

## **NTC testen: op naar verdere validatie**

*Netherlands Toxicogenomics Centre (NTC) presenteert onderzoeksresultaten en peilt meningen tijdens Wrap-Up Event in Amsterdam.*

Op 12 en 13 december 2013 organiseerde het Netherlands Toxicogenomics Centre (NTC) in Amsterdam een 'Wrap-up event' als afsluiting van de eerste fase van het onderzoeksprogramma "An applied systems toxicology approach to predicting chemical safety".

### **Scherp debat**

De eerste dag stond het in teken van de wetenschappelijke resultaten, terwijl in de tweede dag de nadruk lag op de toepasbaarheid van de door NTC ontwikkelde proefdiervrije toxiciteitstesten. Tijdens deze dag presenteerden (inter)nationale experts uit de industrie en regulatoire instanties - allen niet verbonden aan NTC - hun visie op de toekomst en op de waarde van de NTC testen. De bijeenkomst werd afgesloten met een paneldiscussie die al snel uitmondde in een levendig en scherp debat tussen alle deelnemers; een divers gezelschap werkzaam binnen de industrie (o.a. Shell, AkzoNobel, Unilever, MSD, ProSensa, CONCAWE, Cosmetics Europe), toezichhoudende instanties (College Beoordeling Geneesmiddelen, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Food and Drug Administration (VS), Environmental Protection Agency (VS), European Centre for the Validation of Alternative Methods (EU)), maatschappelijke organisaties (Dierenbescherming, Proefdiervrij Nederland), adviserende organen en overheidsorganisaties (o.a. Gezondheidsraad, ZonMW), onderzoeksinstituten (o.a. TNO, RIVM, RIKILT) en verschillende Nederlandse universiteiten en UMCs.

### **Naar elkaar wijzen**

Bij het gebruiken van wetenschappelijke inzichten uit de toxicogenomics om nieuwe testmethoden te ontwikkelen draait het niet alleen om de kwaliteit van de onderzoeksresultaten. Als het gaat om een zorgvuldige inschatting van de gezondheidsrisico's voor mens, dier en milieu spelen verschillende belangen en verschillende organisaties een rol. Nationale en internationale regulatoire instanties die beoordelen of een product aan de veiligheidseisen voldoet; producenten van (ingrediënten van) farmaceutische, cosmetische, chemische en voedingsproducten die verantwoordelijk zijn voor het leveren van veilige producten; nationale en internationale overheden die via wet- en regelgeving het speelveld bepalen; wetenschappers die bijdragen aan het fundamentele begrip van toxiciteit, die aanknopingspunten leveren voor nieuwe en betere testen en die aangeven hoe (on)betrouwbaar testresultaten zijn; vakbonden, patiënten- en consumenten organisaties die opkomen voor de belangen van verschillende groepen en tot slot dierwelzijn-, natuur- en milieuorganisaties.

Het zal niet verbazen dat in een dergelijk complex veld met veel tegengestelde belangen consensus moeilijk te bereiken is. De discussies rond betere testmethoden zonder proefdieren lopen al geruime tijd, maar worden helaas gekenmerkt door een sterke neiging bij partijen om doorlopend naar elkaar te wijzen als het gaat om concrete stappen.

## **Verrassend eensgezind**

Om niet te verzanden in de zoveelste herhaling van zetten besloot het NTC twee concrete vragen voor te leggen aan het panel van niet-NTC gebonden internationale experts en de overige deelnemers tijdens een afsluitende discussie:

- Wat is het belang van de testen die NTC tot nu toe heeft ontwikkeld?
- Wat moet er gebeuren om deze testen breed toegepast te krijgen binnen de industrie?

Dat leverde verrassend eensgezinde antwoorden op. Er was breed gedeelde lof voor de opzet en inhoud van het NTC onderzoeksprogramma en de resultaten die geboekt zijn met betrekking tot de ontwikkeling van concrete testen (in vaktermen: assays). De NTC assays laten volgens de aanwezigen zien dat de toxicogenomics benadering een uitstekende basis vormt voor testmethoden die in gevoeligheid en specificiteit beter presteren dan gangbare methoden waarbij dieren worden ingezet. De aanwezige deelnemers uit de industrie gaven aan veel belangstelling te hebben voor dit nieuwe type testmethoden en lieten weten dat er her en der reeds wordt geëxperimenteerd met toxicogenomics-methoden binnen hun R&D programma's. Tegelijkertijd werd ook duidelijk dat de NTC testen nog niet rijp zijn voor routinematige toepassing door bedrijven. Verdere ontwikkeling en uitgebreide validatie zijn nodig om de waarde van de nieuwe methoden voor industrie en regulatoire instanties te demonstreren.

