

Proefdierkundig Jaarverslag 2007



BPRC

Inhoudsopgave

Inleiding

Onderzoeksonderwerpen binnen het BPRC	2
Traject voorafgaand aan een dierproef	2
Dierexperimenten Commissie	3

Dierexperimenteel onderzoek

Aantal DEC aanvragen	4
Details dierexperimenteel onderzoek	5
Hergebruik	6

Alternatieven

Huisvesting	7
Kooiverrijking	9
Positive Reinforcement Training	9
Unit Alternatieven	10
Alternatieven binnen de andere wetenschappelijke afdelingen	11
Deelname gremia	12
Prijzen	13

Het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) is een wetenschappelijk instituut dat verkennend en toegepast biomedisch onderzoek verricht. Het doel van het verkennend onderzoek is verdieping van de kennis over het ontstaan en het beloop van ernstige ziektes. Het doel van het toegepast onderzoek is een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen of behandelingen voor ernstige ziekten. Dit zijn langdurig processen die helaas nog niet mogelijk zijn zonder dierproeven en zij gaan dan ook vergezeld met maatschappelijke zorg over het welzijn van deze proefdieren.

Het BPRC onderkent de verantwoordelijkheid die de inzet van dieren ten behoeve van de menselijke gezondheid met zich meebrengt. In het kader van maatschappelijk verantwoord ondernemen streven wij ernaar om mede met behulp van dit proefdierkundig jaarverslag het publiek te informeren en openheid te verschaffen over de projecten waarvoor apen worden ingezet, de rol van de dierexperimenten commissie, de aantallen dieren die ingezet zijn in 2007, alsmede over de ontwikkelingen op het gebied van alternatieven voor dierproeven. In dit jaarverslag ligt de nadruk op apen, maar zijn ook alle cijfers verwerkt die betrekking hebben op -het geringe aantal- experimenten waarbij knaagdieren ingezet zijn.



Figuur 1. De resusmakaak verblijven bij het Biomedical Primate Research Centre.

Onderzoeksonderwerpen binnen het BPRC

De gezondheid van mensen in de ontwikkelde delen van de wereld zoals Europa en de Verenigde Staten is de afgelopen 100 jaar aanzienlijk verbeterd. Mensen leven langer en vaak in betere gezondheid. Deze verbeteringen zijn mede het gevolg van de geneesmiddelen en vaccins die in deze periode zijn ontwikkeld. Om ziekten die nog niet kunnen worden genezen of voorkomen succesvol te bestrijden is uitbreiding van onze kennis noodzakelijk. Biomedisch onderzoek vormt dan ook de basis voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en therapieën.

Het BPRC is het grootste niet-commerciële primatencentrum van Europa en speelt een centrale rol bij het biomedisch onderzoek naar voor de mens ernstige ziekten. Het BPRC verricht geen onderzoek voor de ontwikkeling van cosmetica (dit is in Nederland bij wet verboden), recreatieve drugs of wapens. Momenteel wordt er bij het BPRC onderzoek verricht met als doel om ziekten zoals AIDS, malaria, multiple sclerose, reumatoïde arthritis, de ziekte van Parkinson en tuberculose te bestrijden. Tevens wordt er gewerkt aan medische vraagstukken zoals transplantaatafstoting. De Nederlandse wet bepaalt dat hiervoor alleen apen ingezet mogen worden als er geen geschikte alternatieven zijn. Naast onderzoek waarbij proefdieren ingezet worden, wordt er in dit kenniscentrum ook onderzoek gedaan om alternatieven voor het gebruik van proefdieren te ontwikkelen. Het BPRC heeft dan ook een actief en uitgebreid programma voor het ontwikkelen van alternatieven volgens de principes van de drie V's die staan voor vervanging, vermindering en verfijning.

Traject voorafgaand aan een dierproef

Voordat een dierproef uitgevoerd wordt, is er al een lange weg afgelegd. De eerste selectie van mogelijke kandidaat geneesmiddelen vindt altijd plaats in het laboratorium door middel van het gebruik van *in vitro* technologie. Hoe beter deze technologie de *in vivo* situatie benadert, des te beter de voorspellende waarde voor de eventuele werking in de mens.

Binnen het BPRC wordt er veel energie gestoken in het opzetten van primaire celkweek technologie, zowel van apen als van de mens. Primaire celkweken worden gestart vanuit bloed of vanuit stukjes dierlijk of menselijk materiaal zoals verkregen uit biopten of van donoren. In tegenstelling tot het werk met cellijnen zijn deze kweekmethoden vaak kortdurend en eindig. Toch hebben primaire celkweken vaak een betere voorspellende waarde dan cellijnen en is het dus de tijd en moeite waard om deze 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 lijken dan nog het meest op tumorcellen waardoor het testen van bepaalde ideeën of behandelingsmethoden niet goed meer mogelijk is.

