

Proefdierkundig Jaarverslag 2012



Biomedical Primate Research Centre



INHOUDSOPGAVE

Inleiding

Onderzoeksonderwerpen binnen het BPRC	4
Traject voorafgaand aan een dierproef	4
Dierexperimenten Commissie	5
Aantal DEC aanvragen	6

Dierexperimenteel onderzoek

Huisvesting, verzorging en welzijn	7
Diertraining	7
Diergeneeskunde	8
AAALAC	8
Details dierexperimenteel onderzoek	9
Immunobiologie	10
Virologie	12
Parasitologie	14
Vergelijkende Genetica en Verfijning	16
Alternatieven	17
Uitgelicht: Gedragsonderzoek	19
Openheid en communicatie	22



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 het BPRC een actieve bijdrage aan de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven.

Het doel van het verkennend onderzoek is verdieping van de kennis over het ontstaan en het beloop van chronische- en infectieziektes. Het doel van het toegepast onderzoek is een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen of behandelingen voor ernstige ziektes. Dit zijn langdurige processen die helaas -nog- niet mogelijk zijn zonder dierproeven en zij gaan dan ook vergezeld met maatschappelijke zorg over het welzijn van de proefdieren. 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 een actief en uitgebreid programma voor het ontwikkelen van alternatieven volgens de principes van de drie **V's** die staan voor **V**ervanging, **V**ermindering en **V**erfijning. Onderzoek naar het ontwikkelen van alternatieven is deels ondergebracht in een unieke, onafhankelijke Unit. Daarnaast wordt in alle andere onderzoeksafdelingen het gebruik en de ontwikkeling van alternatieven actief ondersteund en gestimuleerd.

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 (MVO) streven wij ernaar om mede middels 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, de aantallen dieren die ingezet zijn in 2012, alsmede over de ontwikkelingen op het gebied van alternatieven voor dierproeven.



Onderzoeksonderwerpen binnen het BPRC

De gezondheid van mensen in bepaalde delen van de wereld is de afgelopen 100 jaar aanzienlijk verbeterd. Mensen leven langer en in betere gezondheid. Deze verbeteringen zijn deels het gevolg van toegenomen hygiënische omstandigheden maar ook van de geneesmiddelen en vaccins die in deze periode, vaak mede dankzij proefdier onderzoek, zijn ontwikkeld. Om ziektes die nog niet voorkomen of genezen kunnen worden succesvol te bestrijden is uitbreiding van onze kennis noodzakelijk. Biomedisch onderzoek vormt dan ook de basis voor de ontwikkeling van nieuwe en veilige medicijnen en therapieën.

Het BPRC is het grootste niet-commerciële primatencentrum van Europa en speelt een centrale rol bij het biomedisch onderzoek naar ernstige menselijke ziektes. Het BPRC verricht geen onderzoek voor de ontwikkeling van cosmetica (bij wet verboden), recreatieve drugs of wapens. Wel wordt er bij het BPRC onderzoek verricht met als doel om ziektes zoals AIDS, griep, West Nile virus, malaria, tuberculose, multiple sclerose, de ziekte van Parkinson en reumatoïde artritis 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 de incorporatie van de drie V principes (vervanging, vermindering en verfijning) bij al het onderzoek waarbij proefdieren ingezet worden, wordt er in dit kenniscentrum in een aparte, onafhankelijke Unit onderzoek gedaan om alternatieven voor het gebruik van proefdieren te ontwikkelen.

Traject voorafgaand aan een dierproef



Voordat een dierproef uitgevoerd kan worden, is er al een lange weg afgelegd. De eerste selectie van mogelijke kandidaat-geneesmiddelen vindt altijd plaats in het laboratorium door middel van *in vitro* technologie. Hierbij worden proeven in het lab gedaan (bijv. weefselkweek technieken) en worden geen proefdieren gebruikt.

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 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 verrichte 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 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. Verder is er krachtens artikel 14 van de wet op dierproeven, een proefdierdeskundige aangesteld bij het BPRC. Deze is permanent adviseur van de DEC en neemt zonder stemrecht aan de DEC vergaderingen deel. Om de onafhankelijkheid van de proefdierdeskundige te waarborgen heeft het BPRC er voor gekozen om voor deze positie een externe kandidaat aan te stellen.

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

Een belangrijk onderdeel van de ethische afweging die de DEC maakt is de taak om het voorstel om proefdieren in te zetten nauwgezet te toetsen op de mogelijkheid van het gebruik van alternatieve methoden. Als de beoogde antwoorden ook zonder inzet van proefdieren (vervanging), of met de inzet van minder proefdieren (vermindering), of met een andere proefopzet waarbij de proefdieren minder ongerief ondervinden (verfijning),

verkregen zouden kunnen worden dan zal de DEC negatief adviseren en wordt de voorgenomen dierproef niet uitgevoerd.



Aantal DEC aanvragen

In 2012 zijn er aan de DEC van het BPRC in totaal 45 nieuwe aanvragen ter advies voorgelegd.

In 18 gevallen ging het om meerjarige onderzoeksaanvragen. Dit betreft projectvoorstellen waarbij toestemming wordt gevraagd voor een langere periode voor het uitvoeren van een wetenschappelijk onderzoekstraject waarbij in een bestaand, goed omschreven, relevant diermodel onderzoek gedaan wordt naar preventie, ziekteverloop of behandeling van bepaalde ziektes. Positief advies kan worden afgegeven voor een periode van maximaal 5 jaar onder voorwaarde dat voor elk afzonderlijke dierexperiment een gedetailleerd sub-protocol wordt ingediend bij de vergunninghouder, met daarin specifieke informatie over exacte opzet en uitvoering van het experiment. De vergunninghouder vraagt dan nader advies aan de DEC over de uitvoering van het specifieke experiment. Over 17 meerjarige onderzoeksaanvragen werd een positief advies uitgebracht, bij 1 aanvraag pas na het verstrekken van extra informatie. Over 1 meerjarig onderzoeksplan is geen advies uitgebracht, omdat de commissie van mening was dat het betreffende diermodel nog niet voldoende gevalideerd was om er een meerjarig advies over uit te kunnen brengen.

