Elk gebruik van een dier voor experimentele, onderwijskundige of andere doeleinden waarvan het resultaat bekend of onbekend is, dat bij het dier ongerief veroorzaakt.* Ieder dier dat ingezet wordt telt dus als een dierproef. Dit betekent dat wanneer eenzelfde dier voor twee verschillende studies (experimenten) wordt gebruikt, dit geldt als twee dierproeven. Het betekent ook dat het woord ‘studie’ niet dezelfde betekenis heeft als het woord ‘proef’. Bijvoorbeeld: een studie met vijf dieren betekent vijf dierproeven.

Het aantal dierproeven schommelt enigszins over de afgelopen jaren, en is gestaag gedaald vanwege de politieke wens om het aantal dierproeven te maximaliseren op 150. Het aantal dierproeven in 2024 is zelfs ruimschoots onder de 150, maar dat komt in hoge mate doordat een groot experiment is uitgesteld naar het volgende kalenderjaar. In de coronajaren lag het aantal dierproeven duidelijk hoger, de dierproeven specifiek ten behoeve van corona bedroegen in die jaren:

2020: 93

2021: 98

2022: 50

2023: 22

2024: 28

⁵ Karin Dijkman – 9 nov 2020, Annemarie Voorberg van der Wel – 2 juli 2020, Astrid Rox – 11 nov 2020, Jesse Bruijnesteijn – 3 nov 2021, Raissa Timmerman – 23 jan 2024, Dian Zijlmans – 21 juni 2024, Kinga Csanyi – 18 sept 2024



Funding

Het BPRC ontvangt een subsidie van het ministerie van OCW, en daarnaast moeten de wetenschappers op zoek naar aanvullende financiering om hun onderzoek uit te kunnen voeren. Dit verschilt niet wezenlijk van de werkwijze bij andere onderzoeksinstituten of universiteiten, maar stelt het BPRC wel voor een aantal forse extra uitdagingen:

- Het BPRC maakt ruimschoots kosten voor de verzorging en het welzijn van de dieren en voor de verfijning en vervanging van dierproeven. Dergelijke onkosten kunnen niet aan derden doorberekend worden.
- Hetzelfde geldt voor de ontwikkeling van alternatieven.
- Het BPRC kan vooralsnog geen aanspraak maken op fondsen via NWO en slechts als deelnemende partner, niet als primaire indiener, van ZonMW.
- Het BPRC doet geen commercieel onderzoek.

In de periode 2019-2025 hebben BPRC-onderzoekers een aantal prestigieuze subsidies verkregen. Onder andere kreeg het virologisch onderzoek subsidie van de European Research Council (ERC) en van de Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), het malariaonderzoek zag een als excellent gehonoreerde subsidie-aanvraag bij de ERC verzilverd worden (ERC Synergy grant), het immunogenetisch onderzoek kreeg bijdrages vanuit het National Institute of Health in de VS, en wetenschappers van de verschillende afdelingen inclusief het dwarsverband AIMS wisten hun weg te vinden in verschillende ZonMW-calls (open call, topgrant).

De afhankelijkheid van externe subsidies maakt kwetsbaar. De vraag doet zich voor of een onderzoeksinstituut van nationaal strategisch belang niet robuuster gefinancierd moet worden, zodat Nederland steviger staat in internationaal opzicht. Bij een minimale bezetting van de apenkolonie blijven vele overhead kosten hetzelfde als bij een grotere bezetting. Daarnaast wil ons onderzoeksinstituut graag bijdragen aan alternatieve dierproeven en een duurzame bedrijfsvoering, inclusief de energietransitie. Echter met het huidige financieringsstelsel moet dat nog steeds met hetzelfde aantal medewerkers gebeuren. De inzet en motivatie van onze medewerkers is groot maar kent haar grenzen bij deze ontwikkelingen. Wij vrezen dat het daardoor moeilijker zal worden om goede onderzoekers aan het instituut verbonden te houden.

