**Proefdiervrije innovaties binnen biomedisch effectiviteitsonderzoek in perspectief**

*Han van de Sandt - TNO*

*4 september 2017*

Voor het beantwoorden van een aantal maatschappelijke vraagstukken is het inzetten van dierproeven op het moment (helaas nog) onvermijdelijk. Deels is dit gevolg van eisen die overheden stellen, deels omdat er (nog) geen proefdier-vrije methoden zijn met voldoende betrouwbaarheid. Binnen kennisinstituten, bedrijven en universiteiten wordt gericht en ongericht (uit wetenschappelijke nieuwsgierigheid) gewerkt aan verfijning, vermindering en vervanging van dierproeven. Ook binnen het biomedisch onderzoek naar de werkzaamheid (effectiviteit) van geneesmiddelen worden continu onderzoeksmodellen ontwikkeld en toegepast. Centraal hierbij staat de voorspellende waarde voor de mens. Het klinkt eenvoudig: het model dat de mens het best nabootst, wint de race. Of ligt het complexer?

**De beste voorspeller van de mens is.... de mens**

Het is belangrijk om vast te stellen dat het binnen het geneesmiddelenonderzoek draait om bewezen effectiviteit van een nieuw medicijn in de mens. Daarom vinden er verschillende ontwikkelingen plaats binnen het klinisch onderzoek: door vroege biomarkers te ontwikkelen op basis van mechanistische kennis en door steeds gevoeliger meetmethoden toe te passen worden de mogelijkheden om vroeg de effectiviteit van geneesmiddelen in de mens te onderzoeken, steeds verder vergroot. Humaan onderzoek biedt bij uitstek de mogelijkheid om verschillen en overeenkomsten tussen individuen te onderzoeken, waardoor meer inzicht wordt verkregen over het nut en noodzaak van stratificatie en personalized medicine.

Echter het is om ethische en praktische redenen niet mogelijk om nieuwe potentiele medicijnen in een vroeg stadium in de mens te testen. Daarom gaat er een uitgebreid preklinisch traject aan vooraf, waar modellen voor de mens (eigenlijk: voor *specifieke processen* in de mens) worden gebruikt.

**Diermodellen: ideaal door integrale fysiologie of black box?**

Diermodellen worden veel gebruikt in het preklinisch effectiviteitsonderzoek. De muis is hierbij veruit het meest gebruikte proefdier. Belangrijke voordelen van muismodellen zijn de genetische overeenkomst met de mens (95%), mogelijkheden tot genetische manipulatie, snelheid (life span van 2 jaar ipv 75 jaar), induceerbare ziekteprocessen en decennialange ervaring. Toch staan de voorspellende waarde van deze modellen en de ethische aspecten van dit type onderzoek regelmatig ter discussie.

Voor sommige ziekteprocessen bestaan geen bruikbare diermodellen, omdat de relevante fysiologische en/of moleculaire processen in proefdieren te verschillend zijn van die van de mens. Het is echter helder dat diermodellen een essentiële rol spelen bij het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. Daar waar geen bruikbare modellen bestaan, wordt vaak hard gewerkt aan het ontwikkelen van modellen met een hogere voorspellende waarde, door transgenese of door gebruik van andere diersoorten dan de muis. Het aantonen van voorspellende waarde van diermodellen is trouwens niet eenvoudig, oa door gebrek aan beschikbaarheid van goed gedocumenteerde, mechanistische data in de mens.

***In vitro* modellen: ideaal humaan representerend systeem of te reductionistisch?**

Voorafgaand aan diermodellen worden binnen het geneesmiddelenonderzoek vaak *in vitro* methoden toegepast. Het grote verschil met diermodellen is dat *in vitro* modellen geen integrale fysiologie reflecteren: slechts een beperkt en geïsoleerd deel van biologische processen kan *in vitro* worden bestudeerd. Dat is natuurlijk een enorm nadeel als het doel is om voorspellend te zijn voor de gehele humane fysiologie. Echter, *in vitro* modellen bieden de mogelijkheid in menselijke cellen (ziekte)processen te bestuderen. En ze kunnen in detail bestudeerd worden, wat vaak in de mens niet kan.