Maar dat deze proefdier vrije toxicogenomics-methoden de toekomst hebben was geen punt van discussie. Daarover zijn alle actoren het eens.

## **Betrokkenen aan het woord**

Ter illustratie enkele relevante uitspraken tijdens het debat.

Christine Siezen (College ter Beoordeling Geneesmiddelen): "Wij geloven niet in diermodellen, maar iets anders hebben we op dit moment niet."

Weida Tong (Food and Drug Administration, VS): "Toxicogenomics is relevant voor die verbindingen waarvan het mogelijke toxische karakter met de huidige methoden moeilijk te voorspellen is. De extremen, zeker wel c.q. niet toxisch, zijn eenvoudig vast te stellen. Maar juist het beoordelen van de grote groep stoffen die in de moeilijke middencategorie valt vraagt om toxicogenomics-methoden om risico's te kwantificeren."

Friedlieb Pfannkuch (Hoffmann-La Roche, CH): "Het NTC heeft aansprekende onderzoeksresultaten opgeleverd, maar we kunnen ze nu nog niet gebruiken. Het potentieel van deze nieuwe methoden is groot, omdat je meer inzicht krijgt in dosis-effect relaties. Dat is belangrijk omdat je hiermee met veel lagere doses kunt werken en dus in een veel vroeger stadium van het ontwikkeltraject stoffen kunt testen in mensen. We maken ten slotte geneesmiddelen voor mensen, niet voor muizen of ratten."

Carl Westmoreland (Unilever, VK): "Dankzij de modellen die het NTC heeft ontwikkeld begrijpen we de mechanismen van toxiciteit op genetisch en moleculair niveau veel beter. Dat is belangrijk om het toxicologie onderzoek beter te

structureren. Voor Unilever is het echter nog te vroeg om de NTC assays toe te passen, daarvoor is verdere ontwikkeling en validatie nodig."

Raffaella Corvi (ECVAM, EU referentie laboratorium voor de validatie van alternatieven voor dierproeven): "Het ECVAM proces is zeer formeel en vereist tijd en middelen. De assays die NTC heeft ontwikkeld moeten eerst verder gevalideerd worden voordat ze rijp zijn voor het formele, uitgebreide validatietraject".

Erwin Roggen (3Rs Management and Consultancy, DK): "Een aantal NTC assays is dichtbij het stadium waarin ze 'over de grens' kunnen stappen naar toepassing in de industrie. Er moet een organisatie zijn die deze NTC portfolio actief onder de aandacht van bedrijven brengt om daarmee verdere ontwikkeling en toepassing te stimuleren".

Giel Hendriks (Leids Universitair Medisch Centrum): "Voor onderzoekers aan universiteiten is het heel lastig om potentieel toepasbare resultaten naar buiten te krijgen voor verdere ontwikkeling. Wij hebben een platform nodig dat ons kan helpen bij deze stap".

-----



Erik Houthoff (AkzoNobel) wijst erop dat voor de chemische industrie de kosten cruciaal zijn. Bedrijven zetten graag nieuwe mogelijkheden in zolang het economisch haalbaar is. Dierproeven zijn kostbaar en alternatieven zijn daarom zeer welkom. Maar dan moeten de regulatoire instanties wel meewerken.



Volgens Peter Boogaard (Shell) zit de petrochemische industrie door REACH met een enorm probleem. Bedrijven krijgen geen goedkeuring voor hun producten als ze geen dierproeven doen. Zolang er vanuit de politiek geen duidelijkheid komt over de status van alternatieven zal de industrie zich houden aan de voorschriften en dus dierproeven blijven doen. De druk is hoog. Boogaard: "De klok tikt, want de deadlines voor REACH komen snel dichterbij".



V.l.n.r. moderator Astrid Joosten, Carl Westmoreland (Unilever), Erwin Roggen (3RsMC), Friedlieb Pfannkuch (Hoffmann-La Roche), Raffaella Corvi (ECVAM), Christine Siezen (CBG), Rusty Thomas (US EPA) en Jos Kleinjans (directeur NTC).

#### Informatie & contact

Netherlands Toxicogenomics Centre

Prof. dr. Jos Kleinjans, wetenschappelijk directeur

T: 043 388 1845

E: [j.kleinjans@maastrichtuniversity.nl](mailto:j.kleinjans@maastrichtuniversity.nl)

[www.toxicogenomics.nl](http://www.toxicogenomics.nl)