Informatie voor het publiek

Het BPRC streeft volledige openheid na, niet alleen door de resultaten van onderzoek te publiceren, maar ook door het algemeen publiek de gelegenheid te bieden een ‘kijkje in de keuken’ te laten nemen. Op de website staan een financieel jaarverslag, een proefdierjaarverslag, een wetenschappelijk jaarverslag en diverse filmpjes die inzicht geven in de werkzaamheden en de werkwijze van het BPRC. Het lag dan ook geheel in de lijn der verwachtingen dat het BPRC in 2021 bij de koplopers hoorde om de Transparantieovereenkomst⁶ te tekenen die op instigatie van European Animal Research Association (EARA) opgesteld is.

Op aanvraag kunnen groepen geïnteresseerden rondgeleid worden bij het BPRC. Jaarlijks ontvangt het BPRC ongeveer 800 personen.



Ook de media (krant, televisie) bezoeken het BPRC. In 2021 verscheen een indrukwekkend artikel in de Volkskrant over het onderzoek naar Covid-19. Voor het maken van de reportage doorstonden Maartje Bakker en fotograaf Henk Wildschut alle vereiste trainingen over werken onder BSL3-veiligheidscondities, ioniserende straling en alle bijbehorende ongemakken. Zo konden zij alle facetten van de Covid-19 vaccinstudie in de makaken Chips en Dip gedurende een half jaar van het begin tot het einde van heel dichtbij volgen.

Maartje Bakker ontving hiervoor de zilveren award van de American Association for the Advancement of Science (AAAS), die wordt toegekend voor: *distinguished science reporting for a general audience*⁷.

⁶ <https://www.stichtinginformatiedierproeven.nl/transparantieovereenkomst-dierproeven/>

⁷ <https://sjawards.aaas.org/news/2021-aaas-kavli-science-journalism-award-winners-named>

Overige ontwikkelingen rondom BPRC in periode 2019-2025

Rapporten

In de periode dat het BPRC werkte aan de uitvoering van het ambitieplan waren er ook andere ontwikkelingen die van invloed zijn of kunnen zijn op het door het BPRC uitgevoerde beleid:

Verkenning bundeling proeven met apen

Begin 2019 verscheen het rapport 'Verkenning bundeling proeven met apen', uitgevoerd in opdracht van het ministerie van OCW. Dit rapport onderzocht of het samengaan van het onderzoek met apen van het BPRC, het Erasmus MC en het Nederlands Herseninstituut (NIN) op een gezamenlijke locatie profijtelijk en wenselijk zou zijn. Men concludeerde dat dit niet het geval is.

Met de uitbraak van de coronapandemie en de bundeling van krachten met het Erasmus MC is ruimschoots voldaan aan een belangrijke aanbeveling in het rapport om de samenwerking tussen de instituten te intensiveren. Het ligt in de lijn der verwachtingen dat die samenwerking op het gebied van de pandemische paraatheid intensief zal blijven. Ook met het NIN is de samenwerking geïntensiveerd, de afdeling binnen het BPRC waar hersenonderzoek wordt verricht is groter geworden en de samenwerking tussen de wetenschappers van beide instituten intensiever. Veterinaire zorg voor de apen aanwezig bij het NIN wordt door de dierenartsen van het BPRC verleend.

Rapport commissie Bijker

Tijdens de uitvoering van het ambitieplan waarin 40% reductie van dierproeven bereikt moest worden, verzocht de minister van OCW eind 2023 ook om een nieuw advies, met de volgende vraagstelling⁸: "De hoofdvraag van het onderzoek luidt als volgt: wat zijn de mogelijkheden voor het verder verlagen van het aantal proeven op niet-humane primaten, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziektes en uitbraken van infectieziektes die de volksgezondheid bedreigen. Hierbij vraag ik in te gaan op welk type onderzoek met niet-humane primaten nodig blijft ten behoeve van de bestrijding van levensbedreigende ziektes en uitbraken van infectieziektes die de volksgezondheid bedreigen en onder welke omstandigheden dit in de toekomst verder kan worden afgebouwd.

