



BOUWEN AAN EEN DIGITAAL PROEFDIER

Het proefdier van de toekomst kent geen pijn of ongemak. Je hoeft hem niet te voeren en hij kan tegen een stootje. Alleen een beetje stroom is noodzakelijk om 'm aan de praat te krijgen. Wageningse onderzoekers werken aan een prototype. De computer als proefdier.

door ROELOF KLEIS, foto GUY ACKERMANS

Sinds een jaar werkt promovendus ir. Jochem Lousse aan zijn 'proefdier'. Lousse is een dierbioloog, zoals hij het zelf omschrijft, maar echte dieren komen aan zijn onderzoek nauwelijks te pas. Hooguit om zijn model in te regelen is hier en daar een konijn nodig. 'Eentje uit een lopende proef', verontschuldigt hij zich.

Het proefdier waar Lousse aan werkt bij de leerstoelgroep Toxicologie is in feite niet meer dan een model dat beschrijft wat er met een stof gebeurt die op de een of andere manier in je lichaam komt. Die opname, het metabolisme en de uitscheiding in het lichaam kun je vangen in wiskundige formules. Elk orgaan zijn eigen vergelijking.

Het model kan precies voorspellen wat er na inname met een stof gebeurt, waar de stof zich ophoopt en wat het concentratieverloop in het bloed is. De computer rekent het gewoon uit. Dat kunstje wordt gebruikt om effecten van toxische stoffen die *in vitro* - in weefselkweek - gemeten zijn, te vertalen naar de menselijke maat. In het ideale geval komt daar dus geen proefdier meer aan te pas.

Lousse vormt de voorhoede van een nieuwe tak aan de Wageningse wetenschappelijke boom. Die kreeg vorige maand formeel vorm door de aanstelling van TNO'er Ruud Woutersen als bijzonder hoogleraar Translationele toxicologie. Daarbij draait het om het vertalen van gemeten effecten van giftige stoffen in proefdieren naar de mens. De traditionele methode om de giftigheid van een stof te bepalen is met proefdieren. Je meet de effecten van een stof in bijvoorbeeld een rat en extrapoleert dat naar een mens. De translationele toxicologie wil nieuwe methoden ontwikkelen. Het werk van Lousse is daar een voorbeeld van.

OPLEVING

Met het aantrekken van Woutersen haakt Wageningen in op een toegenomen interesse in alternatieven voor proefdiergebruik in de toxicologie. Vrijwel gelijktijdig stelde de Universiteit Utrecht Bas Blaauboer aan als hoogleraar Alternatieven voor dierproeven bij de risicobepaling van toxische stoffen. Blaauboer is een van de begeleiders van Lousse. En aan de Hogeschool Utrecht houdt Cyrille Krul komend voorjaar haar oratie als lector Alternatieven voor dierproeven.

Die opleving heeft volgens Woutersen in de eerste plaats te maken met het Europese Reach-programma dat producenten verplicht de risico's van chemische stoffen in kaart te brengen. 'De industrie werkt met ongeveer 300 duizend verschillende chemicaliën. Zo'n 30 duizend daarvan worden in grote hoeveelheden geproduceerd. Maar van een hele hoop van die stoffen weten we nog maar weinig af. Reach staat voor registratie, evaluatie en autorisatie van chemische stoffen. Met die registratie en evaluatie is men nu bezig.'

Dat leidt tot een berg aan informatie, die tot dusver vaak alleen maar bij de betrokken bedrijven bekend was. Maar het laat volgens Woutersen ook zien dat van veel stoffen nauwelijks veiligheidsrisico's bekend zijn. Voer dus voor toxicologen. 'En voor dat onderzoek mogen in principe geen proefdieren meer worden gebruikt.'

Los van strengere Europese wetgeving is het gebruik van proefdieren tijdrovend en dus duur. Bovendien ligt proefdiergebruik om ethische redenen voortdurend onder vuur. Dieractivisten schuwen daarbij de laatste tijd zelfs geen geweld. In Hilversum werden vorige maand twee auto's in brand gestoken van een bestuurder van beursbedrijf NYSE Euronext. De activisten willen dat Euronext het Britse proefdiencentrum Huntington Life Sciences van de beurs haalt.

Woutersen schat de invloed van dit soort activisme op de publieke opinie overigens gering in. 'Dieractivisten die mensen proberen te beschadigen, gaan wel heel ver. Dat helpt denk ik ook niet, het werkt eerder averechts. Ik denk dat de Partij voor de Dieren veel meer effect heeft op de publieke opinie. De PvdD dringt ook aan op meer overheidsgeld voor het ontwikkelen van alternatieven.'