Klassieke 2D *in vitro* modellen worden dan ook vooral ingezet bij het screenen van mogelijk nieuwe geneesmiddelen op goed begrepen, relatief simpele, biologische processen, vooral tijdens de *drug discovery* fase van de geneesmiddelenontwikkeling. Om de toepassing van *in vitro* modellen te verbreden tot biologisch ingewikkelder vraagstellingen zijn complexere *in vitro* modellen ontwikkeld, vaak 3D en bestaande uit verschillende celtypen en soms extra technologie toegevoegd. Een voorbeeld hiervan is de[organ on a chip technologie](https://time.tno.nl/nl/artikelen/organ-on-a-chip-versnelling-in-de-medicijnontwikkeling/), wat als containerbegrip gebruikt wordt voor een breed palet aan verschillende technologieën. Er worden door ontwikkelaars veel lonkende vergezichten geschetst, tot en met een volledig geïntegreerde menselijke fysiologie op een chip. Deze beloften moeten nog worden waargemaakt, maar het is duidelijk dat dit gebied snel aan kracht wint.

**Eén doorbraaktechnologie?**

Bij de introductie van nieuwe onderzoeksmodellen binnen de geneesmiddelen-ontwikkeling is een aantal aspecten van belang. Allereerst moet de vernieuwing natuurlijk aantoonbaar beter zijn dan het bestaande model (= een hogere voorspellende waarde). Daarnaast spelen kosten en praktische implementeerbaarheid een rol, en vaak ook regulatoire acceptatie.

Het perfecte onderzoeksmodel bestaat niet. Een model dat alles moet kunnen, kan uiteindelijk niets. De toegevoegde waarde van modellen ligt in de voorspellende waarde voor een specifieke onderzoeksvraag. Het is zeer onwaarschijnlijk dat één technologie (humaan, dier of vitro) de gehele geneesmiddelenontwikkeling zal gaan domineren. Veel waarschijnlijker is dat alle 3 de technologieën van waarde blijven en hun eigen ontwikkeling hebben, afhankelijk van de fase (drug discovery, drug development, preclinical safety) en de precieze inhoudelijke vraagstellingen. Afhankelijk van de toegevoegde waarde aan het proces zullen de verhoudingen tussen de technologieën veranderen; TNO onderschrijft de zeer uitdagende ambitie van de Staatssecretaris van Economische Zaken, om in 2025 wereldleider op het gebied van proefdiervrije innovaties te zijn. Een gevaar voor de publieke acceptatie van innovaties is dat onderzoekers de waarde en de mogelijkheden van een specifiek model groter maken dan deze werkelijk is. Dit gebeurt zowel bij proefdiermodellen als bij *in vitro* modellen. Degelijk en ethisch verantwoord wetenschappelijk onderzoek is essentieel voordat de waarde van een nieuw model kan worden vastgesteld en in de praktijk kan worden toegepast.

**Technologie zonder toepassing is geen innovatie**

Er zijn veel actoren die bepalen of een (ver)nieuw(d) model toegevoegde waarde heeft: allereerst de toepassers (waaronder geneesmiddelenontwikkelaars), maar ook overheden (kaders op het gebied van ethiek, kosten, regeldruk), academia (aanbieden van nieuwe technologische mogelijkheden) en technologie aanbieders (techno start-ups, CRO’s etc).

TNO is van mening dat proefdiervrije innovaties essentieel zijn voor het biomedisch onderzoek, zowel uit wetenschappelijk als ethisch oogpunt. Er zijn veel interessante ontwikkelingen op het gebied van klinisch als *in vitro* onderzoek. De overheid kan deze ontwikkelingen stimuleren door gerichte en duurzame investeringen, én eenduidige wetgeving op het gebied van biomedisch onderzoek. Om de kans van slagen (=proefdiervrije methodologie die ook echt in de praktijk wordt gebruikt) te vergroten, zou geavanceerde *in vitro* technologie gekoppeld moeten worden aan mechanistisch onderzoek van menselijke ziekteprocessen. Biobanken met daarin goed gekarakteriseerd menselijk weefsels (ziek en gezond) kunnen een belangrijke rol spelen om ziektemechanismen te ontrafelen en hierdoor proefdiervrije modellen beter translationeerbaar te maken. Ook bij deze lijn van onderzoek spelen belangrijke wetenschappelijke, wettelijke en ethische aspecten, zoals kwaliteitscontrole, logistiek, beveiliging van data en weefsels en, last but not least, privacy van donoren.

De rol van TNO is om ‘beyond the hype’ te kijken, door wetenschappelijke onderbouwing van nieuwe onderzoek aanpakken en – door de contacten met bedrijfsleven – het aanbod van innovaties te matchen met de industriële vraagstellingen en daarmee de implementatie in de praktijk.