8 nr. 255 Brief van de minister van Onderwijs, Cultuur en wetenschap, Den Haag, 6 juli 2023

Ook vraag ik in te gaan of en hoe de rest van het onderzoek met niet-humane primaten zo snel mogelijk naar nul kan worden afgebouwd. Ik vraag nadrukkelijk niet om een beleidsadvies, maar om een onderzoek naar wat kan en niet kan.”

De minister stelde een commissie in om deze vraag te beantwoorden, het rapport van de commissie Bijker wordt begin 2025 verwacht.

Tot slot



De missie van het BPRC is om bij te dragen aan de gezondheid en levensverwachting van mensen door het doen van wetenschappelijk onderzoek. Met de resultaten van dit onderzoek kunnen we ziekteprocessen beter begrijpen en kunnen we middelen ontwikkelen om ernstige ziekteprocessen te stoppen, ziekte te genezen en te voorkomen. Daarbij hanteert het BPRC strenge zelfopgelegde eisen: het onderzoek moet wetenschappelijk van hoge kwaliteit zijn en de verzorging van de dieren moet optimaal zijn, liefst boven de bestaande eisen. En dat is het ook. Daarnaast doet het BPRC ‘compassionate research’, onderzoek naar ernstige, potentieel levensbedreigende, ziektes van de mens. Voor minder dan dat worden de apen niet ingezet.

Door een reductie van 40% op het aantal dierproeven te realiseren in de afgelopen jaren heeft het BPRC ruimschoots bijgedragen aan de vermindering van het aantal dierproeven. Ook heeft het BPRC ‘binnenshuis’ de verschuiving naar proefdiervrije technieken verder geïntensiveerd en geoptimaliseerd, zoals beschreven in de voorgaande hoofdstukken. Het BPRC gaat daar mee verder, liefst in samenwerking met andere partijen die zich hierop toeleggen. Tegelijkertijd is het BPRC een van de weinige plekken in Europa waar hoogwaardig onderzoek gedaan kan worden naar ernstige ziektes van de mens in een dier met de meeste gelijkenissen in genetica, fysiologie, immunologie en cognitie als de mens: de aap. De expertise en kennis die in de loop van decennia bij het BPRC zijn opgebouwd zijn in dat opzicht van onschatbare waarde. Om zinvol te investeren in toepasbare kennis die de mens kan behoeden voor ernstige ziektes kunnen we het ons niet permitteren om die kennis en expertise te laten versloffen. Ook wil het BPRC niet dat de ontwikkeling van proefdiervrije methoden ten koste gaat van investeringen in het welzijn van de apen.

Dit impactverslag gaat over de periode 2019-2025, waarin het instituut stap voor stap werkte aan het uitvoeren van het ambitieplan, met als doel de kolonie apen terug te brengen tot ongeveer duizend en het aantal dierproeven per jaar op maximaal 150. Dat is gelukt, alhoewel het in de jaren 2020-2022 nog fors hoger was. Niemand had in 2019 kunnen bevroeden dat het BPRC midden in de storm van de coronapandemie kon laten zien hoe cruciaal het onderzoek met apen zou zijn om met snel uitgevoerd vaccinonderzoek daadwerkelijk mensenlevens te redden.

