



Impact RegMed-ontwikkelingen op dierproefvermindering

Bijlage in Road Map Smart BioMaterialen

In opdracht van:

Provincie Noord-Brabant

Project:

2022.018

Publicatienummer:

2022.018-2214

Datum:

Utrecht, 28 april 2022

Auteurs:

Sven Maltha (Dialogic)
Joep Welschen (KplusV)
Pim Verhagen (Dialogic)
Jasper Ott (Dialogic)
Anke Keulen (KplusV)

Impact op dierproefvermindering

1.1 Aanleiding

In opdracht van de provincie Noord-Brabant heeft Dialogic in samenwerking met KplusV een productietechnologie-roadmap opgesteld waarin de kansen voor de provincie op het gebied van biomaterialen in kaart zijn gebracht. De roadmap geeft inzicht in welke stappen nodig zijn om de Brabantse kansen in de toekomstige markt voor smart biomaterialen beter te kunnen verzilveren en de Brabantse economie goed te laten aansluiten bij het landelijke en Europese netwerk. Daarbij is ingegaan op de implicaties van kansrijke technologieën en de ontwikkeling van het Brabantse ecosysteem voor (smart) biomaterialen voor de komende 3-5-10 jaar. De focus ligt daarbij op mogelijkheden en implicaties van technologieën zoals organoids, organ-on-a-chip (OOAC) en kunstmatige intelligentie en onderzoeksvelden als microfluidica en stamcelonderzoek. Hieraan gekoppeld zit ook de vraag in hoeverre deze technologieën bijdragen aan het verminderen van het gebruik van dierproeven. Dit is politiek gezien een belangrijk onderwerp waarvoor periodiek door de PS-leden aandacht wordt gevraagd. Om een beeld te krijgen van de implicaties van technologische ontwikkelingen op (vermindering van) dierproeven is gesproken met een drietal experts (hoogleraren) op het snijvlak van regeneratieve geneeskunde/biomaterialen en dierproeven en met de Stichting Dierproefvrij. In deze bijlage zijn de bevindingen met betrekking tot vermindering van dierproeven samengevat.

1.2 Technologische ontwikkelingen en impact op dierproeven

In de gesprekken met de experts is een aantal relevante (technologische) ontwikkelingen benoemd die kunnen bijdragen aan de vermindering van proefdiergebruik. Twee technologische ontwikkelingen die door alle expert als zeer kansrijk worden bestempeld (en tevens aan elkaar verwant zijn) zijn organoids en OOAC-modellen.

Organoids zijn verkleinde en versimpelde versies van organen die buiten het lichaam zijn gekweekt met behulp van stamcellen. Ze lijken qua structuur en fysiologie op echte organen, en kunnen gebruikt worden voor medisch en toxicologisch onderzoek¹. Het lange-termijn doel (15+ jaar) is om op basis van organoids grotere weefsels (macroweefsels) te produceren die delen van organen kunnen vervangen. Gerelateerd aan organoids is de ontwikkeling van OOAC. OOAC is een systeem dat de fysiologische omgeving van een orgaan kan nabootsen (middels organoids), met de mogelijkheid om belangrijke parameters (o.a. concentratiegradiënten en weefsel-orgaan interacties) te reguleren². Een belangrijk onderliggend onderzoeksdomein is microfluidica - de studie van vloeistoffen en gassen op micrometerschaal. Kennis over de dynamiek van vloeistoffen en gassen is essentieel voor de ontwikkeling van OOAC-systemen, waarbij de complexe dynamiek van het menselijk lichaam nauwkeurig nagebootst moet worden. Microfluidica is een belangrijk onderzoeksonderwerp binnen de TU/e en de provincie Noord-Brabant is uitstekend gepositioneerd om een belangrijke rol te nemen in de verdere ontwikkeling van OOAC's.³

Het is te voorbarig om te verwachten dat deze technologische ontwikkelingen het op korte termijn mogelijk maken om dierproeven volledig te vervangen. De belangrijkste reden is dat

¹ Ik en mijn organoïde: een stap dichterbij behandelingen op maat - Verdieping - Universiteit Utrecht (uu.nl)

² Wu et al. (2020). Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects.