Bij 27 aanvragen betrof het enkelvoudige experimenten met een specifiek omschreven maximale projectduur. Over deze aanvragen werd er in 16 gevallen direct positief geadviseerd. De overige 11 aanvragen werden in eerste instantie niet van advies voorzien. Hier moest er eerst extra informatie worden gegeven voordat een advies kon worden uitgebracht. Uiteindelijk kregen alle 27 aanvragen een positief advies.

Naast deze aanvragen werden er ook verzoeken ingediend tot aanpassingen in al lopende experimenten. 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 voor de dieren 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 2012 34 keer een positief advies uitgebracht over aanpassingen.

Het ontbreken van negatieve adviezen kan worden toegeschreven aan een uniek voortraject waarin niet goed onderbouwde onderzoeksvorstellen worden uitgefilterd. Onderzoekers dienen voorgenomen experimenten aan de hand van een uitgebreid formulier zeer nauwkeurig te beschrijven, alsmede de mogelijkheden en onmogelijkheden tot het gebruik van alternatieven te verkennen en te onderbouwen. Deze experimenten zijn daarvoor vaak al op wetenschappelijke kwaliteit beoordeeld en goedgekeurd door collega's in het onderzoeksveld. Vervolgens wordt de aanvraag door de proefdierdeskundige en door een door het BPRC ingestelde interne leescommissie op volledigheid nagekeken voordat het uiteindelijk voor advies wordt ingediend bij de DEC. De kans dat hier dan nog ondoordachte of ethisch slecht afgewogen voorstellen tussen zitten is daarmee heel klein geworden.



Huisvesting, verzorging en welzijn

Het BPRC herbergt drie soorten apen: resus apen (*Macaca mullata*), Java apen (*Macaca fascicularis*) en marmoset apen (*Callithrix jacchus*). Resus- en Java apen zijn makaken die veel voorkomend zijn in Azië, marmoset aapjes (ook bekend staand als witoorpenseelaapjes) komen voor in Zuid Amerika. Met het gereed komen van de nieuwbouw voldoet de huisvesting van de dieren volledig aan de Europese richtlijn 63/2010. Alle dieren zowel in de fokkolonie als in experimentele huisvesting zijn gehuisvest in groepen van 2 dieren of meer. In 2012 zijn er in de fokkolonie van het BPRC 160 geboortes geweest bij de resus apen, 26 bij de Java apen en 19 bij de marmosets. De resus- en Java apen die op het BPRC geboren worden, zijn in ieder geval de eerste vier jaar van hun leven onderdeel van een grote sociale groep, waar zij met de hele familie bij elkaar gehuisvest zijn. De marmosets zijn gehuisvest in familiegroepjes van een paartje met hun jongen waarbij de jongen minimaal 1,5-2 jaar gehuisvest blijven binnen deze familiestructuur.

Diertraining

Het trainen van dieren is een belangrijk hulpmiddel om stress bij de dieren te verminderen. Het BPRC vindt diertraining een essentieel onderdeel binnen het onderzoeksinstituut en richt zich in het bijzonder op training waarbij het gewenste bedrag beloond wordt (positieve bevestiging). Binnen een project dat door de EU gesubsidieerd wordt, wordt door de BPRC diertrainer samen met diertrainers van andere Europese instituten die zich met primatenonderzoek bezig houden een uitgebreid trainingsprogramma opgezet en beschreven. De training van dieren resulteert in betere resultaten door het verminderen van stress.

Diertraining begint op het BPRC al in de fokgroepen. De allereerste training die dagelijks uitgevoerd wordt met deze dieren is het socialiseren met de dierversorger. Wanneer een dier vanaf het begin op deze manier aan de dierversorger(s) gewend wordt, heeft dit veel voordelen voor later. Met behulp van deze socialisatie bereiken we rustige groepen en een goede basis om vanuit door te trainen. Dit laatste gebeurt met name intensief bij de dieren die in studies zullen gaan. Afhankelijk van de studies zijn er verschillende trainingen mogelijk zoals leren om op een weegschaal te gaan zitten, handen en voeten te presenteren zodat deze bevoeld en gecontroleerd kunnen worden, de mond te openen, een been te presenteren voor injectie enzovoorts. Het aanleren van specifieke handelingen aan de dieren vraagt tijd en specifieke expertise van de dierversorgers. Gedragsdeskundigen vormen een specifieke groep binnen de Animal Science Department (ASD). Onderzoek van deze groep resulteerde in 2012 onder meer in betere beschrijving en begrip van specifieke gedragingen van marmosets. Deze kennis wordt ingezet om de huisvesting verder te verbeteren.



Diergeneeskunde

De diergeneeskundige groep van het BPRC bestaat uit 3 dierenartsen, 2 assistenten aangevuld met een patholoog, en laboratoriummedewerkers. Deze groep is met name verantwoordelijk voor de controle op de gezondheid van de dieren in zowel de fokgebouwen als de dieren in studie. Naast deze gezondheidsbewaking onderzoekt deze groep ook of er verbeteringen mogelijk zijn in de gezondheidszorg voor de dieren. Voorbeelden zijn studies naar betere behandelmethodes, het verbeteren van de diëten voor de dieren, het onderzoek naar bij de dieren van nature voorkomende ziektes en de voorkoming en/of genezing hiervan, en het bepalen van stress op niet-invasieve manieren. Dit heeft o.a. geresulteerd in aanpassingen van het antibioticabeleid, verfijning



van specifieke technieken om EEG te meten, en het meten van stress factoren in haren in plaats van in bloed.

Hierbij wordt samengewerkt met verschillende nationale en internationale experts. Door deze studies te publiceren in de wetenschappelijke vakliteratuur worden onze resultaten gedeeld met anderen.

AAALAC

In 2012 heeft het BPRC de AAALAC accreditatie verkregen. AAALAC is een internationale non-profit organisatie die zich bezig houdt met huisvesting, verzorging en welzijn van proefdieren. Organisaties die voldoen aan hun hoge eisen kunnen geaccrediteerd worden en worden daarna regelmatig door hen gecontroleerd om het welzijn van de dieren optimaal te houden. Binnen Europa is het BPRC het eerste primatencentrum met een AAALAC accreditatie.



Details dierexperimenteel onderzoek

In totaal werden er in 2012 26 studies bij het BPRC verricht waarbij in totaal 282 proefdieren ingezet zijn. Meer specifiek zijn er 145 resus makaken ingezet in 15 studies, 20 Java makaken in 1 studie en 117 marmosets in 10 studies.