Bijlages



Bijlage I Dierproeven

14 studies met 154 apen in 2019

<i>Titel van de studie</i>	<i>Aantal apen</i>	<i>Mate van ongerief</i>	<i>CCD vergunning</i>
Efficacy of anti Dengue compound against Dengue infection (POC study)	14 resusapen	14 matig	AVD2884
Pre-clinische evaluatie van IL-2/mAbCD25 complex als therapeutica in macaques	15 resusapen	15 matig	AVD7924
Opzetten van een aerosol H1N1 influenza infectie model in Java-apen	12 Java-apen	12 matig	AVD704
Opzetten van een aerosol H5N1 influenza infectie model in Java-apen	12 Java-apen	11 matig, 1 ernstig	AVD704
Zika subunit vaccine efficacy study in rhesus macaques	18 resusapen	18 matig	AVD496
Malaria-infectie van resusapen	11 resusapen	11 licht	AVD2664
Malaria-infectie van resusapen	3 resusapen	3 licht	AVD2664
Malaria-infectie van resusapen	5 resusapen	5 licht	AVD2664
Malaria-infectie van resusapen	3 resusapen	3 licht	AVD2664
TB32: TB Therapeutic Interventions Against Reactivation of Disease	24 resusapen	23 matig, 1 ernstig	AVD2645
Blood and liver Infection with several malaria species/strains	1 resusaap	1 licht	AVD5886
Identification, isolation and enrichment of peptides that can pass the blood-brain barrier and be used for the development of new brain cancer therapies	6 Java-apen	6 termi- naal	AVD5885
Combinatorial biomarkers of malaria susceptibility and severity: a systems approach (ComBioMalSuSe)	8 resusapen, 8 Java-apen	15 matig, 1 ernstig (resusaap)	AVD6346
Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor <i>in vitro</i> onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziektes	14 resusapen	14 licht	AVD8384

16 studies met 200 apen in 2020

<i>Titel van de studie</i>	<i>Aantal apen</i>	<i>Mate van ongerief</i>	<i>CCD vergunning</i>
Onderzoek naar de werkzaamheid van vaccins en antivirale middelen tegen nieuwe coronavirussen	77 resusapen, 16 Java-apen	92 matig, 1 ernstig	AVD9404
Efficacy of anti Dengue compound against Dengue infection (POC study)	14 resusapen	14 matig	AVD2884
Onderzoek naar de werkzaamheid van Rift Valley Fever virus in penseelapen	25 penseel- apen	25 matig	AVD4224
Zika subunit vaccine efficacy study in rhesus macaques	16 resusapen	16 matig	AVD496
De ontwikkeling van geneesmiddelen tegen malaria inclusief slapende lever stadia	13 resusapen	13 licht	AVD2664
Herhaalde BCG vaccinatie via alternatieve toedieningsroute voor een betere bescherming tegen tuberculose.	32 resusapen	32 matig	AVD2645
Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie	3 resusapen	3 licht	AVD9247
Identification, isolation and enrichment of peptides that can pass the blood-brain barrier and be used for the development of new brain cancer therapies	4 Java-apen	4 licht	AVD5885

18 studies met 211 apen in 2021

<i>Titel van de studie</i>	<i>Aantal apen</i>	<i>Mate van ongerief</i>	<i>AVD nummer</i>	<i>CCD nummer</i>
Define optimal injection strategy of an antisense oligonucleotide (ASO) for Angelman Syndrome	9 Java-apen	6 matig / 3 ernstig	202011789	029
Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD) of a biological active compound in macaques	4 Java-apen	4 matig	202114486	030
Evaluatie van nieuwe therapieën voor de ziekte van Parkinson	2 penseel-apen	2 licht	20172687	008
Onderzoek naar de beschermende werking van nieuwe HIV vaccins	18 resus-apen	18 matig	20171544	006
<i>Plasmodium cynomolgi</i> in resusapen als model voor <i>P. vivax</i> malaria in mensen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen slapende lever stadia	12 resus-apen	12 licht	20172664	007N
<i>Plasmodium cynomolgi</i> in resusapen als model voor <i>P. vivax</i> malaria in mensen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen slapende lever stadia	5 resus-apen	5 licht	20172664	007O
Evaluation of prophylactic and therapeutic intervention strategies against dengue virus infection	10 resus-apen	10 matig	20172884	010D
Evaluation of prophylactic and therapeutic intervention strategies against dengue virus infection	20 resus-apen	20 matig	20172884	010E
Evaluation of prophylactic and therapeutic intervention strategies against dengue virus infection	12 resus-apen	12 matig	20172884	010F
Evaluatie van nieuwe behandelmethodes voor de ziekte van Parkinson en Parkinson dementie in de resusaap	1 resusaap	1 matig	20186345	016
Study of disease mechanisms and the efficacy of new therapies in macaque models relevant to human malaria	17 resus-apen	17 licht	20186346	018
Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor <i>in vitro</i> onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten	1 resusaap	1 matig	20198384	021
BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose	2 resus-apen	2 licht	20209247	026
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	32 resus-apen	32 matig	20209404	028H
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	28 resus-apen	28 matig	20209404	028I
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	12 resus-apen	12 matig	20209404	028K
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	22 resus-apen	22 matig	20209404	028L
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	4 resus-apen	4 matig	20209404	028M



