

# Kick-off Symposium van het 3Rs-Innovatiecentrum (IC-3Rs)

Nieuwe wetenschappelijke impuls voor 3R-alternatieven: methoden om het gebruik van proefdieren te vervangen, te reduceren of te verfijnen.

Ruani Fernando\*, Manon Vivier\*, Tamara Vanhaecke en Vera Rogiers

*In Vitro Toxicologie en Dermato-Cosmetologie (IVTD), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Ruani.Fernando@vub.be, Manon.Vivier@vub.be (\*evenwaardige bijdrage)*

Het 3Rs-Innovatiecentrum (IC-3Rs) is een initiatief van de Vrije Universiteit Brussel (VUB) dat alternatieve methoden voor dierproeven die voldoen aan het 3Rs-principe in de schijnwerper wil zetten. Het gaat hier over methoden die het gebruik van proefdieren kunnen Vervangen (Replacement), Verminderen (Reduction) of Verfijnen (Refinement) (3V's). Deze innovatieve methoden kunnen niet alleen uitgezet worden voor toxicologische doeleinden zoals het testen van de humane veiligheid van geneesmiddelen, cosmetica en chemicaliën, maar ze zijn ook van groot belang in het fundamenteel en translationeel onderzoek. IC-3Rs wil als alternatievenplatform de zichtbaarheid van deze nieuwe methoden verhogen door de communicatie te verbeteren, het lokale netwerk verder uit te bouwen en de ontwikkeling van alternatieve en innovatieve methodologie te ondersteunen, en dit zowel in een nationale als Europese context.

## Kick-off symposium

De inauguratie van het innovatieplatform vond plaats op 25 september 2017 op de Health Campus VUB in Jette. Interdisciplinaire lezingen werden verzorgd door onderzoekers van de VUB, waarbij getoond werd hoe vernieuwend en hoog-technologisch onderzoek hand in hand kan gaan met 3V's-strategieën. Hierbij wordt niet alleen relevant onderzoek van hoge kwaliteit afgeleverd, maar staat ook een diervriendelijke aanpak op de voorgrond. Het 3V's-principe is geïmplementeerd in de Europese wetgeving en staat, waar mogelijk, voor kwaliteitsvolle innovatieve methodologie in de biomedische wetenschappen, waarbij het ultieme doel er in bestaat om, waar mogelijk, het gebruik van proefdieren te vervangen. Hierdoor is er, zowel in de academische als in de industriële wereld, meer interesse gekomen voor alternatieve methoden ontwikkeling. Een drijvende kracht hierbij is onder meer de dringende behoefte aan onderzoeksmodellen die meer representatief zijn voor de menselijke biologie en fysiologie. Dit vormt ook de basis van het IC-3Rs initiatief, namelijk meer zicht-

baarheid geven, promotie maken en een grotere verspreiding mogelijk maken van bestaande en in ontwikkeling zijnde alternatieve methoden met humane relevantie. Voorbeelden hiervan zijn het proefdiervrij »



IC-3Rs  
INNOVATION CENTRE  
3R ALTERNATIVES

testen van huid- en oogirritatie via het gebruik van humane celculturen.

In fundamenteel en translationeel onderzoek nemen humane stamcellen een bijzondere plaats in om menselijke weefsels en orgaanstructuren te genereren.



*Prof. Vera Rogiers, hoofd van het IC-3Rs*

## RE-Place

Het platform wordt aangestuurd door VUB professor Vera Rogiers, die de laatste 25 jaar de IVTD-groep geleid heeft in de alternatieve methoden ontwikkeling voor toxicologische doeleinden. Als inleiding gaf ze een kort historisch overzicht, startend bij de introductie van het 3Rs concept door Russell en Burch in 1959 tot de huidige implementatie in de Europese wetgeving. Het belang om alternatieve metho-