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), onderzoek met als doel een antwoord te krijgen op wetenschappelijke vragen en onderzoek m.b.t. het dier. Tabel 1 geeft weer hoeveel dieren voor de verschillende onderzoeksdoelen zijn gebruikt.

Doelen	Resusmakaken	Javamakaken	Marmosets
Onderzoek m.b.t. de mens	113	20	8
Wetenschappelijke vraag	32	0	99
Onderzoek m.b.t. het dier	0	0	10

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 (zie: Dierexperimenten Commissie). 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 zwaarder moeten de wetenschappelijke en volksgezondheid belangen wegen om het experiment te mogen uitvoeren. Ondanks dat ongerief moeilijk is te kwantificeren blijken de volgende categorieën in de praktijk goed bruikbaar:

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, tuberculose, artritis); 6, zeer ernstig ongerief. Onderzoek waarbij zeer ernstig ongerief vooraf wordt ingeschat wordt niet geaccepteerd binnen het BPRC.

In tabel 2 is per diersoort het ontvangen ongerief gespecificeerd.

Ontvangen ongerief	Resusmakaken	Javamakaken	Marmosets
Gering	0	0	0
Gering/matig	34	0	29
Matig	47	20	36
Matig/ernstig	38	0	7
Ernstig	26	0	39
Zeer ernstig	0	0	6

Tabel 2. Ingeschat ongerief ondergaan door ingezette dieren.



DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

Binnen de afdeling **Immunobiologie** wordt gewerkt aan de ziekten **multiple sclerose** (MS), **reumatoïde artritis** (reuma) en de **ziekte van Parkinson**. MS en reuma worden allebei veroorzaakt door een ongewenste reactie van het immuunsysteem tegen het eigen lichaam. In MS is het doelwit van de immuunreactie de isolatielaag van myeline rond de zenuwbanen in de hersenen en het ruggenmerg en bij reuma is de reactie gericht tegen het kraakbeen in de gewrichten. Bij de ziekte van Parkinson sterft, door nog onbekende oorzaak, een speciale groep onderin de hersenen gelegen zenuwcellen af die een centrale rol spelen in de coördinatie van bewegingen.

Voor het MS onderzoek worden in het BPRC voornamelijk marmoset apen gebruikt. De ziekte die opgewekt wordt in deze dieren lijkt in veel opzichten op de ziekte die bij mensen spontaan ontstaat. Een belangrijke reden voor het onderzoek naar MS in apen is de aanwezigheid van zogenoemde 'cytotoxische cellen'. Deze cellen spelen in de veel gebruikte ziektemodellen in knaagdieren een ondergeschikte rol, terwijl ze bij MS patiënten wel degelijk een rol spelen. MS is een ernstige neurologische ziekte, met symptomen die het dagelijks functioneren verstoren, zoals verlamming, blindheid en vermoeidheid. Onderzoek naar MS brengt dan ook met zich mee dat de dieren ook ongemak ondervinden van de symptomen die bij MS horen. In de loop der jaren is een zeer verfijnd diermodel van de ziekte in marmoset apen ontwikkeld.

In het jaar 2012 is er, naast een al bestaand model waarin de ziekte op milde wijze wordt opgewekt, een nieuw dergelijk model ontwikkeld. In beide modellen kunnen we verschillende aspecten van de ziekte in detail bestuderen. Het nieuwste model heeft als voordeel dat daarin verschillende aspecten in samenhang kunnen worden bestudeerd. In dit nieuwste model hebben we verschillende kandidaat therapieën voor MS getest.

Reuma is een ziekte die in Nederland bij ongeveer 4% van de mensen voorkomt. De ziekte wordt gekenmerkt door een pijnlijke ontsteking van één of meerdere gewrichten die kan lijden tot ernstige vervormingen en invaliditeit. Nieuwe medicijnen, die specifiek werken dan de oudere ontstekingsremmers en waarmee we de bijwerkingen beter kunnen controleren, zijn in ontwikkeling. Veel van deze specifiek werkende middelen binden aan doelwit moleculen die alleen in de mens of aap aanwezig zijn. Om informatie te verkrijgen over de veiligheid en de effectiviteit van dit soort middelen dient het onderzoek dus te worden uitgevoerd in een diersoort nauw verwant aan de mens, zoals de resus aap of de marmoset.



De ziekte wordt opgewekt door de dieren te immuniseren met componenten die in gewrichten voorkomen. De dieren worden tijdens de ontwikkeling van de ziekte intensief gecontroleerd op gewrichtszwelling en fysiologische veranderingen. Omdat de dieren last kunnen krijgen van gewrichtspijn wordt pijnbestrijding toegepast. Verder gebruiken wij een onderzoeksmethode die ook voor klinische studies in de mens gebruikt wordt. We stratificeren de dieren per groep, zodat de samenstelling van de verschillende behandelingsgroepen op herkenbare parameters zoals gewicht, leeftijd en sekse overeenkomen. Ook worden studies geblindeerd uitgevoerd, zodat de onderzoeker zo objectief mogelijk te dieren kan analyseren.

Om de aantallen dieren voor dit onderzoek zo laag mogelijk te houden, worden studies gebundeld, zodat we maar één controle groep nodig hebben.

De ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door verstoringen van de gecoördineerde beweging. Deze verstoringen worden veroorzaakt doordat in patiënten dopamine-producerende zenuwcellen afsterven. In marmoset apen kan Parkinson opgewekt worden met een stof die hetzelfde type zenuwcellen doet afsterven als in de mens. Dit maakt het model zeer representatief voor de ziekte. De dieren worden beoordeeld op gedragsveranderingen, motorische achteruitgang en Parkinsonistische symptomen (traagheid, beven). De testsystemen zijn zo gekozen dat er zoveel mogelijk gebruik gemaakt wordt van het natuurlijke gedrag van de aap, zoals de oprichtreflex en het springgedrag. Waar mogelijk worden de metingen verricht in de verblijfskooi. Hierdoor wordt mogelijke stress vermeden. Stress wordt gemeten aan de hand van cortisol in het haar van de dieren. Het stress hormoon bleek niet aantoonbaar veranderd door de handelingen in de studie.

In 2012 hebben we een nieuw model voor de marmoset aap ontwikkeld en gevalideerd. Het betreft een model waarbij de ziekte langzaam wordt opgewekt door toediening van lage doses van een stof die giftig is voor bepaalde zenuwcellen. Hierdoor is de vergelijkbaarheid van het model met de ziekte van Parkinson in de mens sterk verbeterd.