16 studies met 180 apen in 2022

<i>Titel van de studie</i>	<i>Aantal apen</i>	<i>Mate van ongerief</i>	<i>AVD nummer</i>	<i>CCD nummer</i>
Evaluation of a novel vaccine production technology for the development of nextgeneration rabies-flavivirus combination vaccines	24 Java-apen	24 licht	20171326	004
Evaluatie van therapieën voor de behandeling van multipale sclerose	3 penseel-apen	3 licht	2017881	005
<i>Plasmodium cynomolgi</i> in resusapen als model voor <i>P. vivax</i> malaria in mensen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen slapende lever stadia	7 resus-apen	7 licht	20172664	007
Evaluatie van nieuwe therapieën voor de ziekte van Parkinson	2 penseel-apen	2 licht	20172687	008
Bestudering van ziektemechanismen en de effectiviteit van nieuwe behandelmethodes in een tuberculose infectie model in makaken	8 resus-apen	8 matig	20172645	009
Evaluation of prophylactic and therapeutic intervention strategies against dengue virus infection	10 resus-apen	10 matig	20172884	010G
Evaluation of prophylactic and therapeutic intervention strategies against dengue virus infection	12 resus-apen	12 matig	20172884	010H
Evaluation of prophylactic and therapeutic intervention strategies against dengue virus infection	20 resus-apen	20 matig	20172884	010I
Study of disease mechanisms and the efficacy of new therapies in macaque models relevant to human malaria	9 resus-apen	8 matig / 1 licht	20186346	018
BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose	25 resus-apen	25 licht	20209247	026
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	22 resus-apen	22 matig	20209404	028N
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	4 resus-apen	4 matig	20209404	028O
Evaluation of vaccines and antiviral compounds against emerging coronavirus infections	24 resus-apen	24 matig	20209404	028P
Brain and Blood PK assessment of VNAR antibody-based blood brain barrier shuttle	6 Java-apen	6 matig	202115697	034A
Brain and Blood PK assessment of VNAR antibody-based blood brain barrier shuttle	2 Java-apen	2 matig	202115697	034B
Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor <i>in vitro</i> onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziektes	2 resus-apen	2 licht	20198384	021