HARTSPIERCELLEN

Computermodellen als dat van Lousse - een proefdier *in silico* - zijn overigens niet helemaal nieuw. In de farmacologie worden ze volgens Lousse al langer ge-

bruikt. Maar toxicologische toepassing staat nog in de kinderschoenen. Aan een model op zich heb je overigens weinig. De praktische toepasbaarheid staat of valt met een goede *in vitro*-test. Lousse gebruikt daarvoor de embryonale stamceltest. Hij laat een klonter ongedifferentieerde stamcellen uitgroeien tot kloppende hartspiercellen. Die cellen staan model voor een embryo. En door tijdens het proces een teststof toe te voegen kan Lousse precies bepalen bij welke concentratie er een remmend effect is op de ontwikkeling van het 'embryo'.

Hij grijnst als hij een filmpje van de kloppende hartspiercellen op zijn computer laat zien. Het effect op leken is altijd weer verbluffend. Op het scherm is duidelijk de onregelmatige samentrekking van de hartspiercellen te zien. De proef is uitermate gevoelig en wordt bij TNO in Zeist uitgevoerd. Met de stamceltest bepaalt Lousse de kritische concentratie van diverse glycoethers in het bloed van een zwangere vrouw. De computer rekent daarmee terug naar wat die vrouw maximaal binnen mag krijgen voordat het fout gaat.

'Met deze aanpak kun je in een vroeg stadium aantonen of een nieuwe stof embryotoxisch is of niet. Iets waar je normaal gesproken dieren voor gebruikt', zegt Lousse. In principe kan zijn model aan elke *in vitro*-test worden gekoppeld. Maar het maken van een model is een tijdrovend karwei. Voor elke stof of groep van stoffen moet het systeem opnieuw ingeregeld worden. Het lichaam verteert elke stof anders. Bovendien worden de modellen al snel erg ingewikkeld. 'Wat je eigenlijk wil is een zo klein mogelijk model zonder de werkelijkheid geweld aan te doen. Het is een evenwicht dat je moet zoeken.'

HUIVERIG

En als het allemaal werkt, is het nog maar de vraag hoe snel het computerproefdier aan de slag kan. Volgens Woutersen duurt het frustrerend lang voordat nieuwe kennis geïmplementeerd wordt in wet- en regelgeving. Als voorbeeld noemt hij de kippenogen van TNO. 'Het oog van een pas geslachte kip bleek bij irritatieonderzoek een prima vervangmiddel voor een levend konijn. Maar de overheid bleef huiverig. De test werd wel goedgekeurd als er een positief resultaat was, dus bij irritatie, maar niet als er een negatief resultaat was. In dat laatste geval moet er toch nog getest worden op konijnen. Pas nu is men bezig om ook die laatste stap te maken. Als je ziet hoe lang dat duurt... Ik hoop dat de ambtenarij nu wat vlugger is met het accepteren van alternatieven.'

Het ligt overigens niet alleen aan de ambtenaren, voegt Woutersen toe. 'Het is ook de maatschappij. We moeten met zijn allen accepteren dat we misschien ietsje meer risico lopen. Als we dat niet accepteren, dan komen we er nooit. Dan kun je ook niet zeggen dat we geen proefdieren meer mogen gebruiken. Of je moet zeggen: probeer het maar op mij. Maar ik denk dat de maatschappij daar nog niet rijp voor is.' ◀

MINDER PROEFDIEREN

Het gebruik van proefdieren in Nederland neemt jaarlijks af. Dat geldt ook voor Wageningen. De universiteit gebruikte volgens proefdierteskundige drs. Rob Steenmans vorig jaar 11.963 proefdieren. Dat is tien procent minder dan een jaar eerder en veertig procent minder dan in 2004. De instituten zijn hierin niet meegenomen.

Wageningen Universiteit neemt twee procent van het totale Nederlandse proefdiergebruik voor haar rekening. Vooral in het onderwijs zijn de proeven met levende dieren volgens Steenmans al 'redelijk teruggedrongen'. Films, cd-roms en plastic modellen vervangen het proefdier. Toch sneuvelde er vorig jaar nog 969 proefdieren in het Wageningse onderwijs, waarvan de helft vissen.

In de top drie van meestgebruikte Wageningse proefdieren staat de vis op een, gevolgd door de kip en het varken. Daarmee wijkt Wageningen af van de landelijke top drie: muis, rat en kip.

Steenmans ziet vooral in de toxicologie mogelijkheden voor alternatieven zoals computermodellen. 'Maar voor het fundamentele onderzoek, als je de fysiologie van iets wilt bestuderen, kom je uiteindelijk toch bij dieren uit.'