³ [Organ-on-a-chip project receives huge grant to make the leap from lab to fab \(tue.nl\)](https://www.tue.nl/en/news/organ-on-a-chip-project-receives-huge-grant-to-make-the-leap-from-lab-to-fab)

aangetoond moet worden dat deze alternatieven even (on)betrouwbaar zijn als dierproeven voordat deze goedgekeurd worden door het Europees Medicijn Agentschap (EMA). Dat kost nu eenmaal tijd. Technologische ontwikkeling is dan ook slechts één van de manieren om dierproefvermindering te realiseren. Om op de korte termijn ook stappen te maken in dierproefvermindering liggen er onder andere op het gebied van efficiënt datagebruik en onderwijs belangrijke mogelijkheden. We zullen de belangrijkste kansen om dierproefgebruik te verminderen categoriseren op basis van de termijn waarop deze benut kunnen worden: korte termijn (3-5 jaar), middellange termijn (5-10 jaar) en de lange termijn (10+ jaar).

Korte termijn (3-5 jaar)

Een belangrijke kans die op de kortere termijn benut zou kunnen worden is het hergebruiken van beschikbare data ('re-use of data'). Hierbij staat het efficiënt hergebruiken van dierproefdata centraal. Denk hierbij aan het uitvoeren van een meta-analyse van de studies en dierproeven die al bekend zijn, voordat nieuwe dierproeven/onderzoeken worden opgezet. Een voorbeeld waar momenteel aan gewerkt wordt (o.a. door partijen in het Brabantse ecosysteem) is het opstellen van 'biomateriaal atlassen'. In deze atlassen worden ervaringen met biomaterialen (bv. op het gebied van toxicologie) gebundeld. Hiermee voorkom je dat biomaterialen die weinig potentie tonen (bv. vanwege toxicologie) meerdere malen worden getest op proefdieren. Ook voor het terugdringen van het gebruik van onethische verkregen onderzoeksmiddelen (bv. foetaal kalfsserum⁴) biedt het bundelen van data een oplossing. Zo is recentelijk een database⁵ opgezet om onderzoekers te helpen bij het vinden van kalfsserum vrij media. De kalfsserum-vrije media en hun toepassingen vervangen niet alleen proefdieren, maar verbeteren ook de wetenschappelijke kwaliteit van in vitro-experimenten.

Gerelateerd aan het delen van onderzoeksresultaten is het delen van kennis en het vormen van kennisnetwerken. Een voorbeeld van een dergelijk netwerk is het human Organ and Disease Model Technologies (hDMT) consortium. Dit consortium is een samenwerking van ingenieurs, biologen, natuurkundigen, scheikundigen, farmacologen en artsen uit Nederlandse onderzoeksinstituten, medische centra en biotechnologiebedrijven, gericht op het doorontwikkelen van OOAC-modellen. Door beschikbare kennis te delen (m.b.t. regeneratieve geneeskunde en dierproeven) en een netwerk te vormen, kan technologische vooruitgang versneld worden.

In het kader van efficiënter gebruiken van wat al beschikbaar is, kan ook het beschikbaar stellen voor slachtafval voor dierproeven een belangrijke rol spelen. Slachtafval kan voor een aantal basale onderzoeken (bv. toxicologisch onderzoek) worden gebruikt en daarmee bijdragen aan het terugdringen van het aantal dierproeven. Door technologische ontwikkelingen, bijvoorbeeld de PhysioHeart toepassing van de LifeTec Group⁶ (een ex-vivo hartonderzoek platform), kunnen ook meer geavanceerde studies worden uitgevoerd op slachtafval.

Tot slot ligt er op de korte termijn een belangrijke kans voor het verminderen van dierproeven in het onderwijs. Door in het onderwijs veel aandacht te besteden aan vermindering van dierproeven kan een grote slag gemaakt worden in het terugdringen van dierproeven. De 3 V's (Vervanging, Vermindering en Verfijning) zouden daarbij centraal moeten staan.

⁴ Het serum, dat dé standaard is voor het voeden van gekweekte cellen, is afkomstig van levende, ongeboren kalveren, verkregen na de slacht van de moeder.

⁵ De FSC-Free database, opgezet door Het 3Rs-Centre Utrecht Life Sciences en Animal Free Research UK. Zie ook: <https://fcs-free.org/>

⁶ Platform: PhysioHeart™ | LifeTec Group

Middellange termijn (5-10 jaar)

Op de middellange termijn wordt met name het ontwikkelen van computermodellen en het toepassen van AI als kansrijk gezien. Middels computermodellen (in silico) kan voorspelt worden welk effect een bepaald middel/medicijn in het lichaam zal hebben. Het toepassen van kunstmatige intelligentie om deze modellen te optimaliseren, zal hierbij steeds belangrijker worden. Hoewel deze computermodellen veelbelovend en krachtig zijn, is het nadeel dat ze afhankelijk zijn van de bestaande kennis van de menselijke fysiologie en beschikbare onderzoeksdata - en die data is nog lang niet compleet. Dus, additionele data is nodig om de voorspellende waarde van computermodellen te vergroten. Daarmee bouwt deze aanbeveling voort op het efficiënter gebruik/bundelen van bestaande data op korte termijn.