Na een *in vitro* testfase kunnen mogelijk interessante ideeën of moleculen in aanmerking komen voor *in vivo* testen. Zulke ideeën of moleculen kunnen binnen het BPRC, maar ook binnen andere onderzoekscentra, universiteiten of kenniscentra ontwikkeld zijn. Belangrijk is dat, ondanks al het verrichtte voorwerk, er in geen geval een dierproef gestart kan worden zonder dat daarvoor een positief advies van de dierexperimenten commissie is afgegeven.

Dierexperimenten Commissie

De Wet op de Dierproeven schrijft voor dat een experiment waarbij proefdieren ingezet worden pas dan mag worden uitgevoerd wanneer de dierexperimenten commissie (DEC) hierover een positief advies heeft uitgebracht aan de vergunninghouder van de instelling waar de proef wordt uitgevoerd. De DEC bestaat uit deskundigen op het gebied van dierproeven, alternatieven voor dierproeven, dierenbescherming en -welzijn en toegepaste (bio-)ethiek alsmede uit niet-deskundigen die uit verschillende geledingen van de samenleving afkomstig zijn. De voorzitter van de DEC is géén BPRC werknemer. De proefdierdeskundige die krachtens artikel 14 van de wet is aangesteld bij het BPRC, is permanent adviseur van de DEC en neemt zonder stemrecht aan de DEC vergaderingen deel. Om de onafhankelijkheid van deze positie te waarborgen heeft het BPRC er voor gekozen om ook voor deze positie iemand te recruteren die niet in dienst is bij het BPRC.

De DEC heeft de lastige taak om het te verwachten ongerief van het proefdier af te wegen tegen het wetenschappelijk belang van het experiment. Elk afzonderlijk experiment wordt uitgebreid in een plenaire vergadering met alle DEC leden besproken en vaak heeft de commissie nog aanvullende informatie nodig voordat ze tot een beslissing kan komen.

Onderdeel van de ethische afweging door de DEC is de taak om het voorstel om proefdieren in te zetten nauwgezet te toetsen op de mogelijkheid voor het gebruik van alternatieven. Als de beoogde antwoorden ook zonder inzet van proefdieren (**vervanging**), of met de inzet van minder proefdieren (**vermindering**), of met een iets andere proefopzet waarbij de proefdieren minder ongerief ondervinden (**verfijning**), verkregen zouden kunnen worden dan zal de DEC negatief adviseren en wordt de voorgenomen dierproef niet uitgevoerd.

Aantal DEC aanvragen

In totaal zijn in 2007 door de DEC van het BPRC 21 nieuwe aanvragen in behandeling genomen en van advies voorzien. 8 aanvragen werden na een eerste bespreking terug gestuurd naar de onderzoeker met het verzoek om meer informatie. Uiteindelijk kregen 19 aanvragen een positief advies, waarvan 11 onder voorwaarden of met vragen ter verdere toelichting. Eén aanvraag kreeg een negatief advies en één aanvraag wordt pas in 2008 van een advies voorzien. Het lage aantal aanvragen dat van een negatief advies voorzien wordt kan waarschijnlijk worden toegeschreven aan het doorlopen voortraject van DEC aanvragen waarin kansloze onderzoeksvoorstellen al worden weggeselecteerd.

De onderzoekers dienen voorgenomen experimenten aan de hand van een uitgebreid formulier zeer nauwkeurig te beschrijven, alsmede de mogelijkheden tot het gebruik van alternatieven te verkennen en te onderbouwen. Deze experimenten zijn dan vaak al op wetenschappelijke kwaliteit beoordeeld en gevalideerd door collega's in het onderzoeksveld. Vervolgens wordt de aanvraag door de proefdierdeskundige en een interne commissie nog eens op volledigheid nagekeken voordat het uiteindelijk voor advies wordt ingediend bij de DEC. De kans dat hier dan nog slecht doordachte of ethisch onafgewogen voorstellen tussen zitten is daarmee buitengewoon gering geworden.

Omdat er tijdens experimenten omstandigheden kunnen veranderen, is het soms noodzakelijk om de onderzoeksplannen tijdens de uitvoering van het experiment aan te passen. Het betreft veelal kleine wijzigingen die geen extra ongerief met zich meebrengen of soms zelfs gericht zijn op het verminderen van het ongerief. Het kan ook zijn dat de onderzoeker dient te anticiperen op de uitkomsten van een onderzoek. Toch dienen ook zulke aanpassingen door de DEC beoordeeld te worden. In totaal werd er in 2007 45 keer over zo'n aanpassing advies gevraagd. 44 maal werd een dergelijke aanvraag van een positief advies voorzien, in 2 gevallen eerst nadat meer informatie was verkregen. Eén maal werd er een negatief advies gegeven. Voor een meer gedetailleerd overzicht van deze adviezen wordt verwezen naar het jaaroverzicht van de DEC over 2007.

Details dierexperimenteel onderzoek

In totaal werden er in 2007 28 experimenten bij het BPRC verricht waarbij in totaal 581 proefdieren ingezet zijn. Meer specifiek zijn er 213 resusmakaken ingezet bij 18 experimenten, 53 marmosetapen (ook bekend als witoorpen-seelaapjes) bij 5 experimenten, en 315 knaagdieren bij 5 experimenten.

