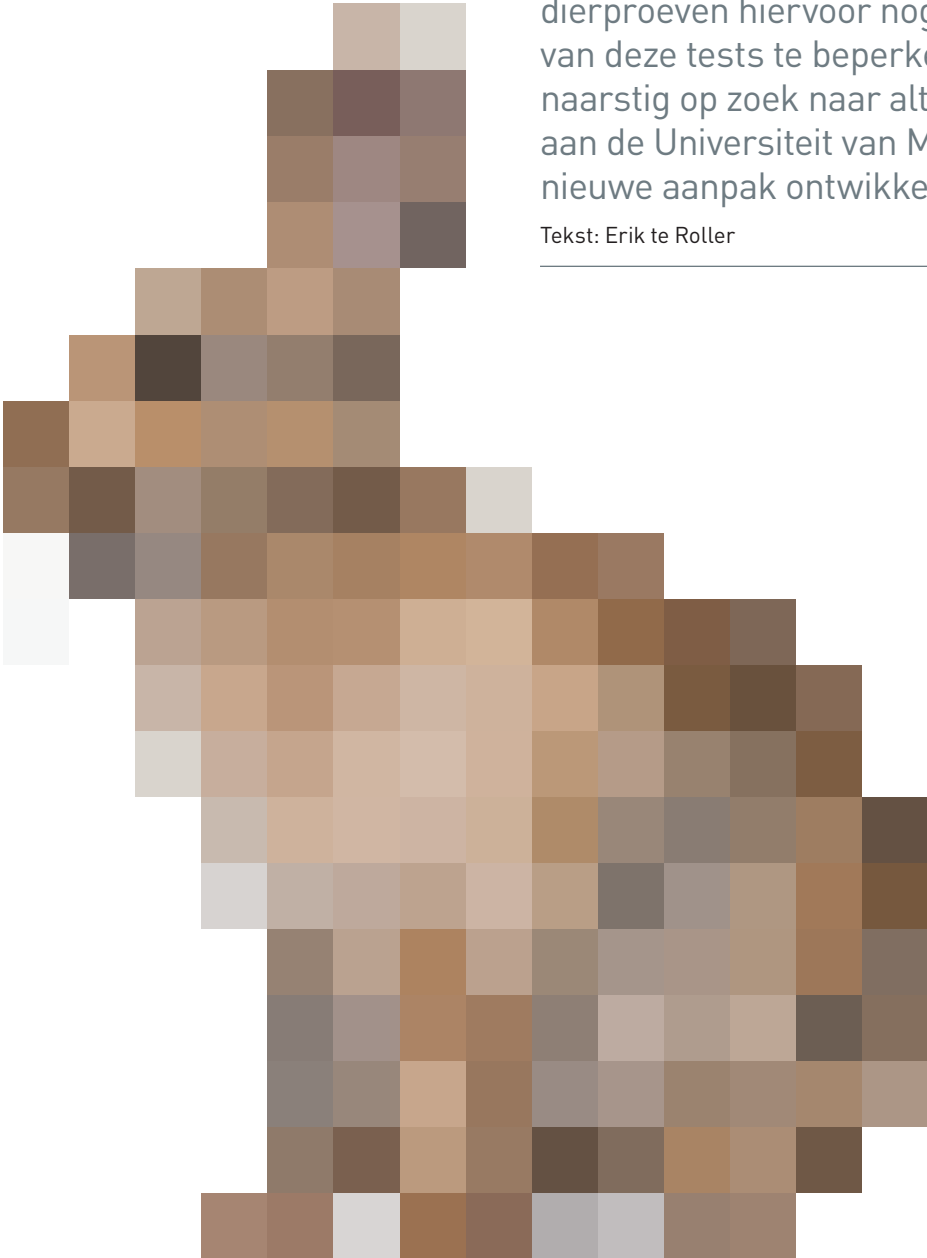


Maastrichts onderzoek goed nieuws voor proefdieren

GIFTIGHEID ANDERS VOORSPELLEN

Vanwege de Europese stoffenwet Reach moet de chemische industrie de toxicologische eigenschappen van duizenden chemische stoffen vaststellen. Voorlopig zijn dierproeven hiervoor nog onontbeerlijk. Om het aantal van deze tests te beperken zijn overheid en industrie naarstig op zoek naar alternatieve methoden. Zo wordt aan de Universiteit van Maastricht een beloftevolle nieuwe aanpak ontwikkeld.

Tekst: Erik te Roller



Onderzoekers van de Universiteit van Maastricht verwachten de giftigheid van chemische stoffen beter te kunnen voorspellen via gegevens over de stoffen uit verschillende bronnen. Dat komt goed uit, want de Europese stoffenwet Reach verplicht de chemische industrie om de toxicologische eigenschappen van duizenden chemische stoffen vast te stellen. Daar komt normaal veel onderzoek met proefdieren bij kijken. Een alternatieve methode zoals die in Maastricht wordt ontwikkeld, is daarom meer dan wenselijk. Om aan te tonen dat deze aanpak ook werkt, zijn de Limburgse onderzoekers onlangs samen met BASF en TNO een onderzoek van twee jaar gestart met 4,5 ton aan subsidie van Cefic, de Europese koepel van de chemische industrie. "Bij ons onderzoek maken we gebruik van gegevens van stoffen die met verschillende technieken zijn verzameld", zegt Joost van Delft, universitair hoofddocent en

ILLUSTRATIE: CURVE

“100 procent zekerheid heb je natuurlijk niet. Wat dan?”

genetisch toxicoloog van de Universiteit van Maastricht. “Door die gegevens te combineren en vervolgens te analyseren verwachten we de toxiciteit van stoffen beter te kunnen voorspellen. Wij hopen dat dit eraan bijdraagt dat minder dierproeven nodig zijn.”

