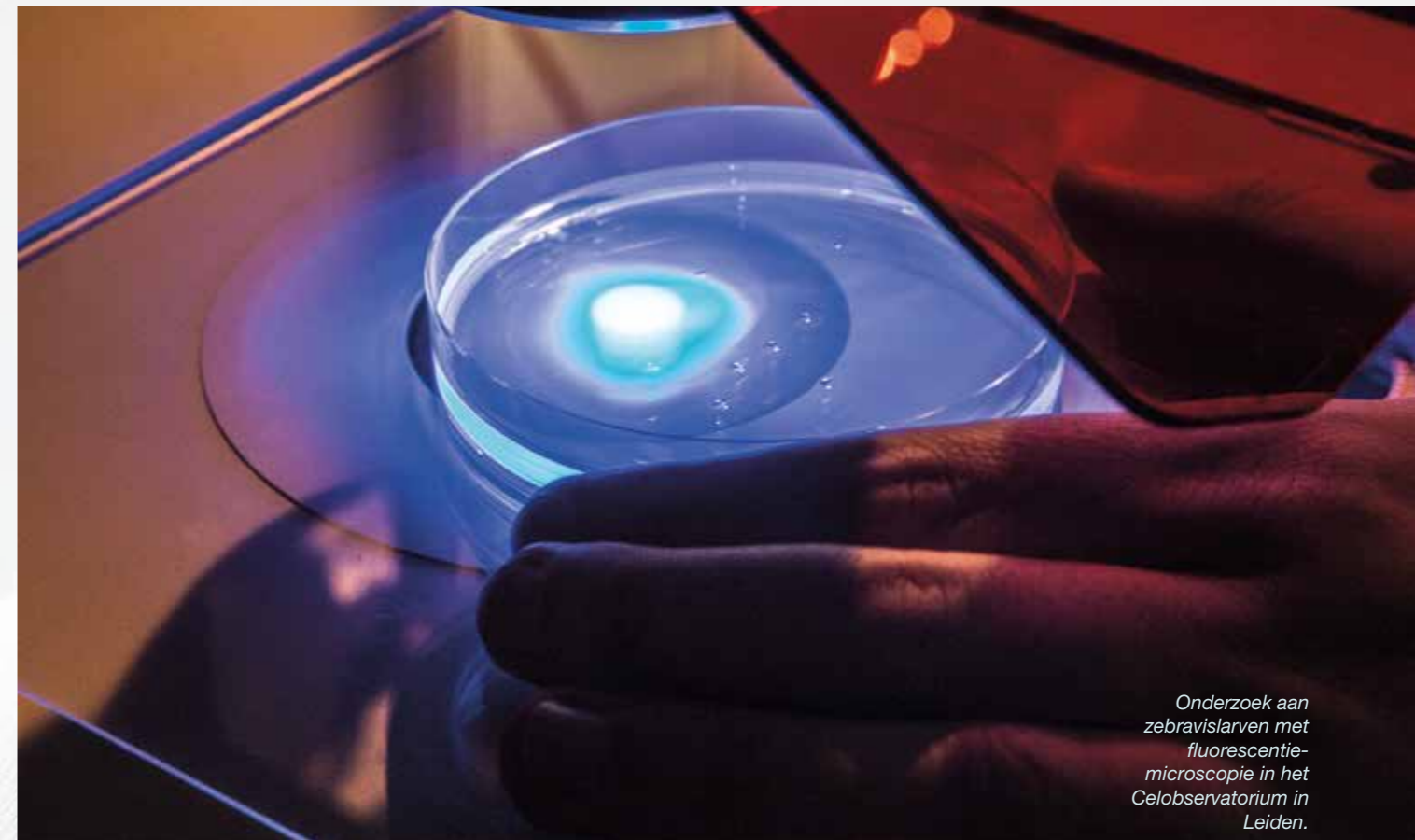


in-vitro modellen bieden steeds beter dierproefalternatief

Erasmus MC gebruikt tumorplakjes om bijvoorbeeld de effectiviteit van een tumorbehandeling te testen. Het lijkt een goed alternatief voor xenograftmuizen waar een menselijke tumor is ingebracht (foto: Stichting Proefdier - Bas Kijzers).



