

# Verdere ontwikkeling systeembio­logie nodig voor vervangen dierproeven

De verwachtingen van onderzoeksgebieden als genomics, proteomics en andere 'omics'- waren ruim tien jaar geleden hooggespannen. De steeds verder ontwikkelde omics –technieken zouden een groot inzicht verschaffen in biologische processen. Onderzoek met proefdieren zou daardoor overbodig worden. De eerste resultaten zijn inmiddels behaald, maar de vergaarde inzichten blijven veelal nog beperkt tot het celniveau. Verdere ontwikkeling van de systeembio­logie is absoluut nodig om verbinding met het niveau van weefsels, het complete organisme en de interactie tussen het organisme en zijn omgeving mogelijk te maken.

Systeembio­logie is tot ontwikkeling gekomen dankzij de sterke opkomst van onderzoeksgebieden als genomics, proteomics en andere 'omics'-gebieden. Dankzij al deze methoden en technieken is het mogelijk de duizenden componenten waaruit een biologisch systeem bestaat tegelijkertijd in kaart te brengen. Dat geeft veel meer informatie dan het traditionele dierexperimentele onderzoek. De enorme hoeveelheid aan data is tegelijkertijd nu nog juist een probleem, omdat nog lang niet genoeg begrip is over de betekenis van al die gegevens voor het complete organisme. Daarom kan onderzoek met proefdieren op dit moment nog niet op grote schaal vervangen worden. Eerst is verdere inzet nodig op ontwikkeling en geïntegreerde toepassing van omics- methodieken en systeembio­logie om meer inzicht te krijgen in basale mechanismen van humane ziekteprocessen en omgevingseffecten.

## Studie van interacties en relaties

Traditioneel doen biologen aan functioneel onderzoek door gen per gen, eiwit per eiwit onder de loep te nemen. Meestal houden ze slechts in beperkte mate rekening met de complexe context van het totaal waarin dat eiwit zich bevindt. Systeembio­logen willen de relatie en interacties tussen alle componenten op verschillende niveaus met elkaar integreren, van gen- en eiwitnetwerken over organellen, cellen en fysiologische systemen tot hele organismen. Op die manier ontstaat een globaal beeld van het geheel van cellulaire en moleculaire processen binnen de cel en het organisme.

## Snel inzicht effecten stoffen

Een voorbeeld van een omics-onderzoeksveld is toxicogenomics. In het Netherlands Toxicogenomics Centre (NTC) hebben acht kennisinstellingen en twaalf bedrijven de afgelopen jaren samengewerkt om via de toxicogenomics-benadering nieuwe proefdiervrije methoden te ontwikkelen voor toxicologisch (veiligheids-)onderzoek en risicobeoordeling. In dat kader heeft het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) samen met de Universiteit Leiden, op grote schaal in kaart gebracht wat de effecten zijn van verschillende carcinogene stoffen door te kijken naar veranderingen in de genexpressie. Op deze manier hebben ze genen geïdentificeerd die als biomarker kunnen dienen voor een bepaalde cellulaire respons en dus inzicht geven in de schade die stoffen induceren. De biomarker genen zijn gekoppeld aan een fluorescerend eiwit waardoor het gemakkelijk is om de cellulaire reactie na blootstelling aan mogelijk kankerverwekkende stoffen te bepalen. Inmiddels is de ToxTracker assay ontwikkeld, een in vitro test die gebruik maakt van verschillende fluorescerende biomarkers in embryonale stamcellen van muizen om snel inzicht te krijgen in genotoxische en mogelijk kankerverwekkende eigenschappen van stoffen. De ToxTracker maakt dierproeven niet overbodig, maar kan het aantal daarvan wel helpen terugdringen. Nieuwe compounds in de ontwikkelingsfase van een product in bijvoorbeeld de farmaceutische- of voedingsindustrie, kunnen met dit assay snel getest worden. Als dit soort testen door de industrie ingezet gaan worden voor wettelijke verplichtingen, speelt uiteraard regulatoire validatie een rol.

## Nieuwe vragen

Die validatie door regelgevers geldt niet bij academische kennisontwikkeling. En het is nog steeds in

die setting van fundamenteel onderzoek dat de meeste dierproeven (meer dan 50% van het totaal in Nederland) worden gedaan. Maar ook in dit kader leiden omics-technieken en systeembioogie niet automatisch tot minder dierproeven. Deze technieken geven wel heel veel nieuwe inzichten in de werking van biologische processen, maar ze geven nog lang niet antwoord op alle vragen. In veel gevallen leidt het ook tot nieuwe wetenschappelijke vragen, waarvoor bij beantwoording dan weer dierproeven nodig zijn. De systeembioogie is nu nog niet zo ver ontwikkeld dat dierproeven in fundamenteel onderzoek achterwege gelaten kunnen worden, is ook de mening van Hans Clevers, president van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW). "Op dit moment is het volgens mij wetenschappelijke arrogantie om te denken dat je achter een computer of met een bakje cellen precies kunt weten wat een levend organisme doet. Dierproeven zijn het sluitstuk van een project om te testen of de veronderstellingen steek houden in een levend organisme."

Omics-technieken en systeembioogie zijn niet meer weg te denken uit de huidige wetenschap. Maar de verwachtingen over de snelheid waarmee ze dierproeven kunnen vervangen en een bijdrage kunnen leveren aan patiëntgebonden therapieën, zijn wel realistischer geworden. De wetenschap is nog niet zo ver dat we aan alle data die we kunnen verkrijgen een betekenis kunnen hechten voor een cel, laat staan voor een weefsel of een heel organisme. Dat maakt het extra zinvol om met behulp van systeembioogie onderzoek te doen naar hoe we betekenis kunnen geven aan de enorme hoeveelheden verzamelde data. Het onderzoeksgebied is nog steeds sterk in ontwikkeling. Daarom is de aard en omvang van het effect op het proefdiergebruik op de langere termijn nog altijd moeilijk te voorspellen.

### **Meer Kennis met Minder Dieren**

Met het programma Meer Kennis Met Minder Dieren(MKMD) wil ZonMw het vervangen, verminderen en verfijnen (3V's) van dierproeven versnellen. ZonMw doet dit in opdracht van onder andere het ministerie van Economische Zaken en werkt samen met wetenschappelijke instellingen, dierenwelzijns- en patiëntenorganisaties, industrie, regelgevende instanties en gezondheidsfondsen, vanuit een gemeenschappelijke ambitie.

Het programma MKMD richt zich op vier kansrijke onderzoeksgebieden:

- Humane ziekten (kanker en overige ziekten bij de mens)
- Ontwikkeling van geneesmiddelen voor humaan gebruik
- Risicobeoordeling van mogelijk schadelijke stoffen
- Kwaliteitsbewaking van biologische producten (sera en vaccins) en geneesmiddelen voor humaan gebruik

Meer informatie: <http://bit.ly/1WjM7L>

### **Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven**

In opdracht van het ministerie van Economische Zaken stimuleert het Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA) sinds 2010 de ontwikkeling en toepassing van methoden om dierproeven te vervangen, verminderen en verfijnen (3V's). Het NKCA richt zich daarbij op kennis- en informatiemanagement, communicatie, internationale samenwerking en onderwijs. Vanwege de herziene Wet op de dierproeven (Wod) worden in 2014 de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) en het Nationaal Comité (NC) opgericht. Een deel van de huidige taken van het NKCA wordt ondergebracht bij het NC. Dit betekent het einde van het NKCA in zijn huidige vorm.

Meer informatie: [www.nkca.nl](http://www.nkca.nl)