Bij het BPRC worden experimenten verricht die de volgende doelen dienen: onderzoek m.b.t. de mens (pre-klinisch onderzoek zoals de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen) en onderzoek met als doel een antwoord te krijgen op wetenschappelijke vragen (hier wordt bijvoorbeeld ook het onderzoek naar het gedrag van apen onder gecategoriseerd). Tabel 1 geeft weer hoeveel dieren voor de verschillende onderzoeksdoelen zijn gebruikt.

Doelen	Resusmakaken	Marmosets	Knaagdieren
Onderzoek m.b.t. de mens	213	40	163
Wetenschappelijke vraag	0	13	152

Tabel 1. Aantallen ingezette dieren per doel.

Een belangrijke factor voor het advies dat een DEC geeft, is het te verwachten ongerief voor de ingezette proefdieren. Daarnaast houdt de 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 zwaarwegend moeten de wetenschappelijke en volksgezondheid belangen zijn om het experiment te doen. Ondanks dat ongerief moeilijk te kwantificeren is worden de volgende categoriën gebruikt:

1, gering ongerief (zoals een enkele bloedafname, maar ook onnatuurlijke huisvesting); 2, gering tot matig ongerief; 3, matig ongerief (zoals frequente bloedafnames en vaccinatie); 4, matig tot ernstig ongerief; 5, ernstig ongerief (zoals ziekte verschijnselen van AIDS, tuberculosis, arthritis); 6, zeer ernstig ongerief (onderzoek waarbij vooraf wordt ingeschat dat dieren aan deze mate van ongerief bloot zullen staan wordt niet geaccepteerd binnen het BPRC).

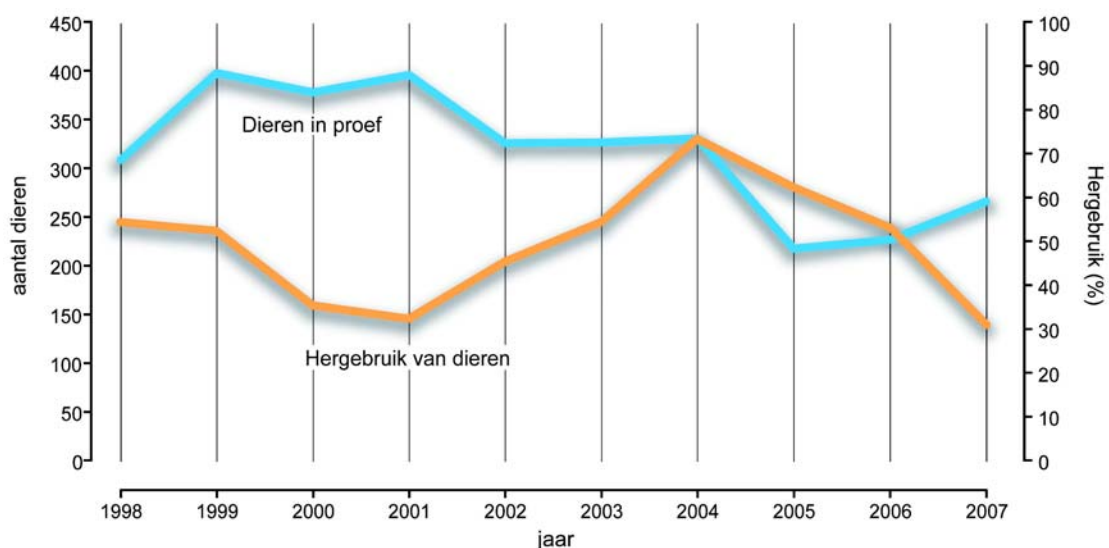
In tabel 2 is per diersoort het ontvangen ongerief gespecificeerd.

Ontvangen ongerief	Resusmakaken	Marmosets	Knaagdieren
Gering	1	1	208
Gering/matig	21	0	0
Matig	107	0	61
Matig/ernstig	19	0	16
Ernstig	64	52	30
Zeer ernstig	1*	0	0

Tabel 2. Ingeschat ongerief ondergaan door ingezette dieren. *Betrof een dier dat onverwacht overleden is gedurende een experiment.

Hergebruik

Eén van de mogelijkheden om het aantal ingezette dieren te verminderen is om, wanneer de omstandigheden dat toestaan, dieren voor meerdere experimenten in te zetten. Dit leidt niet alleen tot vermindering, maar ook tot het zo optimaal mogelijk benutten van een eenmaal ingezet dier, iets wat mede vanuit het oogpunt van respect voor het dier te verdedigen is. In tegenstelling tot veel andere landen waar aantallen ingezette dieren worden gerapporteerd, wordt in Nederland het aantal dierproeven geteld. Deze telling verschaft echter geen direct inzicht over de aantallen ingezette dieren en eventuele vermindering daarvan als gevolg van hergebruik. Binnen het BPRC wordt er naar gestreefd om dieren zo veel mogelijk voor meerdere experimenten in te zetten. Uiteraard wordt er goed op toegezien dat het cumulatief ontvangen ongerief van de ingezette dieren niet te ver oploopt. Hiervoor wordt een ongeriefswaarderingssysteem gehanteerd waarbij duidelijke grenswaarden gehanteerd worden. Figuur 2 geeft voor de afgelopen tien jaar de gegevens omtrent aantallen ingezette apen alsmede hergebruik weer.