Onderzoek aan zebrafishlarven met fluorescentie-microscopie in het Celobservatorium in Leiden.

# Op naar 2025 – zijn er voldoende alternatieven voor dierproeven?

**Van organen op een chip tot plakjes operatieafval – er zijn tal van alternatieven mogelijk als je dierproeven wilt vermijden. Maar is dat genoeg voor de Nederlandse ambitie om in 2025 vrijwel proefdiervrij te zijn?**

Redactie Els van den Brink | Fotografie: Foodnote, Stichting Proefdier, Bas Kijzers

'Nederland moet in 2025 wereldwijd koploper zijn met innovatieve onderzoeksmethoden zonder dierproeven', stelde staatssecretaris van Dam van Economische zaken in december 2016. De aankondiging zorgde voor de nodige onrust onder wetenschappers. Zijn de alternatieven al wel ver genoeg ontwikkeld? Jan van der Valk, hoofd van het 3R's-Centre Utrecht Life Sciences van de Universiteit Utrecht, vindt het idee niet zo vreemd. "Binnen onze instelling zitten wij op dezelfde lijn als het rapport van het Nationaal Comité advies dierproe-

venbeleid (NCad), waar Van Dam zich op baseert. In dat rapport gaat het met name om testen die door regelgevers verplicht worden gesteld. Daar zijn al goede alternatieven voor beschikbaar, maar het grootste struikelblok is de acceptatie door de regelgevers en de implementatie bij bedrijven. Vaak moeten nieuwe modellen eerst nog worden gevalideerd. De vraag is alleen hoe je dat doet." Van der Valk noemt als voorbeeld een huidmodel voor irritatietesten. "De testen leken eerst niet goed, omdat ze andere uitkomsten gaven dan de dierproeven. Later bleek dat ze

juist wel goed overeenkwamen met testresultaten bij mensen." Van der Valk vervolgt: "Regelgevers zijn natuurlijk vooral gericht op veiligheid, en niet op het verminderen van proefdieren. Het is voor hen ook lastig dat nieuwe modellen andersoortige data opleveren, waardoor het moeilijker is om die te beoordelen. Bedrijven hebben bovendien te maken met regelgeving van andere landen, die vaak nog resultaten uit dierproeven vragen, waar we in Europa al geaccepteerde proefdiervrije modellen voor hebben."

## Vier mini-organen op een chip

Wereldwijd worden er op dit moment allerlei alternatieven voor dierproeven ontwikkeld (zie kader), die steeds meer mogelijkheden bieden. Meer en meer onderzoekers zijn bijvoorbeeld in staat om 3D-modellen te kweken van weefsel, of zelfs echte mini-organen, de zogenaamde organoids en organ-on-a-chip (zie kader). "Met organ-on-a-chip technologie kunnen onderzoekers tegenwoordig al vier verschillende organen op een chip aanbrengen. De komende jaren zal dat nog verder oplopen. Dan lijkt het natuurlijk steeds meer op het complexe systeem van het menselijk lichaam", vertelt Van der Valk.

## Plakjes tumor

Restmateriaal, zoals weefsel dat afkomstig is van operaties, biedt ook interessante mogelijkheden. Het gaat bijvoorbeeld om