De afdeling Immunobiologie is gespecialiseerd in de ziekten zoals hierboven beschreven. Er zijn echter nog talloze andere aandoeningen van het immuunsysteem. De afdeling Immunobiologie voert ook toegepast wetenschappelijke projecten uit in samenwerking met onderzoekers uit biotechnologie en farmacie bedrijven, universiteiten of andere wetenschappelijke instellingen in binnen- en buitenland. Deze partners werken aan ziekten die niet binnen onze eigen directe interesse gebieden liggen, maar hebben een wetenschappelijke hypothese of nieuw geneesmiddel waarvan de waarheid of werking alleen testbaar is in apen. In het jaar 2012 betrof dit vraagstellingen die zich onder andere richtten op astma en die onderzocht zijn in resus apen. De belasting voor deze dieren was relatief mild.



DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

In 2012 is de afdeling **Virologie** gestart met het opzetten van diermodellen voor bestaande en nieuw opkomende infectieziekten veroorzaakt door **influenza virus** (Flu) en **West Nile virus** (WNV). Deze infecties veroorzaken vaak ernstige gezondheidsproblemen. Mensen in gebieden waar men leeft onder slechte hygiënische omstandigheden en mensen met een slecht of nog niet volledig ontwikkeld of onderdrukt afweersysteem, zoals ouderen en (zeer) jonge kinderen, zijn extra gevoelig voor deze ziektes. Verschillende diersoorten zijn gevoelig voor infecties met Flu en WNV, maar met name bij apen vertonen de infecties alsmede het ziekteverloop een grote gelijkenis met mensen. Doordat het afweersysteem van apen zeer sterk lijkt op dat van de mens zijn deze proefdiermodellen uitermate geschikt om niet alleen toegepast onderzoek naar vaccins of medicijnen (“werkt het?”) te doen maar ook om fundamenteel onderzoek (“hoe werkt het?”) te doen. Dit laatste is vaak niet mogelijk in modellen waarbij andere diersoorten gebruikt worden omdat hun afweersysteem afwijkt van dat van de aap of mens. De infecties met Flu en WNV in onze apen modellen verlopen in het algemeen hetzelfde als een infectie bij de mens: ze krijgen koorts en moeten hoesten maar raken het virus na enkele dagen weer kwijt. De dieren zijn dan weer hersteld van hun infectie.

Een belangrijk deel van ons onderzoek richt zich op de werkingsmechanisme(n) van vaccins tegen Flu en WNV. Als een vaccin bescherming biedt tegen een experimentele infectie met een bepaald virus, is het belangrijk om te weten te komen welk mechanisme(n) of activiteit van het afweersysteem verantwoordelijk is voor deze beschermende werking. Als we deze zgn. “correlatie van bescherming” ophelderen kunnen we op basis hiervan nieuwe en wellicht krachtigere vaccins ontwikkelen.



Naast bovenstaande infectieziekten is ook dit jaar weer onderzoek gedaan naar virale infectieziekten waar al jaren aan wordt gewerkt, nl. **humaan immuundeficiëntie virus** (HIV, de veroorzaker van AIDS) en **hepatitis C virus** (HCV). Bij het HIV werk worden nieuwe vaccins getest in een goed gedefinieerd apenmodel als model voor HIV infecties: S(H)IV in resus apen. Tijdens dergelijk studies worden de dieren gevaccineerd waarna het SHIV virus toegediend wordt om te bestuderen of ze beschermd zijn door het vaccin. Indien de dieren toch geïnfecteerd raken, dan wordt de studie beëindigd ver voordat de dieren ziek worden en AIDS ontwikkelen.

De ontwikkeling van een vaccin en het onderzoek naar geschikte antivirale middelen tegen HCV wordt ernstig belemmerd doordat de onderzoeksmogelijkheden beperkt zijn. Het virus is namelijk niet buiten het lichaam (*in vitro*) te kweken en bovendien kunnen alleen mensen en chimpansees worden geïnfecteerd met HCV. Aangezien Nederlandse en Europese regelgeving onderzoek met chimpansees verbiedt is er veel behoefte aan een ander diermodel. Wij hebben geprobeerd om een alternatief HCV infectiemodel op te zetten door gebruik te maken van een hepatitis virus dat sterk lijkt op HCV, het zgn. GBV-B virus, dat marmoset apen kan infecteren. Een aantal marmosets



zijn geïnfecteerd met dit virus waarbij de dieren voor een periode van maximaal 18 weken werden vervolgd. Tijdens deze periode hadden de dieren geen ziekteverschijnselen en werd er geen chronische infectie waargenomen. Daarmee week het ziekteverloop dus af van dat van HCV en is besloten om te stoppen met het onderzoek naar het vinden van een alternatief HCV infectiemodel met dit virus.

Verder heeft de afdeling geïnvesteerd in de ontwikkeling van testen die uitgevoerd kunnen worden in reageerbuizen (en dus niet in een aap). Er is een zgn. *in vitro* volbloed stimulatietest opgezet waarmee activatie van diverse soorten immuun cellen gemeten kan worden. Zogenaamde “antigeen-presenterende cellen” (APC) zijn belangrijk voor het maken van afweerreacties tegen schadelijke organismen zoals virussen, bacteriën en schimmels. Deze APC zijn ook nodig voor het opbouwen van immuniteit na vaccinatie. Met deze *in vitro* test kan dus mogelijk ook een selectie worden gemaakt van vaccin preparaten die een goede afweer zouden kunnen opwekken zonder daarvoor direct dieren in te hoeven zetten. Een ander voorbeeld van het ontwikkelen van een nieuwe *in vitro* test is het kweken van levercellen. De lever is een orgaan met vele verschillende celtypen. Welke rol deze verschillende cellen spelen in het ontstaan van bijvoorbeeld leverziekten is niet bekend. Momenteel wordt een methode opgezet om verschillende primaire cellen uit een donorlever van resus apen te isoleren en te karakteriseren. In de toekomst hopen we zo over een *in vitro* kweekstelsel te kunnen beschikken waarin verschillende lever-gerelateerde ziekteprocessen (o.a. veroorzaakt door bijv. hepatitis C virus infectie) kunnen worden bestudeerd.