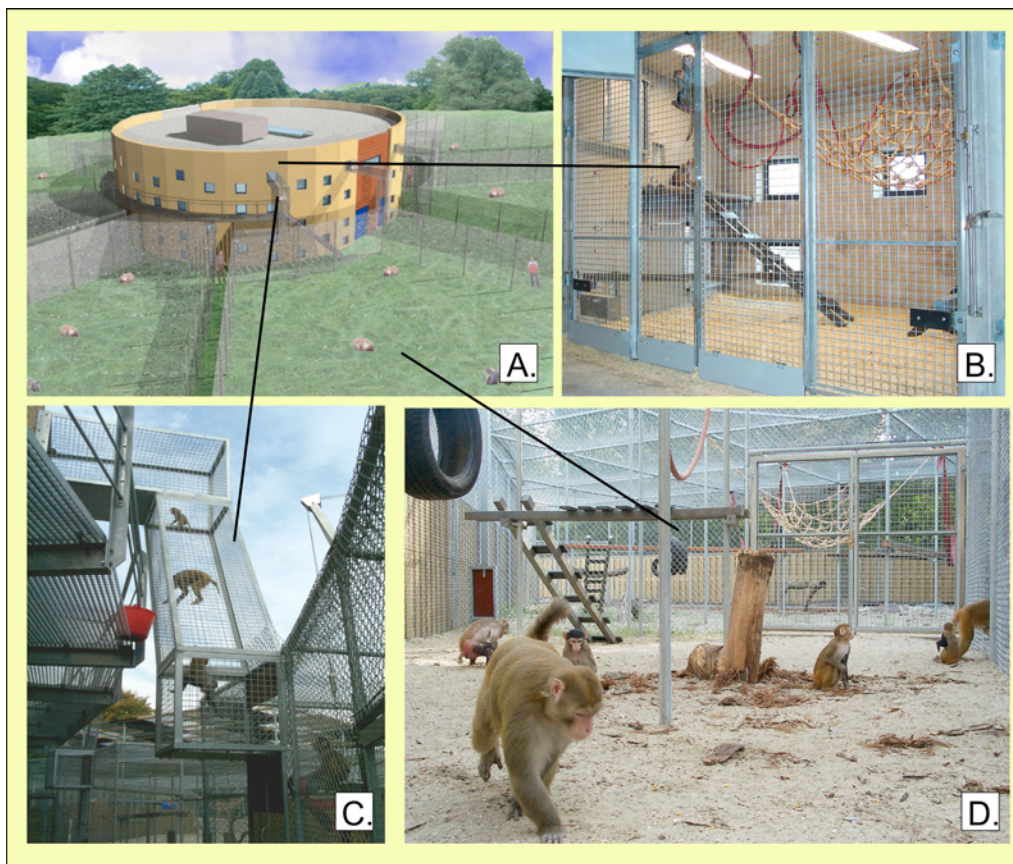


Figuur 2. De blauwe lijn geeft het totaal aantal ingezette apen weer (op de linker Y-as geplote). De oranje lijn geeft het percentage dieren weer dat voor meer dan één experiment ingezet is (op de rechter Y-as geplote).

Huisvesting

Het BPRC heeft een uitgebreide staf van gekwalificeerde medewerkers (ethologen, dierenartsen, diervverzorgers) die het welbevinden van de dieren als eerste prioriteit hebben. Het BPRC streeft naar een fokkolonie die 'self-sustaining' is, wat inhoudt dat er geen dieren geïmporteerd hoeven te worden voor fok- of experimentele doeleinden. De kwaliteit van leven van de dieren die eventueel aan experimenten gaan deelnemen is in hoge mate gekoppeld aan de kwaliteit van de huisvesting. De gezamenlijke inzet van BPRC medewerkers gecombineerd met de recent voltooide nieuwbouw heeft er toe geleid dat de huisvesting van de dieren er sterk op vooruit is gegaan. Recent is deze inzet ook extern gehonoreerd (zie ook kopje "Prijzen").