huid of tumorweefsel. Dat laatste gebruikt Dik van Gent, universitair hoofddocent bij de afdeling moleculaire genetica in het Erasmus MC in Rotterdam. "Wij snijden het tumorweefsel in plakjes, die we een week kunnen laten doorgroeien", vertelt Van Gent. Hem wordt vaak gevraagd of die plakjes ondertussen niet langzamerhand doodgaan. "We hebben ontdekt dat dat niet het geval is. De eerste vier tot vijf dagen blijven ze met dezelfde snelheid doorgroeien als in het lichaam van de patiënt." Van Gent gebruikt de tumorplakjes bijvoorbeeld om de effectiviteit van een tumorbehandeling te testen. "Andere onderzoekers gebruiken daar xenograftmuizen voor, muizen waar een menselijke tumor is ingebracht. Behalve dat dit natuurlijk proefdieren kost, heeft het ook als nadeel dat het duur is en veel tijd kost, vaak wel een half jaar. Wij denken dat onze methode dus niet alleen proefdieren bespaart, maar ook veel voordelen heeft." Van Gent start binnenkort een studie waarin hij de voorspellende waarde van zijn testen gaat onderzoeken. De

*'Tumorplakjes blijven de eerste vier tot vijf dagen met dezelfde snelheid doorgroeien'*





Dik van Gent, universitair hoofddocent bij de afdeling moleculaire genetica in het Erasmus MC in Rotterdam. Foto: Stichting Proefdiervrij - Bas Kijzers).

“Andere onderzoekers gebruiken xenograftmuizen, muizen waar een menselijke tumor is ingebracht. Dit heeft ook als nadeel dat het duur is en veel tijd kost, vaak wel een half jaar. Wij denken dat onze methode dus niet alleen proefdieren bespaart, maar ook veel voordelen heeft.”



Jan van der Valk, hoofd van het 3R's-Centre Utrecht Life Sciences van de Universiteit Utrecht (foto: UU).

“Met organ-on-a-chip technologie kunnen onderzoekers tegenwoordig al vier verschillende organen op een chip aanbrengen. De komende jaren zal dat nog verder oplopen. Dan lijkt het natuurlijk steeds meer op het complexe systeem van het menselijk lichaam”.



Hilda Witters, projectmanager bij de afdeling Milieu Risico en Gezondheid bij VITO in Mol, België (foto: VITO).

“Losse organen zijn altijd maar één stukje van de puzzel. Een proces zoals de embryonale ontwikkeling kun je bijna niet in-vitro nabootsen. Wij kunnen dat meten door te kijken naar het gedrag van de embryo's. Als men dat zou onderzoeken met celculturen zouden ze minstens tien verschillende testen nodig hebben.”

bedoeling is om bij patiënten een biopt te nemen, en vervolgens dat stukje tumorweefsel dezelfde behandeling te geven als de patiënt zelf krijgt.

### Zebravis embryo's

Helaas zijn dierproeven nooit helemaal te vermijden. “Op een gegeven moment loop je toch aan tegen de complexiteit van het lichaam en wil je ook zeker weten of er geen onverwachte bijwerkingen zijn”, zegt Van der Valk. Soms kunnen zebravis embryo's dan nog uitkomst bieden. Zebravis embryo's bieden het voordeel van een compleet organisme, inclusief alle verschillende organen, signaleringsroutes, afweersystemen en zenuwbanen, terwijl het wettelijk gezien geen proefdieren zijn, tenminste niet zo lang ze niet ouder zijn dan vijf dagen. Hun snelle voortplanting en ontwikkeling en het feit dat ze transparant zijn, maakt de embryo's voor onderzoekers tot een aantrekkelijk model, bijvoorbeeld voor high-throughput screening van chemische stoffen en nieuwe medicijnen. Hilda Witters, projectmanager bij de afdeling

Milieu Risico en Gezondheid bij VITO in Mol, België, geeft aan: “Losse organen zijn altijd maar één stukje van de puzzel. Een proces zoals de embryonale ontwikkeling kun je bijna niet in-vitro nabootsen.” Witters en haar collega's gebruikten de zebravis embryo's bijvoorbeeld om te kijken in hoeverre stoffen schadelijk waren voor de vroege ontwikkeling van de hersenen. “Wij kunnen dat meten door te kijken naar het gedrag van de embryo's. Als men dat zou onderzoeken met celculturen zouden ze minstens tien verschillende testen nodig hebben.”. Overigens ontwikkelt VITO ook op andere fronten aan dierproefvrije methodieken. Zo wordt er voor het bepalen van huid- en oogirritatie gewerkt aan de validatie van 3D-weefsel en orgaan culturen. “Dit biedt een geschikt ‘in vitro’ alternatief om het schadelijk effect van stoffen voor de mens te evalueren.”