Lange termijn (10+ jaar)

Op de lange termijn is het doel om dierproeven te vervangen door dierproefvrije alternatieven. Zoals eerder beschreven worden met name organoids en OOAC-modellen daarvoor als zeer kansrijk gezien. Het doel is dat deze technologie proefdieren uiteindelijk overbodig maken, omdat een deel van een mens heel nauwgezet nagebootst kan worden ('personalized'). Zo kunnen er modellen gemaakt worden voor een specifieke ziekte (engineered disease model) of een specifieke patiënt (met de cellen van die patiënt). De komende jaren is de grootste uitdaging om OOAC's zo nauwkeurig mogelijk te maken en aan te tonen dat deze daadwerkelijk een goede voorspellende waarde hebben, al dan niet beter dan dierproeven. Aan het valideren van de nauwkeurigheid van deze modellen zou dus op de korte en middellange termijn uitvoerig aandacht moeten worden besteed.

1.3 Beleidsimplicaties provincie Noord-Brabant

Het terugdringen van het aantal dierproeven is een relevant maatschappelijk thema en terugkerend onderwerp van discussie. De provincie Noord-Brabant is zich bewust van deze maatschappelijk uitdaging en besteedt al actief aandacht aan het terugbrengen van dierproeven. De provincie Noord-Brabant dient deze rol in de toekomst bij voorkeur te blijven vervullen, of zo mogelijk te intensiveren. Door consequent aandacht te besteden aan het belang van het terugdringen van dierproeven groeit het bewustzijn en neemt het draagvlak toe. Naast het onder de aandacht blijven brengen van het belang van dierproefvermindering, zijn er nog aanvullende inspanningen die de provincie zou kunnen verrichten om meer 'proefdierwijs' te worden.

- Een belangrijk aspect is het stimuleren van (wetenschappelijk) onderzoek en innovaties die kunnen bijdragen aan dierproefvermindering. Met name ontwikkelingen op het gebied organoids en OOAC-technologieën lijken hier zeer kansrijk, vooral vanwege de sterke positie van Noord-Brabant in de onderliggende onderzoeksthema's (o.a. microfluidica).
- Vermindering van dierproeven vraagt om extra investeringen van het ecosysteem, die mogelijk (deels) ook uit de farmaceutische industrie kunnen worden opgebracht. Daarmee kan Noord-Brabant aantrekkelijker worden voor instellingen en bedrijven die zich bezig houden met dierproefvrij onderzoek.
- Ook het beschikbaar stellen van slachtafval voor onderzoek kan bijdragen aan het verder terugdringen van dierproeven. Er bevinden zich veel slachthuizen in de provincie Noord-Brabant en het slachtafval kan deels gebruikt worden voor

onderzoeksdoeleinden⁷. De provincie kan het beschikbaar stellen van slachtafval door slachthuizen stimuleren en daarmee het dierproefvrije onderzoek verder brengen.

- Een andere belangrijke schakel in het verder terugdringen van dierproefgebruik is het onderwijs. Een eerste slag die gemaakt kan worden is door in het onderwijs het gebruik van dierproefvrije alternatieven, zoals *Virtual Reality*, voor leerdoeleinden (verder) te stimuleren.
- Een tweede belangrijke stap is om toekomstige generaties onderzoekers bewust te maken van de noodzaak om dierproeven te verminderen, de limitaties van dierproeven te bespreken, en hen bij te brengen hoe een dierproef zo efficiënt mogelijk uit te voeren. Middels het bewustmaken van mogelijke alternatieven kan een belangrijke stap gezet worden naar (toekomstige) dierproefvermindering. Om dit te realiseren zou er kunnen worden nagedacht over het opzetten van een leerstoel dierproefvermindering.
- Dierproefvrije innovatie zou naast meer aandacht en gerichte stimulering zelfs tot norm verheven kunnen worden. Zo zou als streven bijvoorbeeld in 2030 het biomedisch onderzoek voor 50% dierproefvrij kunnen zijn, of zou als tussenstap allereerst het wetenschappelijke onderzoek in 2030 een dierproefvrije ambitie kunnen hebben.

⁷ [Slachtafval in plaats van proefdieren \(umcg.nl\)](http://umcg.nl)



Contact:

Dialogic innovatie & interactie
Hooghiemstraplein 33-36
3514 AX Utrecht
Tel. +31 (0)30 215 05 80
www.dialogic.nl