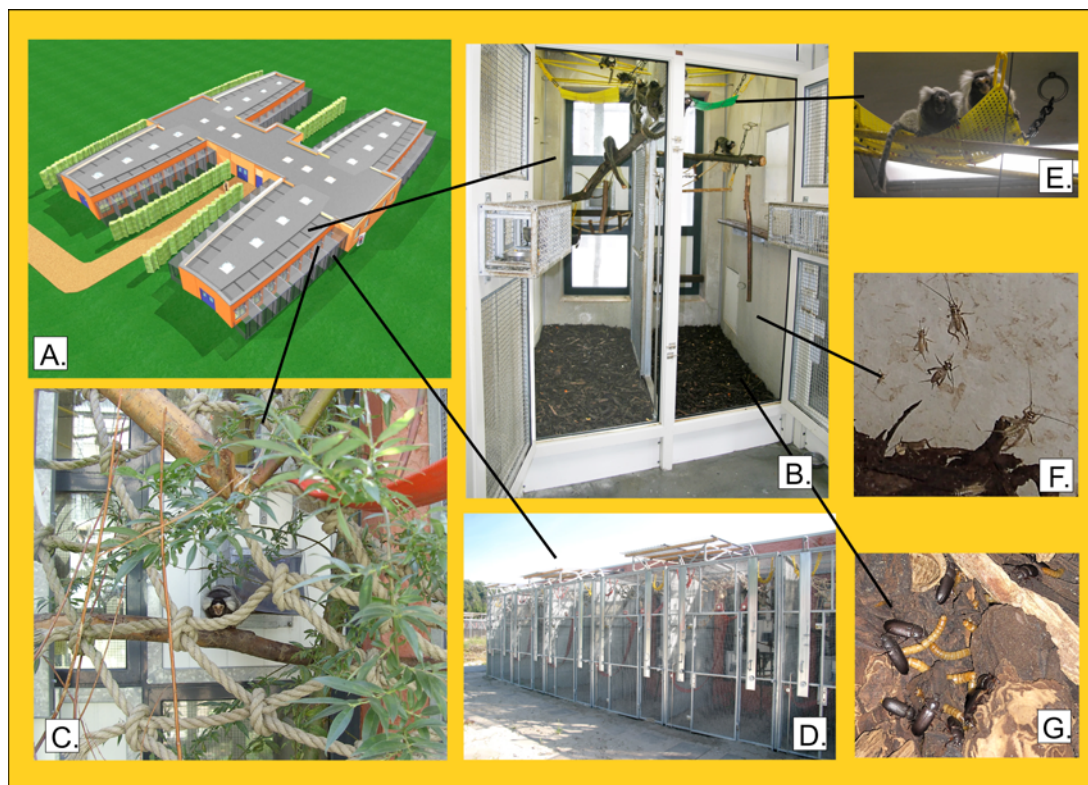
Het beleid is om voor de fok de resusmakaken in groepen te huisvesten (Figuur 3). Huisvesting in groepen is een complex en dynamisch proces waarbij de sociale structuur een belangrijke rol speelt. Gedetailleerde en diepgaande kennis over het gedrag van resusapen is voor het samenstellen van 'stabiele' groepen een vereiste. De inzet van de kolonie-etholoog in dit proces heeft geleid tot een aantal aanpassingen in de groepsselectie binnen het BPRC. De samenstelling van de fokgroepen is nu vergelijkbaar met die van groepen zoals ze in het wild leven. Subadulte mannetjes, die in de natuurlijke situatie hun geboortegroep verlaten, worden in kleine mannengroepen gehuisvest. Het nabootsen van deze natuurlijke situatie leidt tot stabiliteit van de groepen.



Figuur 3. De nieuwe sociale behuizing voor de resusmakaken verschaft de groep vrije toegang tot binnen en buiten verblijven (A-D).

Naast verbeteringen in de huisvesting van de dieren in de kolonie, is er ook aandacht voor het verbeteren van de huisvesting van de dieren die deelnemen aan een experiment. Waar deze dieren voorheen solitair gehuisvest werden, wordt er nu, daar waar mogelijk, gebruik gemaakt van een 'buddy-systeem'. Dit houdt in dat dieren minimaal in duo's gehuisvest worden, wat de stress en het stereotype gedrag ten gevolge van solitaire huisvesting aanzienlijk terugbrengt.

