

# Alternatief voor dierproeven waardevol voor geneeskunde

4 januari 2021



Alleen al in Duitsland werden in 2018 meer dan 2,8 miljoen dieren voor dierproeven gebruikt. “Bij ons instituut werken we met verschillende groepen aan nieuwe concepten voor chemische risicobeoordeling die een alternatief bieden voor de dieproeven die nu nog nodig zijn”, aldus Dr. Sylvia Escher, hoofd van de afdeling In-silico Toxicologie bij Fraunhofer ITEM in Hannover.

Twee voorbeelden van dergelijke [projecten](#) zijn EXITOX en EU-ToxRisk. Binnen deze projecten worden teststrategieën ontwikkeld op basis van menselijke cellijnen en orgaandelen, die bedoeld zijn om dierproeven te verminderen en op lange termijn te vervangen. Het onderzoek richt zich voornamelijk op het ontwikkelen van alternatieve methoden voor de effecten van chemische stoffen op longen. Het kan de opmaat zijn naar de complete vervanging van dierproeven, ook in de geneeskunde.

Aan het vervangen van dierproeven door, bijvoorbeeld de inzet van ‘organs-on-a-chip’-technologie of door combinaties van big data- en AI-technologie waarmee virtuele proeven op menspopulaties gehouden kunnen worden is een ontwikkeling waar al langer [gewerkt](#) wordt. De onderzoeken die nu door Fraunhofer ITEM en partners uitgevoerd worden, hebben hetzelfde doel, maar vanuit een andere aanvliegroute.

## **Beter alternatief voor dierproeven**

Bij de ontwikkeling van deze alternatieven voor dierproeven is het doel overigens niet alleen het verminderen van proefdiergebruik. Minstens zo belangrijk is het feit dat de wetenschappers alternatieven willen ontwikkelen die ook betere resultaten leveren.

Bij conventionele dierproeven observeren wetenschappers het optreden van toxische effecten, zoals ontsteking of weefselveranderingen in het relevante orgaan, na toediening van de teststof. Ze proberen in het bijzonder vast te stellen of continue blootstelling aan een stof het organisme schaadt of dat een lage concentratie, zoals die welke dagelijks uit de lucht wordt opgenomen, onkritisch blijft.

“In EU-ToxRisk en EXITOX onderzoeken we het werkingsmechanisme dat leidt tot het waargenomen toxische effect. En aangezien we menselijke testsystemen gebruiken in plaats van dierproeven, hopen we van harte dat de resultaten relevanter zullen zijn voor mensen”, vertelt Escher.

## **Simulaties met menselijk weefsel**

Een van de onderzoeken waarvoor een alternatieve testmethode gezocht wordt is het effect van een industrieel geproduceerde variant van diacetyl, een stof die van natuurlijk in boter voorkomt, bij inademing. Onderzocht wordt of dit schadelijke effecten kan hebben op de longen. Fraunhofer ITEM heeft, als alternatief voor dierproeven, hiervoor een nieuw apparaat ontwikkeld; de P.R.I.T. ExpoCube. Hiermee kan het effect van vluchtige stoffen op cellen en weefsel gesimuleerd worden.

Om de situatie in de longen te simuleren, gebruiken de wetenschappers menselijke bronchiale epitheelcellen die worden gekweekt op membranen aan het lucht-vloeistofgrensvlak. Gasvormig diacetyl wordt met behulp van de P.R.I.T. ExpoCube over het oppervlak van deze cellen geleid. Biochemische methoden worden vervolgens gebruikt om het effect op de cellen te onderzoeken. Na een uitgebreide analyse van genexpressie, kunnen onderzoekers identificeren welke genen de cellen hebben geactiveerd of gedeactiveerd. Vervolgens gebruiken ze deze gegevens om te bepalen welke signaalpaden binnen de cel geactiveerd zijn. Dit kunnen signaalroutes zijn die leiden tot de productie van stoffen die ontstekingen veroorzaken.

## **Onderzoek op orgaanniveau**

De volgende stap wordt het onderzoek op orgaanniveau uitgevoerd. Daarvoor wordt levend weefsel gebruikt dat gekweekt is uit menselijke longen. Weefsel waarin veel functies van de longen zit. Net als bij de celculturen worden het gekweekte longweefsel in de P.R.I.T. ExpoCube blootgesteld aan diacetyl en vervolgens geanalyseerd.

Om het gedrag van ingeademde stoffen in het lichaam te simuleren, gebruiken de onderzoekers complexe rekenmodellen, zogenoemde ‘in silico-methoden’. Deze computergestuurde modellen kunnen met een hoge mate van nauwkeurigheid reproduceren hoe een organisme een ingeademde stof opneemt, verdeelt en uitscheidt. “In combinatie geven in vitro en in silico data een nauwkeuriger beeld van hoe stoffen zoals diacetyl de longen beschadigen”, legt Escher uit.

## **Gegevens uit vergelijkbare stoffen**

Een eerste stap om alternatieve methoden in risicobeoordeling op te nemen, is de read-across-benadering. Als een nieuwe chemische stof volgens deze methode moet worden goedgekeurd, is de eerste taak het zoeken naar vergelijkbare stoffen waarvoor al toxicologische gegevens uit dierproeven bestaan. Bij de read-across-benadering worden deze gegevens vervolgens toegepast op de nieuwe chemische stof.

“Deze aanpak wordt al gebruikt. In de praktijk blijkt het echter nog moeilijk aan te tonen dat twee chemicaliën zo op elkaar lijken dat ze inderdaad dezelfde toxiciteit hebben. Dit is de reden waarom read-across-benaderingen vaak niet worden geaccepteerd door de regelgevende autoriteiten”, aldus Escher.

In de casestudies onderzochten projectteams groepen nauw verwante stoffen en verzamelden ze uitgebreide in-vitro- en in-silico-gegevens. Op basis van deze onderzoeken konden ze aantonen dat de alternatieve methoden perfect in staat zijn om de toxiciteit van structureel verwante materialen te bepalen.

Bij het EU-ToxRisk-project zijn niet alleen universiteiten, onderzoeksinstituten en bedrijven betrokken, maar ook regelgevende instanties. Nauw overleg met toxicologen die voor regelgevende instanties werken, is van cruciaal belang om deze nieuwe geïntegreerde teststrategieën een succes te maken. Alleen als de nationale en EU-autoriteiten deze nieuw ontwikkelde processen voor het beoordelen van toxiciteit goedkeuren, kunnen dierproeven worden vervangen.