den te zien als een nationale verwezenlijking, waarbij bijdragen geleverd worden door de verschillende gewesten, werd benadrukt. Een belangrijk initiatief is de creatie van een databank, RE-Place, die een zo volledig mogelijk overzicht geeft van de bestaande en in ontwikkeling zijnde alternatieve methoden in Vlaanderen, Brussel en Wallonië (website [www.RE-Place.be](http://www.RE-Place.be); zie ook elders in deze Biotechniek, red.). Deze inventarisatie zal niet alleen een waardevolle informatiebron zijn voor Vlaams 3V's-onderzoek, maar ook meer zichtbaarheid geven aan wat er in dit domein gebeurt in Vlaanderen. De hoop werd uitgesproken om dit initiatief te combineren met verwezenlijkingen in Brussel en Wallonië.

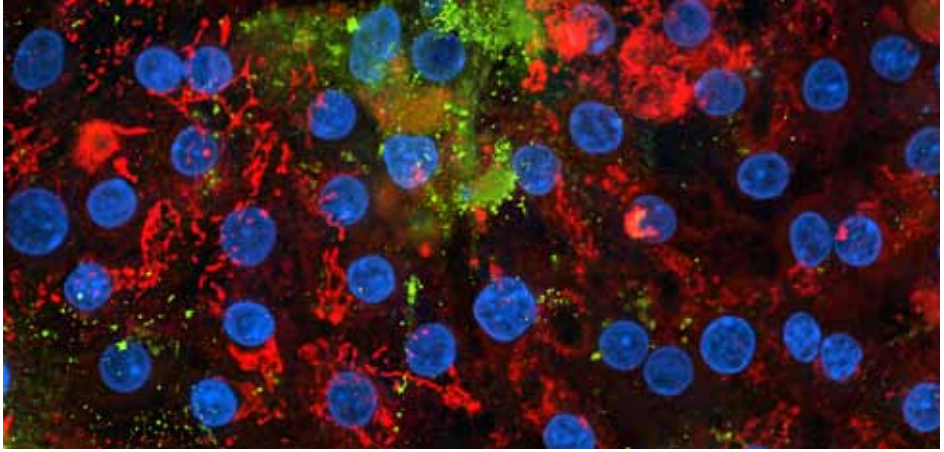
## Een goede inbedding

De Decaan van de VUB faculteit Geneeskunde en Farmacie, Peter in 't Veld verwelkomde de meer dan 180 aanwezigen en ging dieper in op de factoren die een platform zoals het IC-3Rs nodig maken in de biomedische wereld. Hij benadrukte hierbij het genomen engagement van de VUB. Daarna sprak Staatssecretaris voor het Brussels gewest, Mevr. Bianca Debaets. Zij haakte in op het belang van de 3V's en maakte ook duidelijk dat volledige vervanging vandaag nog niet mogelijk is in (bio)medisch en toxicologisch onderzoek en dat investeren in nieuwe technologie nu moet gebeuren om vervanging mogelijk te maken in de toekomst. Dit waren geen loze woorden want de Staatssecretaris steunt reeds drie jaar op rij het vernieuwend in vitro toxicologisch onderzoek van IVTD om humane stamcellen te gebruiken voor het opsporen van levertoxiciteit van nieuwe geneesmiddelen. Ze benadrukte dat deze inspanningen alleen niet voldoende zijn, maar er breder op Europees en internationaal niveau gedacht moet worden. Het belang van een toegewijd platform, zoals IC-3Rs, voor het breed verspreiden van informatie over nieuwe technieken werd aan de hand van een aantal voorbeelden uit eigen internationale ervaring benadrukt door Dr. Bernward Garthoff, directeur van Bio.NRW Cluster der Biotechnologie Nordrhein-Westfalen en moderator van het Symposium.

Daarna werd gestart met het wetenschappelijke deel van het programma waarbij de grote diversiteit, het interdisciplinaire karakter en de expertise in 3V-methodologie, aanwezig op de Health Campus VUB, ruim aan bod kwamen.