11 studies met 144 apen in 2023

<i>Titel van de studie</i>	<i>Aantal apen</i>	<i>Mate van ongerief</i>	<i>AVD nummer</i>	<i>CCD nummer</i>
PK of ampicillin LA in rhesus macaques	4 resus- apen	Matig	202010886	025B
TB34: Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie-2020	84 resus- apen	Mild	20209247	026
Nanobodies as non-invasive imaging tools to evaluate the pharmacokinetics of a SARS-CoV-2 infection	6 Java- apen	Matig	20209404	028Q
Noninvasive Imaging of Inflammatory Processes by Macrophage-directed PETTracers during SARS-COV-2 Infection	6 Java- apen	Matig	20209404	028R
Exploratory study of a long-COVID model	6 Java- apen	Matig	20209404	028U
Safety, immunogenicity, efficacy and longevity of a novel vaccine concept to induce long- lived protective mucosal responses against RSV and influenza	12 resus- apen	Matig	202114508	031A
Safety, immunogenicity, efficacy and longevity of a novel vaccine concept to induce long- lived protective mucosal responses against RSV and influenza	12 resus- apen	Matig	2021145080	032A
Pharmacodynamics of a novel tracer for mononuclear phagocytes based on SIRPcr specific nanobodies	4 Java- apen	Mild	202115768	035A
p.DNA.TB vaccination in NHP	1 resusaap	Matig	202216486	036A
Sporozoite production 2023	4 resus- apen	Mild	202216371	038A
Test marmoset EAE protocol and EM evaluation of lesions in marmoset EAE	5 penseel- apen	Matig	202216579	039A



15 studies met 134 apen in 2024

<i>Titel van de studie</i>	<i>Aantal apen</i>	<i>Mate van ongerief</i>	<i>AVD nummer</i>	<i>CCD nummer</i>
Het regelmatig verkrijgen van bloed van getrainde niet gesedeerde makaken voor <i>in vitro</i> onderzoek ten behoeve van infectieziektes	2 Java-apen	Matig	20198384	021A (J)
Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor <i>in vitro</i> onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziektes.	1 resusaap	Mild	20198384	021A (R)
Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor <i>in vitro</i> onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziektes.	1 resusaap	Mild	20198384	021B
Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie- Kalenderjaar 2024	18 resus-apen	Mild	20209247	026E
Broadly protective mucosal immunity against SARS-CoV-2	24 resus-apen	Matig	20209404	028S
Experimental infection of macaques with emerging SARS-CoV-2 Omicron variant	4 resus-apen	Matig	20209404	028T
p.DNA.TB vaccination in NHP	25 resus-apen	Matig	202216486	036A
Oral BCG pilot in NHP	6 resus-apen	Matig	202216486	036B
Malaria-infectie van resusapen	2 resus-apen	Mild	202216371	038B
<i>Plasmodium cynomolgi</i> in resus apen als model voor <i>P. vivax</i> malaria in mensen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen slapende leverstadia	3 resus-apen	Mild	202216371	038C
Generation of materials following ChAD0x1-MERS immunization	5 resus-apen	Matig	202317016	040A
Pre-clinical PK evaluation in rhesus macaques of immunotherapeutics aimed to induce regulatory T-cells.	9 resus-apen	Matig	202317155	042A
Pre-clinical PK evaluation in rhesus macaques of immunotherapeutics aimed to induce regulatory T-cells	9 resus-apen	Matig	202317155	042B
Evaluation of efficacy of human anti-RVSV antibodies against RVSV infection in common marmosets	24 penseel-apen	Matig	202418027	047A
Evaluation of efficacy of human anti-RVSV antibodies against RVSV infection in common marmosets	1 penseel-aap	Ernstig	202418027	047A

Bijlage II Samenwerkingen

Nationale samenwerkingen:

Organisatie	Onderwerpen
Radboud Nijmegen	Infectieziektes, neurowetenschappen
VUMC	Infectieziektes, Imaging
AMC	Neurowetenschappen
ErasmusMC	Infectieziektes, organoiden
LUMC	Infectieziektes
UMCG	Neurowetenschappen
NIN	Neurowetenschappen
UU	Microbiologie, dierwetenschappen
TNO	Microbiologie
WBVR (Lelystad/Wageningen)	Infectieziektes