Daarnaast blijven we werken aan het verfijnen van bepaalde meettechnieken. Zo zijn er gevoelige methoden ontwikkeld om besmetting met verschillende virussen, zoals polyoma-, influenza-, en West Nile virussen te kunnen bepalen. Dit vindt plaats vanuit onze diagnostische service unit. Door deze unit is het BPRC in staat geweest om fokkolonies op te zetten die vrij zijn van bepaalde virussen en om deze ook virusvrij te houden. Dit betekent dat onze koloniedieren vrij zijn van retrovirussen als SIV, STLV en SRV, en ook van het herpes B virus. Door onze expertise bepalen wij ook de virus statussen van apen die gehouden worden in andere instellingen in Europa, zoals dierentuinen en onderzoekscentra. Daarnaast ondersteunen wij ook apenopvangcentra in Afrika, Azië en Zuid-Amerika.

Tenslotte is een begin gemaakt met het gebruik van transponders. Dit zijn kleine apparaatjes die bij een dier onderhuids kunnen worden aangebracht en in de tijd zeer regelmatig bv. de temperatuur kunnen meten. De dieren ondervinden hier geen hinder van en hoeven hierdoor niet regelmatig verdoofd te worden om de temperatuur te bepalen tijdens een experiment. Bovendien wordt op deze manier een beter inzicht verkregen in het verloop van diverse ziekteprocessen en kan nauwkeuriger het effect van een nieuw medicijn of een vaccin worden vastgesteld.



DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

Binnen de afdeling **Parasitologie** wordt gewerkt aan **malaria** en **tuberculose**. Malaria is nog steeds een groot probleem in veel landen en er is een sterke behoefte aan vaccins en nieuwe geneesmiddelen. Wij werken aan medicijnontwikkeling tegen een specifieke vorm van malaria, veroorzaakt door de menselijke malariaparasiet *Plasmodium vivax*, die bijzonder moeilijk te behandelen is.



Uniek aan *Plasmodium vivax* is dat de parasiet na de muggenbeet die malaria overbrengt, slapende parasietvormen in de lever aanmaakt. Deze slapende parasieten kunnen weer gaan groeien, waardoor opnieuw het malaria ziektebeeld optreedt zonder dat er een nieuwe

besmetting is opgetreden. Tot nu toe is er maar één werkzaam geneesmiddel dat helaas niet optimaal is. Het middel moet heel vaak ingenomen worden en kan in bepaalde bevolkingsgroepen ernstige bijwerkingen veroorzaken. Wij zijn daarom specifiek op zoek naar nieuwe geneesmiddelen. Bij dit onderzoek gebruiken we apenmalaria parasieten. Deze parasieten kennen ook een slapend stadium, en er zijn geen andere diermodellen voor de slapende menselijke parasieten. In 2012 hebben wij resusapen besmet met apenmalaria parasieten. Nadat bloed was afgenomen om de muggen te voeden zijn de apen direct genezen met anti-malaria medicijnen en na controle zijn de dieren teruggegaan naar de kolonie. Uiteindelijk leverde ons dat de parasieten (zogenaamde sporozoieten) op die door de mug overgebracht worden, en die gebruiken wij om in kweekschachtjes levercellen te besmetten. Met behulp van deze *in vitro* methoden kunnen wij dan vele potentiële nieuwe geneesmiddelen testen op activiteit zonder daarvoor dieren te hoeven infecteren. In 2012 hebben we ook een test gedaan waarin we apen hebben besmet met malaria en vervolgens behandeld met een experimenteel medicijn, om te onderzoeken of dit medicijn in dit diermodel de slapende parasieten in de lever kan doden. Ook deze dieren zijn aan het einde van de proef genezen van malaria met anti-malaria medicijnen.



Wereldwijd sterft naar schatting iedere 20 seconden iemand aan de gevolgen van tuberculose (TB). Antibiotica zijn weinig effectief tegen deze bacteriële infectieziekte. Resistentie, waarbij de bacterie ongevoelig raakt voor de werking van het antibioticum, vormt een serieuze bedreiging voor de wereldgezondheid. Het huidig beschikbare vaccin, BCG (een verzwakte bacterie stam), blijkt sterk wisselende bescherming te geven in verschillende bevolkingsgroepen en is niet voor iedereen veilig. Om tuberculose efficiënter te kunnen bestrijden, zijn nieuwe middelen en betere behandelmethoden nodig. De afdeling Parasitologie levert middels fundamenteel en toegepast onderzoek een bijdrage aan de ontwikkeling van betere geneesmiddelen en met name vaccins tegen TB.

Met fundamenteel (immunologisch) onderzoek wordt een beter inzicht verkregen in het ziekteproces en het mechanisme van bescherming. Wij gebruiken hiervoor resus- en Java makaken. Er zijn geen andere diermodellen voor TB die geschikt zijn voor vaccin studies en die de variatie in menselijke immuunreacties goed na kunnen bootsen.

Besmetting van makaken met de TB bacterie leidt tot ziekte en daarmee tot specifiek ongerief. De besmettingsfase wordt in deze modellen zo kort mogelijk gehouden en diverse gezondheidsmetingen worden gebruikt om het ziekteproces en het behandel-effect zo nauwkeurig mogelijk in kaart te brengen in zo klein mogelijke diergroepen. Het ongerief wordt strikt bewaakt tijdens



de besmettingsfase. Om ernstig ongerief te voorkomen en (voortijdige) humane eindpunten te kiezen wanneer dat nodig blijkt worden de dieren nauwkeurig in de gaten gehouden en worden alle gezondheidsmetingen zorgvuldig meegenomen in de besluitvorming.

In het jaar 2012 richtte ons onderzoek zich op een drietal onderwerpen:

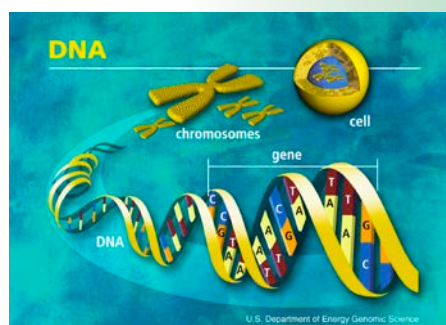
- 1) het bestuderen van (een verscheidenheid aan) afweerreacties in verschillende makaakpopulaties in het algemeen en tegen BCG en TB bacteriën in het bijzonder,
- 2) het bestuderen van hulpstoffen bij vaccinatie - zogenaamde adjuvantia - voor wat betreft hun afweerstimulerende werking en veiligheid, en
- 3) het opzetten van een nieuw TB model in marmosets met het oog op mogelijke toekomstige geneesmiddelen studies.



DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

De afdeling **Vergelijkende Genetica en Verfijning** bepaalt de genetische achtergrond van de apen en voert zelf geen experimenten met dieren uit. De nadruk ligt op de genen van het major histocompatibility complex (MHC). De eiwitten van dit complex spelen een belangrijke rol in de herkenning van bacteriën, virussen, parasieten en andere ziekteverwekkers en kunnen van individu tot individu sterk variëren. Dit kan weer leiden tot verschillen in gevoeligheid voor allerlei ziekten. De MHC typeringen kunnen bijvoorbeeld worden gebruikt om apen te selecteren voor onderzoek naar infectieziekten. Juist door selectie van alleen de gevoelige apen kan het aantal dieren nodig voor een experiment verminderd worden. Daarnaast worden de typeringen gebruikt om inteelt te voorkomen.

DNA is opgebouwd uit lange ketens van vier chemisch bouwstenen of basen. Genen worden gecodeerd door bepaalde volgorden van basen. Het genetisch onderzoek binnen de afdeling bestaat voornamelijk uit het bepalen van de basenvolgorde, het zogenaamde "sequenzen". De basevolgorden van de genen kunnen worden vertaald naar de eiwitten die bepalend voor de herkenning van lichaamsvreemde stoffen.



Sinds 2011 heeft de afdeling de beschikking over een 454 machine, die werkt volgens de nieuwste principes van Next Generation Sequencing. De capaciteit van deze verfijnde machine is enorm in vergelijking met de oude systemen. Waar met de oude apparaten nog hooguit 200.000 basen per run werd gehaald, loopt de capaciteit nu op tot 35 miljoen basen per run. Door de aanschaf van dit apparaat kan de afdeling ook sneller en beter voldoen aan de vraag van onderzoekers in andere afdelingen.

Voor de genetische bepalingen is van elke aap materiaal nodig. Dit wordt op eenvoudige wijze geïsoleerd uit een bloedmonster dat afgenomen wordt tijdens de jaarlijkse gezondheidscontroles. Daarnaast is het mogelijk om een bepaald type witte bloedcellen, genaamd B-lymfocyten, zodanig te bewerken dat deze cellen zich in een kweekfles blijven delen. Dergelijke getransformeerde B-lymfocyten worden tot grotere hoeveelheden opgekweekt en kunnen daarna worden ingevroren voor later gebruik. Op deze wijze zijn we verzekerd van een bron om telkens opnieuw DNA te isoleren en hoeft voor dit doel niet opnieuw bloed te worden afgenomen. Daarnaast kunnen DNA en B-cel monsters uitgewisseld worden met andere onderzoekscentra, zowel binnen als buiten Europa. Deze samenwerking leidt tot minder proefdiergebruik en minder ongerief.



Binnen de **Unit Alternatieven** wordt wetenschappelijk onderzoek verricht met als doel het vervangen, verminderen of verfijnen (de drie V's) van dierexperimenteel onderzoek. Daarnaast fungeert de Unit Alternatieven als centrale communicatiebron voor de onderwerpen die te maken hebben met alternatieven voor dierproeven binnen het BPRC en wordt actief bijgedragen aan het publieke debat over dierproeven en de alternatieven daarvoor. Dit gebeurt mede middels publicatie van dit proefdierkundig jaarverslag.

Het wetenschappelijk onderzoek binnen de Unit Alternatieven is georganiseerd langs twee hoofdlijnen. Voor beide hoofdlijnen is in 2010 steun verworven van de Europese Unie, waarvoor de Unit binnen het kader van EUPRIM-NETII het onderzoek naar alternatieven voor primaten coördineert.

De eerste onderzoekslijn is gericht op het ontwikkelen van *in vitro* methoden. *In vitro* methoden zijn proeven in het lab in plaats van proeven in een dier, die ingezet kunnen worden om experimenten met levende dieren te vervangen of te verminderen. Veel teststoffen hebben effecten op bepaalde celtypen. Door kweekmethoden op te zetten voor deze specifieke celtypen (door primaire celkweek of stamcel technologie) kunnen kandidaat teststoffen voordat ze in een proefdier getest zouden worden op deze celkweken getest worden. Binnen het Instituut wordt dit de *pre in vivo* testfase genoemd.

Celkweken worden opgezet vanuit bloed of stukjes dierlijk of menselijk materiaal verkregen uit biopten of van donoren. Belangrijk daarbij is dat er nooit dieren specifiek geofferd worden voor de start van deze kweken, maar dat er altijd sprake is van dieren die vanwege ouderdom of beëindiging van een ander experiment geëuthanaseerd worden. In tegenstelling tot het werk met cellijnen zijn deze kweeksystemen vaak kortdurend en eindig. Toch hebben deze 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.

Wij hebben ondertussen technologie ontwikkeld die het mogelijk maakt om met name cellen uit het centraal zenuwstelsel (astrocyten en microglia) alsmede cellen die een belangrijke rol spelen in het immuunsysteem (macrofagen en dendritische cellen opgekweekt uit bloed en beenmerg) op te kweken. Studies met deze celtypen hebben geleid tot nieuwe inzichten en werden ook dit jaar vaak ingezet als *pre in vivo* testfase. Ultiem doel is om de diermodellen uiteindelijk geheel te kunnen vervangen door *in vitro* methoden.