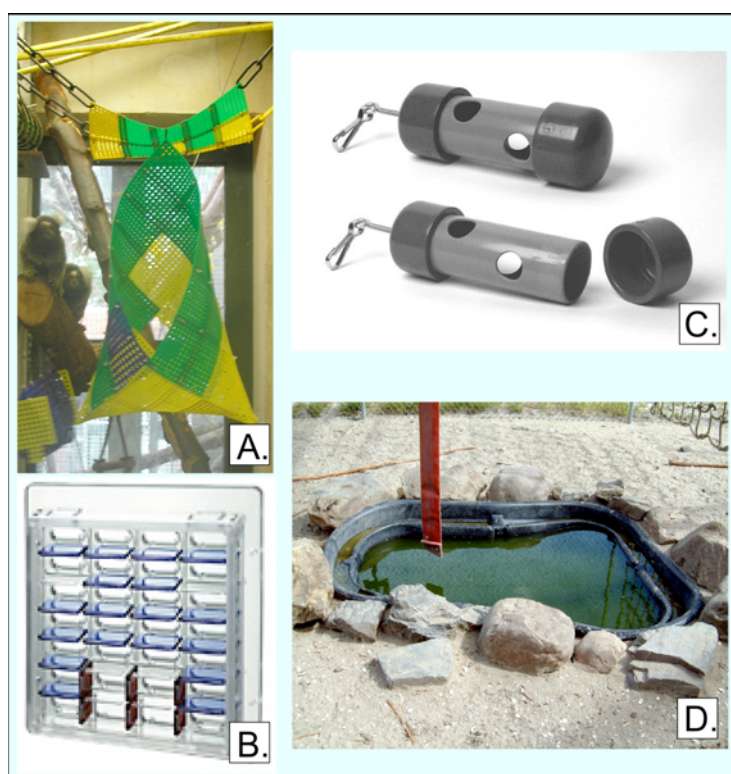
Ook de marmosets hebben nieuwe fokverblijven gekregen waarbij ze sociaal en in familieverband gehuisvest zijn (Figuur 4). Bijzonder aan de BPRC verblijven zijn de buitenverblijven en de 'biovloer'. Het mengsel van houtschilfers waarmee de vloeren van de marmoset verblijven bedekt zijn biedt allerlei kleine insecten, bacteriën en schimmels de mogelijkheid om erin te leven (Figuur 4^{F-G}). De aanwezige bacteriën en schimmels breken de geproduceerde ontlasting en urine op een natuurlijke manier af. Daarnaast maken de marmosets gebruik van de aanwezigheid van de insecten om een deel van hun eten bij elkaar te zoeken. Dit fourageergedrag gaat de verveling tegen en is een aanzienlijke verfijning.



Figuur 4. De nieuwe behuizing van de marmoset apen geeft families vrije toegang tot binnen en buiten verblijven (A-E). In de binnenverblijven is de biovloer (F-G) vermeldenswaardig.

Kooiverrijking

Een belangrijk aandachtspunt is de verrijking van de leefomgeving van de apen. Op verschillende –meer of minder voor de hand liggende- manieren wordt ook hier veel aandacht aan geschonken (Figuur 5). In alle diervverblijven voor resus apen is “vaste” verrijking aangebracht, zoals hangmatten en schommels van oude brandweerslangen, glijbanen en klimrekken van afgekeurd speeltuinmateriaal en zwembaden die zijn aangeschaft met geld dat ondermeer door de Sophia-Vereeniging tot Bescherming van Dieren gedoneerd is. In de marmosetverblijven is gebruik gemaakt van wilgentenen om een zo natuurlijk mogelijke situatie na te bootsen. Verder krijgen alle dieren dagelijks “tijdelijke” voedselverrijking. Van alle vormen van verrijking is een beschrijving gemaakt, samengebracht in het Resus-Receptenboek.



Figuur 5. Verschillende vormen van verrijking. Plastic speel- en hangmatten voor de marmosets (A), voedselpuzzles (B-C), en zwembadjes voor de resusmakaken (D).

Positive reinforcement training

Eén van de activiteiten van het EU netwerk voor primatenonderzoek (EUPRIM-NET) is de implementatie van positive reinforcement training (PRT) methoden. Het BPRC neemt actief deel aan dit netwerk, en heeft een aantal dierverzorgers opgeleid tot diertrainer. Door dieren te belonen voor gewenst gedrag, is het mogelijk dieren te trainen om bepaalde handelingen te (laten) verrichten. In fokgroepen worden dieren getraind om naar een specifiek gedeelte van het verblijf te lopen zodat ze van de groep afgezonderd kunnen worden. Ook worden dieren in experiment getraind om op een weegschaal te gaan zitten. Aangezien het dier zelf de controle heeft over zijn handelen, brengt dit de stress die gepaard kan gaan met dit soort handelingen sterk terug.

Unit Alternatieven

De Unit Alternatieven dient als centrale communicatiebron voor de onderwerpen die te maken hebben met alternatieven voor dierproeven binnen het BPRC en levert bijdragen aan het publieke debat over dierproeven en de alternatieven daarvoor. Zulks gebeurt mede middels publicatie van dit proefdierkundig jaarverslag. Naast deze taken wordt er binnen de Unit wetenschappelijk onderzoek verricht met als doel het vervangen, verminderen of verfijnen van dierexperimenteel onderzoek. Het onderzoek binnen de Unit Alternatieven is georganiseerd langs twee hoofdlijnen.

Allereerst wordt er gewerkt aan verfijning van de immunisatie protocollen binnen het instituut. Om het immuunsysteem extra te activeren wordt er bij proefdieren vaak gebruik gemaakt van adjuvantia. Eén van deze adjuvantia is compleet Freund's adjuvant (CFA). Helaas gaat het gebruik van dit adjuvant vaak gepaard met ongewenste bijwerkingen zoals ontstekingen van de injectieplaats (zie ook Alternatieven binnen de andere afdelingen). Binnen de Unit wordt op verschillende manieren gewerkt aan de vervanging van CFA door een adjuvant met vergelijkbare werking maar met minder of geen bijwerkingen. In 2007 zijn een aantal belangrijke stappen gezet in deze richting. Ten eerste zijn er een aantal componenten uit CFA geïdentificeerd die mogelijk verantwoordelijk zijn voor het gewenste adjuvant effect. Hopelijk kunnen, door slechts deze 'schone' componenten te gebruiken, de bijwerkingen worden verminderd. Tevens is er een *in vitro* model opgezet voor de bijwerkingen. Daarvoor wordt gebruik gemaakt van menselijk bloed in kweekplaten. Dit model wordt op dit moment gebruikt om nieuwe adjuvant componenten te testen op mogelijke bijwerkingen zonder daarvoor dieren in te hoeven zetten. Aangezien CFA behalve in apen ook in veel andere proefdieren gebruikt wordt, is het waarschijnlijk dat een eventueel succes om CFA bijwerkingsvrij te krijgen ook de bijwerkingen voor deze proefdieren zal verminderen.