Geneesmiddelen

Door de gegevens van verschillende technieken (zie kader) te combineren, verwachten de onderzoekers patronen te herkennen die iets zeggen over de giftigheid van de stoffen en welke mechanismen er optreden in het lichaam bij opname van die stoffen. “Voor ons onderzoek nemen we honderd tot tweehonderd stoffen, waarvan de toxicologische gegevens al bekend zijn”, legt Van Delft uit. “Voor een deel van de geselecteerde stoffen doen we voorspellingen via berekeningen en statistiek, uitgaande van de gegevens van de overige geselecteerde stoffen. Vervolgens vergelijken we deze met de werkelijke waarden voor de toxiciteit van die stoffen zoals die in de databases vermeld staan.”

De genetisch toxicoloog is ervan overtuigd dat het combineren van de gegevens van verschillende technieken betere voorspellingen oplevert, maar doet geen uitspraak over hoeveel dierproeven hiermee uitgespaard kunnen worden. Wel wijst hij erop dat de farmaceutische industrie deze combinatiemethode al gebruikt om aanvullend bewijs op tafel te leggen bij een aanvraag voor toelating van een nieuw geneesmiddel. “Het gaat er dan om ondersteuning te geven voor het sterke vermoeden dat bepaalde effecten die bij ratten zijn gevonden niet bij mensen optreden.”

Statistiek bedrijven

Dirk van Well, beleidsmedewerker stoffen van de VNCI, hecht grote waarde aan dit soort onderzoek. “Het probleem van veel alternatieven voor dierproeven is dat ze nog niet betrouwbaar genoeg zijn. Aan de hand van een reeks bekende stoffen kun je wel een uitspraak doen over de toxiciteit van een onbekende vergelijkbare stof, maar het blijft statistiek bedrijven. 100 procent zekerheid heb je natuurlijk niet. Wat dan? Vooralsnog gaan de autoriteiten ervan uit dat proefdier testen betrouwbaarder zijn, ook al zijn de effecten van stoffen op ratten lang niet in alle gevallen gelijk aan die op mensen en dus evenmin 100 procent betrouwbaar. Om nog betrouwbaardere voorspellingen te kunnen doen over de toxiciteit van stoffen, is het belangrijk dat we inzicht krijgen in hoe de voorspellingen van de alternatieven zich verhouden tot de werkelijk gemeten toxiciteit.”

Hij vervolgt: “Misschien nog wel belangrijker is om te achterhalen welke mechanismen plaatsvinden bij vergiftiging, dus welke toxische effecten er precies optreden en wat we daarvan kunnen leren. Hiervoor is het onderzoek van de Universiteit van Maastricht eveneens belangrijk. De bedoeling is de mechanismen van de toxiciteit beter te leren kennen, en daarmee betere voorspellingen te doen over de toxiciteit van stoffen. Dit soort onderzoek kan heel bruikbaar zijn.”

Koudwatervrees

Van Delft hoopt dat de resultaten van het onderzoek ertoe bij zullen dragen dat het Europees agentschap voor chemicaliën (ECHA) in Helsinki anders gaat denken over alternatieven voor dierproeven bij Reach. “Ze

EÉN STOF, DRIE TECHNIKEN

Om de toxiciteit van stoffen te bepalen zijn verschillende technieken mogelijk.

1 **in vitro** transcriptie: als een menselijke cel in een reageerbuis in contact komt met een vreemde stof, dan reageert de cel daarop door op basis van het eigen DNA boodschapper-RNA aan te maken, wat tot veranderingen in de cel leidt. Het patroon van dit RNA en de bijbehorende veranderingen (expressie) zeggen iets over de toxiciteit van een stof. Zo kan dat patroon bijvoorbeeld vergeleken worden met de patronen van bekende kankerwekkende stoffen.

2 BASF heeft een methode waarmee gekeken wordt welke aminozuren, suikers, vetten en dergelijke in het bloed van een rat voorkomen na inname van een chemische stof, wat iets zegt over de toxiciteit van een stof. Deze routinetest, die een week duurt, maakt het mogelijk te voorspellen welke effecten de stof op het dier heeft na twee of drie maanden van inname. Onderzoekers bepalen de RNA-patronen in de levers van ratten nadat de ratten een bepaalde chemische stof hebben ingenomen.

3 Volgens Van Delft valt de toxiciteit niet altijd uit de molecuulstructuur van een stof af te leiden. “Stoffen die chemisch sterk op elkaar lijken, zoals paracetamol en zijn isomeer amap kunnen biologisch toch heel verschillende effecten hebben. Je kunt niet alleen volstaan met computerberekeningen, maar moet ook *in vitro* proeven doen om te weten te komen welke effecten stoffen precies hebben.”

nemen nu een conservatieve houding aan, zo van ‘kom eerst maar met een dierproef’. Die *mindset* moet veranderen, en dat hopen we met dit project te bevorderen.”

Ook Van Well heeft de indruk dat de Reach-autoriteiten nog wat last hebben van koudwatervrees. “In sommige gevallen is dat gerechtvaardigd. Dat neemt niet weg dat er al goede en waardevolle alternatieven voor dierproeven zijn waar de chemische industrie gebruik van kan maken. Deze methoden stellen ondernemingen in staat om bij de ontwikkeling van een nieuwe stof al in een vroeg stadium inzicht te krijgen in mogelijke toxiciteit hiervan.” ■