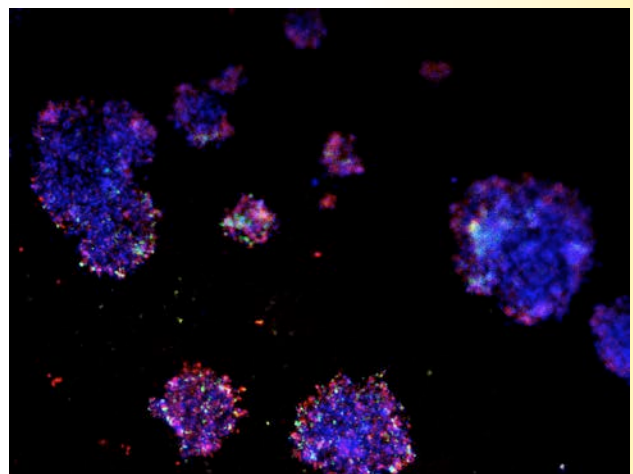
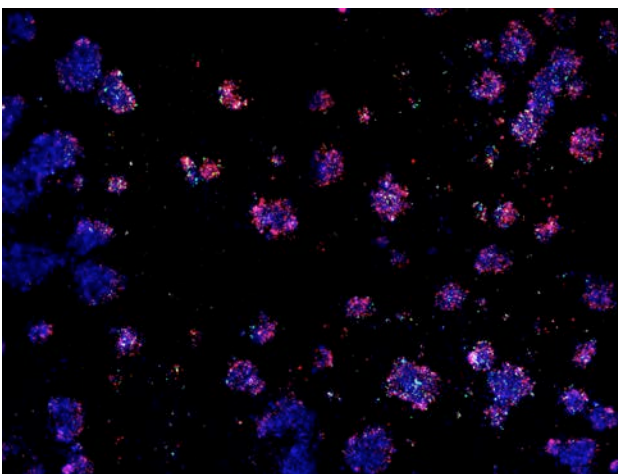


DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

Een tweede onderzoekslijn is gericht op verfijning van bepaalde protocollen binnen het instituut. Om het immuunsysteem extra te activeren wordt er 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 injectieplaatsen. Binnen de Unit wordt op verschillende manieren gewerkt 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 modelleren hebben we zelf *in vitro* bioassays ontwikkeld op basis van menselijke cellijnen. Om de ongewenste bijwerkingen van adjuvantia te modelleren hebben wij in de afgelopen jaren een *in vitro* kweekmodel opgezet waarvoor menselijk bloed gebruikt wordt. Het afgelopen jaar hebben we dit *in vitro* model van 2D kweekomstandigheden naar 3D kweekomstandigheden opgeschaald om zo nog nauwkeuriger en natuurgetrouwer de bijwerkingen na te kunnen bootsen.

Alle beschreven technieken zijn volledig proefdiervrij en worden nu gebruikt in top-down en bottom-up benaderingen. Bij de top-down benadering nemen we een oorspronkelijk adjuvant als uitgangspunt en proberen we in dat adjuvant kleine veranderingen aan te brengen om zodoende de onwenselijke bijwerkingen te verminderen. Bij de bottom-up benadering is het oorspronkelijke adjuvant in zeer kleine onderdelen opgesplitst en worden deze onderdelen allen eerst afzonderlijk in bioassays getest op de gewenste immuun-stimulerende activiteit. Onderdelen die actief zijn zouden dan in de toekomst als basisbouwstenen voor een nieuw adjuvant gebruikt kunnen worden.



Microscopische opnamen van 3D kweken van menselijke bloed cellen die granulomen vormen in een kweekbakje. In blauw zijn de celkernen gekleurd, in rood en groen verschillende celtypes.



Uitgelicht: Gedragsonderzoek

Apen zijn net als mensen zeer sociale wezens. Ze brengen hun hele leven door in een groep met soortgenoten en hun sociale gedrag is divers en complex (Figuur 1). Door deze sociale complexiteit hebben apen relatief grote hersenen ontwikkeld. Hoe slim apen precies zijn, en hoe ze deze slimheid in hun sociale gedrag gebruiken is echter een open vraag. Het gedragsonderzoek bij het BPRC probeert door middel van uitgekiende gedragsobservaties en non-invasieve gedragsexperimenten antwoorden op deze vragen te krijgen.

Complex sociaal gedrag

Het gedragsonderzoek richt zich vooral op makaken, apen die in groepen van 10-60 dieren leven. De vrouwtjes blijven hun hele leven in hun geboortegroep, de mannetjes verhuizen als pubers naar andere groepen. Het sociaal gedrag binnen de groep is gevarieerd. Dieren kunnen elkaar domineren of juist onderdanigheid tonen, elkaar vlooien en hebben ook vaak seks. Het domineren leidt zowel bij mannetjes als vrouwtjes tot een duidelijke dominantie hiërarchie, waar ondergeschikte dieren hun positie ten opzichte van dominanten aangeven met het 'blote tanden' signaal (Figuur 2). Dominantie wordt niet alleen door individuele kracht bepaald, tijdens conflicten is ook hulp van anderen om een coalitie te vormen cruciaal. Hierbij steunen familie en vrienden elkaar.

In de Middeleeuwen waren makaken het symbool voor promiscuïteit (wisselende sexuele contacten). En inderdaad binnen een makakengroep wordt veel gepaard. Theoretisch zou je dan misschien verwachten dat het dominante mannetje de meeste paringen heeft, maar dit is lang niet altijd zo. Vrouwtjes en niet-dominante mannetjes paren ook met elkaar. Het is de vraag hoe ze er voor zorgen dat dit hen lukt.

Slimme apen?

Mensen zijn de slimste apen. Een van deze menselijke slimmigheden is het vermogen om te begrijpen dat ook andere individuen gedachten, wensen, bedoelingen en kennis hebben.

Mensapen, die nauw verwant zijn met de mens, hebben dit vermogen in beperkte mate. Van de minder aan ons verwante apen, zoals makaken, weten we helemaal nog niet wat ze begrijpen terwijl dit wel van groot belang is om de evolutie van onze menselijke vaardigheden te snappen. We zijn daarom gestart met simpele gedragsexperimenten.



In de simpelste taak wordt gekeken of de dieren snappen waar een onderzoeker zijn blik op richt. De aap en de onderzoeker zitten tegenover elkaar, op ongeveer ooghoogte. Om de aandacht van de aap te trekken heeft de onderzoeker eten in de hand, maar geeft dit nog niet aan de aap. Eerst kijkt de onderzoeker 10 seconden opzij of, in de controle situatie, naar de aap. Gefilmd wordt of de aap in dezelfde richting als de onderzoeker kijkt of bijvoorbeeld naar het eten. Ongeacht zijn gedrag krijgt het dier daarna het eten. Zoals we verwachtten, kijken apen mee met onderzoekers. Vervolgonderzoek toonde aan dat apen tevens snappen dat iemand iets interessants kan zien wat achter een schot geplaatst is: ze gaan zelf vervolgens kijken vanaf een plek waar ze ook zicht hebben op wat er zich achter het schot bevindt. Ook begrijpen ze naar wie apen op getoonde foto's kijken en of een ander kan zien waar eten ligt. Alles bij elkaar snappen makaken dus vrij veel van wat andere individuen kunnen zien. Of niet-dominante mannetjes en vrouwtjes deze kennis dan ook gebruiken om te paren ondanks de inmenging van het dominante mannetje is vervolgens onderzocht.