Een tweede onderzoekslijn is gericht op het ontwikkelen van primaire celkweek methoden die diermodellen binnen het BPRC kunnen complementeren. Zulke kweekmethoden kunnen dienen om het aantal dieren dat nodig is voor een experiment te verminderen doordat ze een goede voorspellende waarde hebben voor te verwachten effecten. Ultiem doel is uiteraard om de diermodellen uiteindelijk geheel te kunnen vervangen door dit soort kweekmethoden. In het afgelopen jaar zijn verschillende celkweek methoden ontwikkeld waarbij gebruik gemaakt wordt van weefsel van overleden dieren. Zo is er door ons gepubliceerd over methoden waarbij verschillende typen cellen uit hersenweefsel, maar ook uit het bloed en het beenmerg in kweek gebracht worden. Belangrijke notie daarbij is dat er nooit dieren specifiek geofferd worden voor de start van deze experimenten, maar dat er altijd sprake is van dieren die vanwege ouderdom of beëindiging van een experiment ge-euthanaseerd worden.

Alternatieven binnen de andere wetenschappelijke afdelingen

De 3 V's binnen het BPRC hebben niet exclusief onderdak bij de Unit Alternatieven, maar worden ook binnen de andere onderzoeksafdelingen toegepast.

Voorbeelden hiervan betreffen het opzetten van immortale virus-getransformeerde cellijnen binnen de afdeling Vergelijkende Genetica en Verfining. Dit heeft ertoe geleid dat dieren minder vaak bloed hoeven te geven, omdat er met materiaal verkregen uit één bloedafname meer en langduriger gewerkt kan worden. Verder zijn de genetische typeringen die opgezet zijn verantwoordelijk voor het feit dat dieren die ongevoelig zijn voor bepaalde ziektemodellen niet meer geselecteerd worden voor deelname aan experimenten waarbij deze modellen gebruikt worden. Deze selectie leidt direct tot een vermindering van het aantal ingezette dieren.

Binnen de afdeling Immunobiologie zijn twee belangrijke vorderingen gemaakt bij de implementatie van de 3 V's.

Ten behoeve van het arthritis onderzoek is een chronisch arthritis model (collageen-geïnduceerde arthritis) in marmoset apen in ontwikkeling dat op termijn het acute model in resusapen zal vervangen. Een belangrijke verfining van het gebruik van marmosets in plaats van resus apen is dat veel biotechnische handelingen zoals wegen, bloedafname en teststof toediening bij getrainde dieren zonder verdoving kunnen worden uitgevoerd.

Ten behoeve van het multipale sclerose onderzoek wordt al sinds 1998 voor een experimenteel autoimmuun encephalomyelitis (EAE) model in marmoset apen gekozen. Een belangrijk nadeel van modellen voor menselijke auto-immuunziekte modellen is de noodzaak voor het gebruik van sterke adjuvantia. Vooral het compleet Freund's adjuvant (CFA) is berucht omdat het rond de injectie plekken (in of onder de huid) granulomateuze wonden kan veroorzaken (zie ook "Unit Alternatieven"). Recentelijk is het gelukt om CFA in het marmoset EAE model te vervangen door het aanzienlijk minder agressieve incompleet Freund's adjuvant. Dit CFA-vrije model dient nog te worden gevalideerd alvorens de modellen die met CFA worden geïnduceerd volledig kunnen worden vervangen. Andere voorbeelden van verfining om het ongerief van het EAE model verder te minimaliseren zijn het gebruik van magnetische resonantie imaging (MRI) om pathologische afwijkingen in het brein reeds bij leven te kunnen diagnostiseren en de toepassing van micro-immunologische technieken, waarbij uit 50 microliter bloedmonster belangrijke informatie over immunologische processen wordt verkregen.

