

Optimaliseren van predictieve humane *in vitro* toxicologie modellen



Janssen

Contactpersoon: Piet Dierckx

Doel van de actie

Met deze actie zet Janssen in op een evaluatie van nieuwe, dierproefvrije meettechnieken om lever- en gastro-intestinale toxiciteit, veroorzaakt door geneesmiddelen, te voorspellen in de vroege fase van geneesmiddelenonderzoek.

Om te vermijden dat alle kandidaat-geneesmiddelen in dierproeven geëvalueerd moeten worden, worden nieuwe kandidaat-geneesmiddelen voor de start van dierproeven *in vitro* getest. Met *in vitro* testen bedoelen we wetenschappelijk onderzoek in een kunstmatige omgeving en dus niet in een proefdier. Dergelijke testen laten toe de schadelijke stoffen al vroeg in de ontwikkeling te herkennen. Op die manier is het mogelijk het aantal dierproeven te verminderen. In de eerste plaats omdat er minder kandidaat-geneesmiddelen getest worden in dieren, er vallen immers al heel wat stoffen uit in het *in vitro* onderzoek. Bovendien blijken in bepaalde gevallen de *in vitro* testsystemen voldoende betrouwbaar en in staat om bepaalde dierproeven volledig te vervangen vanuit wetenschappelijk en wettelijk oogpunt.

Achtergrond van de actie

Standaard worden er studies op proefdieren uitgevoerd om de veiligheid van kandidaat-geneesmiddelen na te gaan vóór de start van klinische studies. Klinische studies dienen om de werkzaamheid en/of veiligheid van het kandidaat-geneesmiddel bij de mens te onderzoeken. Een groot deel van de kandidaat-geneesmiddelen zal deze veiligheidstesten echter niet doorstaan. Door *in vitro* testsystemen eerder in te zetten, kan de ontwikkeling van de meest schadelijke stoffen vroegtijdig, en voordat deze in dierproeven worden getest, worden gestopt.

De huidige *in vitro* testsystemen die worden ingezet in het vroege stadium van ontwikkeling van een geneesmiddel zijn nog niet optimaal om toxiciteit volledig te kunnen voorspellen. Dit komt voornamelijk omdat er weinig complexe 2D-cellijnen zijn en doordat er eenvoudige meetpunten worden gebruikt die significant verschillen met de eigenlijke orgaan-toxiciteit.

Omschrijving van de actie

Door meer complexe *in vitro* systemen (zoals 3D lever- en darmcelculturen) te gebruiken wordt de eigenlijke orgaan-functionaliteit beter nagebootst. Janssen engageert zich dan ook om *in vitro* toxicologie-modellen te optimaliseren die de orgaan-toxiciteit in mensen betrouwbaar kunnen voorspellen. In relatie tot de voorspellende kracht van de methode zet Janssen in op de identificatie van meer complexe eindpunten (bijvoorbeeld genexpressie profilering en beeldanalyse).

Resultaten van de actie

Momenteel worden de 3D *in vitro* testsystemen in een piloot-experimentopzet gebruikt om al gekende referentiestoffen te testen. Het onderzoeksproject loopt af in 2024, waarna Janssen een beter inzicht zal hebben in de toepasbaarheid van deze complexe *in vitro* testsystemen. Deze kennis zal Janssen toelaten om de dierproefvrije methoden om toxiciteit te voorspellen in de vroege fase van geneesmiddelenonderzoek verder te optimaliseren.