Bedrog, maar hoe?

Bij slimme gedragsobservaties, waar de dieren gewoon hun binnen- en buitenverblijf kunnen gebruiken maar waarbij de ruiten tussen het binnen- en buitenverblijf afgeplakt zijn, keken we wie paart en welke dieren daarbij aanwezig zijn. Het blijkt dat vrouwtjes en niet-dominante mannetjes veel vaker seks hebben als het dominante mannetje afwezig is dan wanneer hij hen wel kan zien. Het lijkt er echter niet op dat ze zich doelbewust verstoppen, het is eerder dat ze gebruik maken van de omstandigheden. Daarnaast hebben mannetjes en vrouwtjes die vaak samen zijn en elkaar vlooiën een voorkeur om met elkaar te paren. Zo'n aardig mannetje is ook vaker de vader van het kind dan mannetjes die niet zo aardig naar een vrouwtje zijn. Met deze kennis over hun gedrag kunnen we de huisvesting van apen nog verder verbeteren.

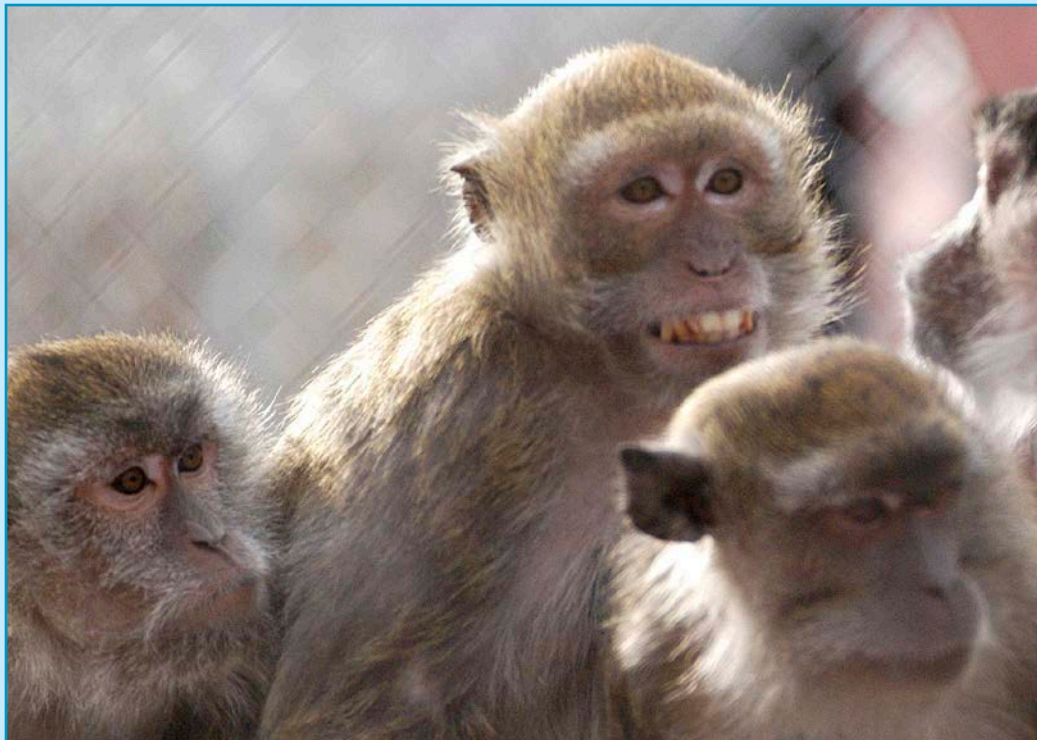
Complex gedrag, simpele apen?

Makaken blijken dus behoorlijk slimme dieren te zijn. Ze snappen wat een ander kan zien en er zijn niet veel diersoorten die dit ook kunnen. Deze slimheid lijken ze echter niet direct in hun voordeel te gebruiken bij hun sociale gedrag; dit lijkt eerder gebaseerd op simpel leren van wat wel en niet werkt. Maar óf dit gat tussen wat de dieren in gedragsexperimenten kunnen en hoe ze dit sociaal gebruiken écht zo groot is als dat we nu denken, zal uit toekomstig onderzoek moeten blijken.





Figuur 1. Makaken leven in een groep



Figuur 2. Het 'blote tanden' signaal van onderdanigheid bij makaken. Dit signaal voorkomt en vermindert conflicten.



Openheid en communicatie

Naast het inpassen van de drie V principes binnen de eigen organisatie 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 en zijn actief betrokken bij organisaties zoals de Biotechnische Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde, en Europese Vereniging voor dierenartsen. Door het uitwisselen van ervaringen met vakgenoten kunnen methoden en protocollen van verschillende instituten op het gebied van voeding, huisvesting en verzorging gestandaardiseerd worden en wordt een belangrijke bijdrage geleverd aan de drie V's.

Verder heeft de secretaris van de DEC van het BPRC 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.

Door het geven van rondleidingen, open dagen en voorlichtingen probeert het BPRC zo transparant mogelijk te zijn. Vanzelfsprekend kan dit alleen met inachtneming van het waarborgen van de veiligheid en gezondheid van dier en mens. 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, zoals scholieren en studenten. Ook in 2012 zijn er rondleidingen geweest voor een groot aantal scholen, opleidingen en geïnteresseerde groepen uit binnen- en buitenland, en hebben onze diertrainers en kolonimanagers lezingen verzorgd bij verschillende gelegenheden. Daarnaast geeft het BPRC workshops op vaktechnische gebieden. In 2012 heeft het BPRC in samenwerking met Animal Concepts een internationale workshop gehouden over verrijking en het belang hiervan en won het BPRC de prijs voor beste artikel in het vakblad voor dierverzorgers: Biotechniek. Verder verschaft het BPRC op verzoek informatie aan de Stichting Informatie Dierproeven (www.stichtinginformatiedierproeven.nl), levert het sprekers voor debatten over proefdiergebruik, en is het hoofd van de Unit Alternatieven sinds 2010 lid van de redactieraad die de brochure "Dierproeven: Zo doen ze dat!" op inhoud toetst.

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').