Binnen de afdeling Virologie worden de 3 V's op verschillende manieren ingepast. Bij het opzetten van nieuwe (vaccinatie) studies wordt het aantal proefdieren in controle groepen verminderd door de gegevens verkregen uit vergelijkbare controle groepen uit eerdere of uit parallel studies bij elkaar te voegen ter verkrijging van voldoende data voor statistische analyses. Een bijdrage aan de vermindering wordt ook bereikt door het bioteren van verschillende organen tijdens een lopende studie om cellen histologisch en functioneel te bestuderen zonder dat euthanasie noodzakelijk is. Ook de nieuw opgezette cytokine bepalingen met behulp van Luminex technologie

zorgen voor een toename van de hoeveelheid informatie die verkregen wordt per proefdier. Verfijning wordt verder nagestreefd door te streven naar vermindering van invasieve ingrepen. Een voorbeeld hiervan is het opzetten van immunisatie routes waar geen naalden meer aan te pas komen. Recentelijk is er door de afdeling Virologie een studie gepubliceerd waarbij een HIV vaccin kandidaat via een verstuiver werd toegediend (via inademing) en waarbij de opgewekte immuun reacties hetzelfde bleken te zijn als wanneer het vaccin via injectienaalden werd toegediend.

Binnen de afdeling Parasitologie is in het kader van de 3 V's de afgelopen periode veel energie gestoken in de ontwikkeling van een *in vitro* kweek methode voor de malaria parasiet *Plasmodium knowlesi*. Deze van origine primaten parasiet staat in toenemende belangstelling sinds duidelijk is geworden dat hij veel voorkomt bij mensen in Zuid-Oost Azië, en dat recentelijk ook reizigers naar deze regionen ermee geïnfecteerd zijn geraakt. *Plasmodium knowlesi* is één van de weinige parasieten die voor langere perioden *in vitro* in kweek gebracht kan worden, en is een ideaal model om het aantal proefdieren te verminderen. De door Parasitologie voor *in vitro* kweek geadapteerde parasieten zijn vrij verkrijgbaar voor andere laboratoria die daarmee het aantal dierproeven willen verminderen.

Verder wordt er voortdurend gekeken naar manieren om met minder dieren meer informatie te verkrijgen. Een kritische factor hierbij is de groepsgrootte die minimaal nodig is om resultaten te verkrijgen die statistisch uitsluitel kunnen geven over gestelde experimentele vragen. De introductie van nieuwe statistische modellen (non-lineaire mixed effect modellen) draagt in sommige gevallen bij tot vermindering van het aantal benodigde dieren. Tevens worden er voortdurend controle groepen gedeeld in studies en wordt al het onderzoek gefaseerd uitgevoerd waarbij initiële studies zo veel mogelijk in knaagdieren uitgevoerd worden.

Deelname gremia

Naast het inpassen van de 3 V's binnen de organisatie en de eigen onderzoeksactiviteiten naar alternatieven (zie ook onderdeel "Unit Alternatieven"), participeert het BPRC ook in verschillende (inter)nationale gremia die zich bezighouden met proefdiergebruik. BPRC dierverzorgers, dierenartsen en ethologen nemen actief deel aan verschillende (inter)nationale meetings en congressen waarbij ervaringen met vakgenoten uitgewisseld worden. De secretaris van de DEC van het BPRC heeft zitting in het bestuur van de overkoepelende organisatie van DEC's in Nederland: de NV-DEC. Deze organisatie zet zich vooral in voor scholing en bijscholing van DEC leden.

Verschillende BPRC medewerkers hebben zitting in de werkgroep Primaten in Nederland (georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde) die als doel heeft mogelijkheden en knelpunten voor het toepassen van de 3 V's binnen het primatenonderzoek in kaart te brengen. Daarnaast verschaft het BPRC op verzoek informatie aan de Stichting Informatie Dierproeven (www.stichtinginformatiedierproeven.nl) en levert het sprekers voor debatten over proefdiergebruik.

Het BPRC biedt studenten de mogelijkheid om hun (afstudeer)stage op het BPRC uit te voeren. Studenten van VMBO, MBO, HBO en Universiteiten maken hiervan veelvuldig gebruik. Verder worden er regelmatig rondleidingen verzorgd aan geïnteresseerden, scholieren en studenten. Het afgelopen jaar hebben er ongeveer 500 mensen van deze mogelijkheid gebruik gemaakt. Internationaal heeft het BPRC een actieve rol in de initiatieven die georganiseerd worden door het UK national centre for 3Rs (NC3Rs: www.nc3rs.org.uk) om het gebruik van alternatieven te stimuleren (Expert working group 'Non-human primates in monoclonal antibody studies'). Een rapport hierover is in februari 2007 verschenen als een Perspectives paper in het gerenommeerde blad Nature Reviews Drug Discovery.

Prijzen

Vier dierverzorgers hebben als representanten van het Animal Science Department in 2007 de "Prijs voor Alternatieven" van ZON-MW toegekend gekregen. De prijs wordt toegekend aan proefdierverzorgers, biotechnici of analisten die een bijzondere bijdrage hebben geleverd aan de 3 V's. De dierverzorgers hebben de prijs gekregen vanwege hun inzet om de leefomstandigheden van de apen op het BPRC op hoog niveau te brengen. De prijs die werd uitgereikt door de hoogleraar Proefdierkunde aan de Universiteit van Utrecht, Professor Dr. Frauke Ohl, is een welkome blijk van waardering voor de manier waarop de dierhuisvesting binnen het BPRC vorm heeft gekregen (zie ook onderdeel "Kooiverrijking").