### Andere denkwijze

Hoewel de Nederlandse ambitie dus vooral geldt voor de verplichte testen vanuit de regelgeving, valt er ook binnen het fundamentele onderzoek nog de nodige winst te behalen, denkt Van der Valk, zeker met al de genoemde alternatieven die tegenwoordig beschikbaar zijn. “Er is vaak een andere denkwijze nodig. Veel onderzoekers gaan uit van hun zoogdiermodel en niet van hun vraagstelling. Vaak kun je die ook opdelen in subvragen, die je bijvoorbeeld wel met in-vitro modellen kunt onderzoeken.” Met extra onderwijs en training hoopt hij ook in die hoek een cultuuromslag teweeg te brengen. **L**

## Belangrijkste proefdieralternatieven in ontwikkeling

- ▶ Organoids: mini-orgaantjes die gekweekt worden uit humane stamcellen.
- ▶ Organ-on-a-chip: microfluidische chips waarop kleine driedimensionale stukjes weefsel verbonden zijn via kanaaltjes en zo bepaalde functies van organen kunnen nabootsen.
- ▶ Restmateriaal uit operaties: Tumorweefsel, huid, navelstrengbloedvaten en dergelijke kan in kweekmedium gedurende een aantal dagen verder worden opgekweekt. Slachthuisafval biedt vergelijkbare mogelijkheden, zoals kippen- of kalverogen voor oogirritatietesten.
- ▶ Computervormen: virtuele modellen, zoals een digitaal proefdier, ontwikkeld door onderzoekers van Wageningen UR.
- ▶ Microdosing: Toedienen van gelabelde geneesmiddelen aan mensen in zo'n lage dosering dat ze per definitie geen schade zullen toebrengen. Door hun labeling zijn ze wel te volgen met ultragevoelige apparatuur. Dit zogenaamde 'fase 0' onderzoek overlapt met preklinisch onderzoek dat

normaal met proefdieren wordt gedaan.

- ▶ Zebravisembryo's: De eerste 5 dagen na de bevruchting gelden zebravisembryo's niet als proefdieren (Europese wetgeving), terwijl ze in veel opzichten wel een goed model zijn voor de mens.

### Hoeveel proefdieren?

In Nederland werden 528.159 (2015) dierproeven geregistreerd. Dat was 14,9% minder dan in 2014. Daarnaast zijn er in 406.175 (2015) dieren gedood of doodgegaan zonder dat ze onderdeel waren van een dierproef ('in voorraad gedood'), bijvoorbeeld omdat ze niet de gewenste genetische eigenschappen hadden. Dat was een daling van 22,9% ten opzichte van 2014. In Vlaanderen werden 247.008 (2015) dierproeven gedaan, 13,9% minder dan in 2014.

'Losse organen zijn altijd maar één stukje van de puzzel'

Laborama  
Expo



LABORAMA EXPO  
**2017**  
16 & 17 MAART

De vakbeurs voor laboratoriumprofessionals

Live labs  
Seminars  
Food route

Voor vrije toegang, registreer u via:  
[www.expo.laborama.be](http://www.expo.laborama.be)



ORGANISATOR

Laborama, de beroepsvereniging voor distributeurs en fabrikanten van laboratoriumapparatuur en toebehoren.

LOCATIE  
BRUSSELS KART EXPO  
Groot-Bijgaarden  
[www.expo.laborama.be](http://www.expo.laborama.be)

Contact: +32-2-481 00 50 - [info@laborama.be](mailto:info@laborama.be)