

Position paper: naar mensrelevante alternatieven voor dierproeven in biomedisch onderzoek

Huidige preklinische modellen — zowel dierproeven als klassieke celmodellen — zijn onvoldoende voorspellend voor de humane situatie. Mensgerichte modellen, zoals organoïden, stamceltechnologie en (multi-)organ-on-a-chip-systemen, bieden een wetenschappelijk robuust en dierproefvrij alternatief dat al bewezen toepasbaar is. Om deze omslag te versnellen is een combinatie nodig van (1) gerichte investering in de ontwikkeling en opschaling van deze modellen, en (2) aanpassing van regelgeving en validatiekaders die momenteel de acceptatie ervan vertragen.

Het probleem: preklinische modellen voorspellen slecht

Meer dan 90% van de medicijnen die positief testen in preklinisch onderzoek, faalt alsnog in klinische studies. Dit percentage laat zien dat de huidige combinatie van dierproeven en eenvoudige celmodellen onvoldoende voorspellende waarde heeft voor de humane respons.

Een belangrijke oorzaak is dat deze modellen in feite technische replica's zijn: cellijnen zijn wereldwijd identiek, en proefdieren zijn genetisch nagenoeg uniform (te vergelijken met een enkele meerling). Hierdoor lijkt het alsof experimenten om de werking en veiligheid van medicijnen te bestuderen, maar ook om ziektemechanismen of gedrag, representatief zijn voor een grote populatie van individuen, terwijl het eigenlijk beter vergeleken kan worden met een enkel individu waar heel vaak een experiment mee gedaan is. Menselijke populaties zijn dat niet: verschillen in respons tussen individuen zijn juist inherent aan de klinische praktijk, ook al maakt dat het onderzoek voor wetenschappers minder overzichtelijk.

Het alternatief: mensgerichte modellen bestaan al en werken

Moderne organoïde- en stamcel-gebaseerde modellen maken het mogelijk om juist die menselijke variatie in het laboratorium na te bootsen, in plaats van deze weg te middelen. Organ-on-a-chip-modellen, gebaseerd op menselijke orgaanmodellen, worden inmiddels breed toegepast binnen de farmaceutische industrie, bijvoorbeeld om inzicht te krijgen in ziektemechanismen en (onverwachte) observaties in dierexperimenten of klinisch onderzoek te begrijpen.

Eigen onderzoek op dit gebied toont aan dat menselijke cel- en orgaanmodellen, eventueel gecombineerd met in silico modellering, dierproeven op specifieke toepassingen al kunnen vervangen, met minstens gelijkwaardige en op punten betere voorspelling van humane respons. Door humane, stamcel-gebaseerde, orgaanmodellen voor lever en nier te combineren in het lab hebben we een duidelijker beeld gekregen van de interactie tussen deze organen in ziekte en gezondheid, een interactie die in dierproeven onderbelicht is gebleven. Bovendien konden we, doordat we stamcellen van verschillende donoren gebruikten in verschillende experimenten, de effecten binnen individuele donoren onderscheiden van algemene effecten, een duidelijke illustratie van het belang van mensgericht onderzoek waarbij populaties worden gerepresenteerd in plaats van de eerder genoemde technische replica's.

Wel moet gezegd worden dat het ontwikkelen van deze modellen moeilijk is, waarbij de uitdagingen op verschillende vlakken liggen. Het maken en combineren van menselijke (stamcel-gebaseerde) orgaanmodellen die een goede representatie van de werkelijkheid geven is een langdurig proces. De kweekmethodes moeten ontwikkeld worden, en verschillende eigenschappen moeten overeenkomen met, of op zijn minst representatief zijn voor, de menselijke fysiologie. Ook technisch is het ontwikkelen van dergelijke modellen uitdagend, omdat specifieke apparatuur en zogenaamde chips nodig zijn om bijvoorbeeld de 3D omgeving en vloeistofdynamiek in het lab na te bootsen. Dit maakt het onderzoek duur. Daarnaast zijn er de praktische, administratieve, regulatoire en ethische drempels voor het gebruik van humaan lichaamsmateriaal voor onderzoek.

Wat is er nodig

- Structurele investering in de ontwikkeling, validatie en opschaling van mensgerichte alternatieven (organoiden, stamceltechnologie, organ-on-a-chip, in silico modellering), zodat deze modellen breder beschikbaar en toepasbaar worden voor zowel academisch onderzoek als industrie.
- Aanpassing van regelgeving en validatiekaders, die nu nog sterk zijn ingericht op dierproeven als gouden standaard, zodat mensrelevante modellen sneller erkend en toegepast kunnen worden in vergunnings- en toelatingstrajecten.

Beide sporen zijn nodig: investering alleen leidt tot goede modellen die op de plank blijven liggen; regelgeving alleen creëert ruimte zonder dat er volwaardige alternatieven klaarstaan om die ruimte te benutten.