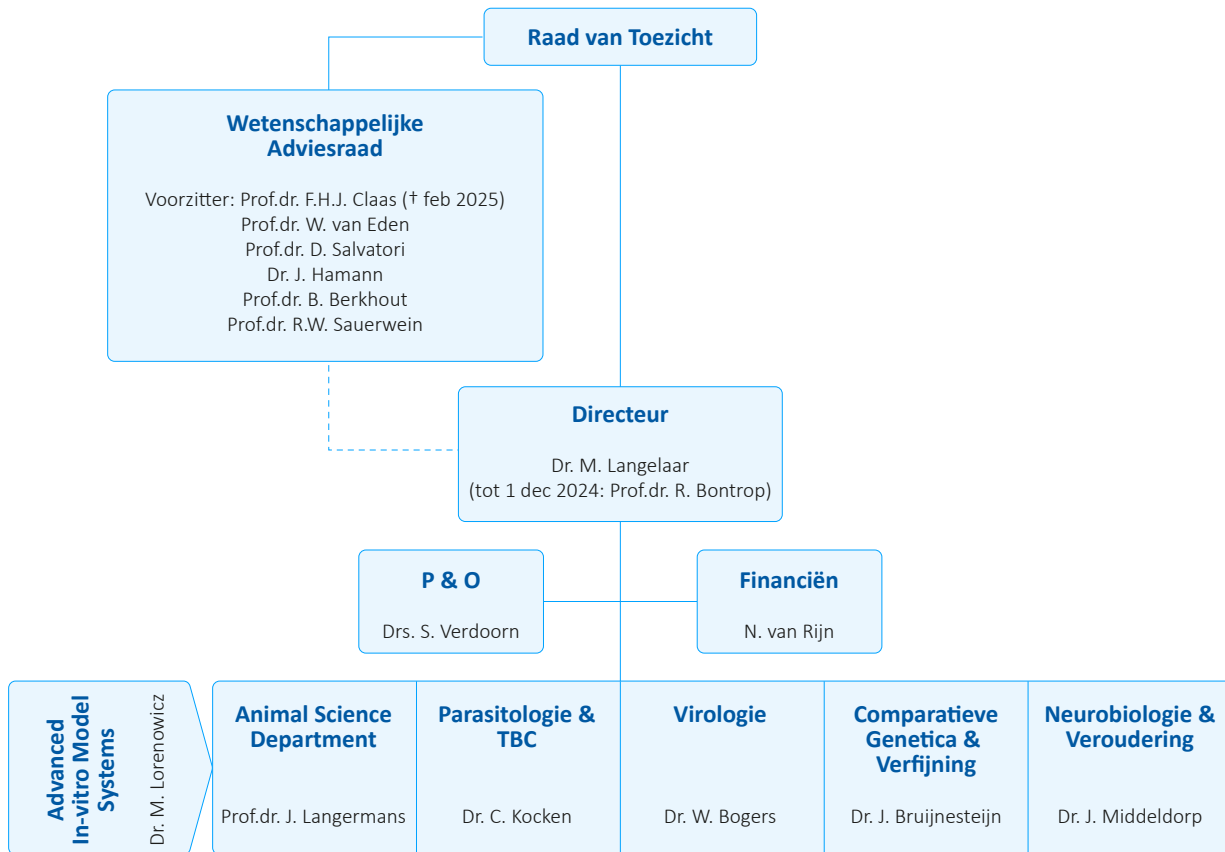
Internationale samenwerkingen:

Organisatie	Onderwerpen
EU consortia* o.a.:	
Captivate	Malaria
ISIDORE	Infectieziektes, verfijning, vervanging
TRANSVAC	Infectieziektes
TBVAC Horizon	Infectieziektes
DPZ Duitsland	Primatologie/verfijning
IDMIT Frankrijk	Infectieziektes
Neuratrix Frankrijk	Neurowetenschappen
EU-Simia	Primatologie, verfijning
UK Health Security Agency	Primatologie, infectieziektes
Ziphius België	Infectieziektes
NIH (VS)	Genetica

*Samenwerkingen EU zitten verspreid over heel Europa (o.a. Italië, Spanje, Frankrijk, Scandinavische landen, Duitsland, UK)



Bijlage III Organogram



Bio-bank: Dr. I. Kondova

Primate hersenbank: Dr. J. Middeldorp