## De nieuwste technieken

Prof. Joery De Kock van de IVTD-groep gaf hierbij een bondig overzicht van de nieuwe technieken die een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van alternatieve methoden: het »



reprogrammeren van cellen, 'genome editing', het *in vitro* genereren van humaan-relevante ziekte- en orgaanmodellen, op '-omics' gebaseerde technologie, orgaandecellularisatie en 3D-constructie van cellen en organen (human-on-a-chip). Deze presentatie werd verder geïllustreerd door zijn collega Prof. Robim Rodrigues. Hij toonde hoe humane huidstamcellen, eens gedifferentieerd naar levercellen, een ideaal model vormen niet alleen om levertoxiciteit op te sporen zoals steatose maar ook om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Prof. Leo Van Grunsven, diensthoofd van de LIVR (Lever Cell Biologie Research)-groep stelde zijn *in vitro* 3D-organoïdcultuurmodel voor om geneesmiddelen die humane leverfibrose kunnen veroorzaken tijdig te kunnen identificeren. Door Prof. Jurgen Van Erps van het Brussels Photonics team werd dieper ingegaan op de argumenten die 3D-culturen interessant maken. Aandacht ging hierbij vooral naar 2-photon polymerisatietechnologie (2-PP), die replicatie van fijne biologische details mogelijk maakt met de zeer hoge resolutie en nauwkeurigheid die nodig zijn voor lab-on-a-chip verwezenlijkingen. Prof. Yoni Baert van de VUB-groep BITE toonde het belang aan van het gebruik van *in vitro* methodologie (multi-cellulaire testiculaire organoïden) in de studie van het humaan reproductieve systeem en in het bijzonder van de spermatogenese. Prof. Thierry Vandendriessche van de VUB-groep Gen Therapie & Regeneratieve Geneeskunde gaf een duidelijke uiteenzetting over CRISPR/CAS9, een veelzijdige RNA-gestuurde 'gene editing' techniek voor zoogdiercellen, toepasbaar zowel *in vivo* als *in vitro*. Hij toonde de succesvolle correctiemogelijkheden ervan aan in myotone dystrofie type-1, een autosomaal dominante spierziekte. Drs. Melissa Bossuyt sprak als jonge doctorale onderzoeker - een VUB-WIV (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid) samenwerking - over het opstellen van een beslisboom gebaseerd op *in vitro* en *in silico* methodologie voor gen-toxiciteit als een eerste aanzet om meer veiligheid te brengen in verpakkingsmaterialen (inkt en karton) voor voedingswaren. Vervolgens sprak Prof. Nick Devoogdt van de VUB-groep ICMI over kwantitatieve moleculaire beeldvorming via nano deeltjes technologie, die het mogelijk maakt om op niet-invasieve wijze levende proefdieren te bestuderen. Als afsluiter van het geheel, sprak Dr. Gamze Ates als recent gepromoveerde in een VUB-WIV samenwerking over haar *in vitro* onderzoek dat geleid heeft tot de ontwikkeling van een praktische qPCR-chip, die ingezet kan worden bij het opsporen van gen-toxiciteit van geneesmiddelen en cosmetische ingrediënten. Vooral wanneer positieve resultaten behaald worden via het gebruik van zeer gevoelige *in vitro* methoden, die meestal als eerste testen toegepast worden, is het nodig om mechanistische informatie te genereren om zekerheid te krijgen over het al dan niet positieve resultaat bij de mens. Deze informatie kan verkregen worden via de nieuw ontwikkelde qPCR-chip.

De afsluitende receptie vond plaats tussen de standen van de industriële sponsors, actief in alternatieve methodologie. Dankzij twintig lokale en internationale sponsors kon dit succesvolle Symposium gratis aangeboden worden aan alle deelnemers. Gestimuleerd door de positieve respons van de aanwezigen wordt reeds uitgekeken naar een volgend initiatief van IC-3Rs als stuwende kracht voor innovatieve en humane wetenschappelijke ontwikkelingen. «