

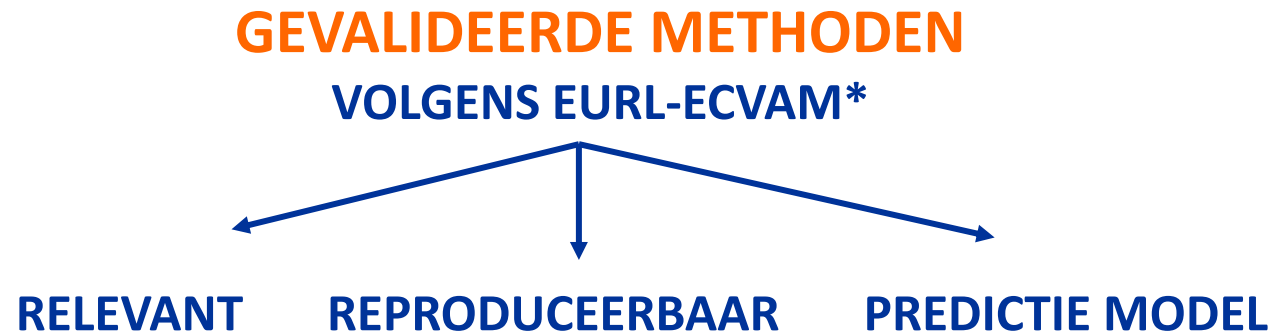
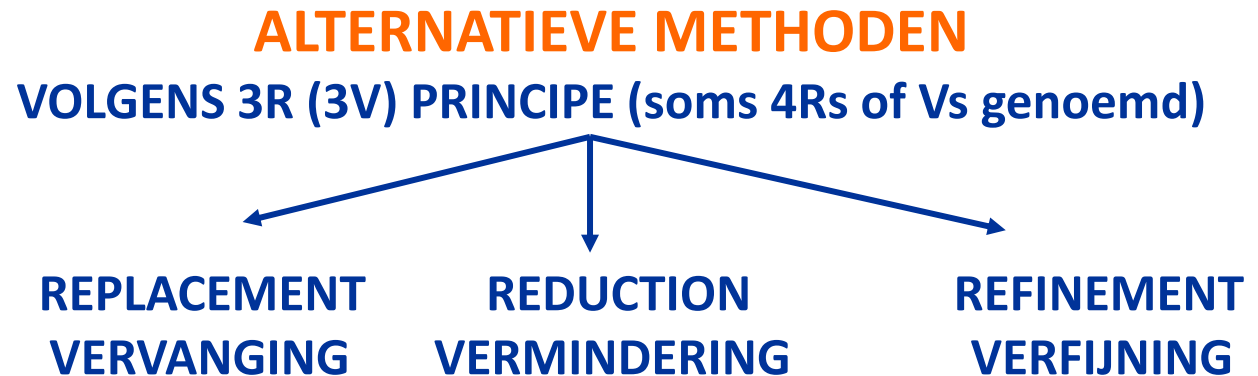
# GEVALIDEERDE ALTERNATIEVE METHODEN VOOR HUMANE VEILIGHEID - ACTUELE REGULATORISCHE STATUS -

Prof. Vera ROGIERS

*In Vitro Toxicologie en  
Dermato-Cosmetologie  
Vrije Universiteit Brussel*

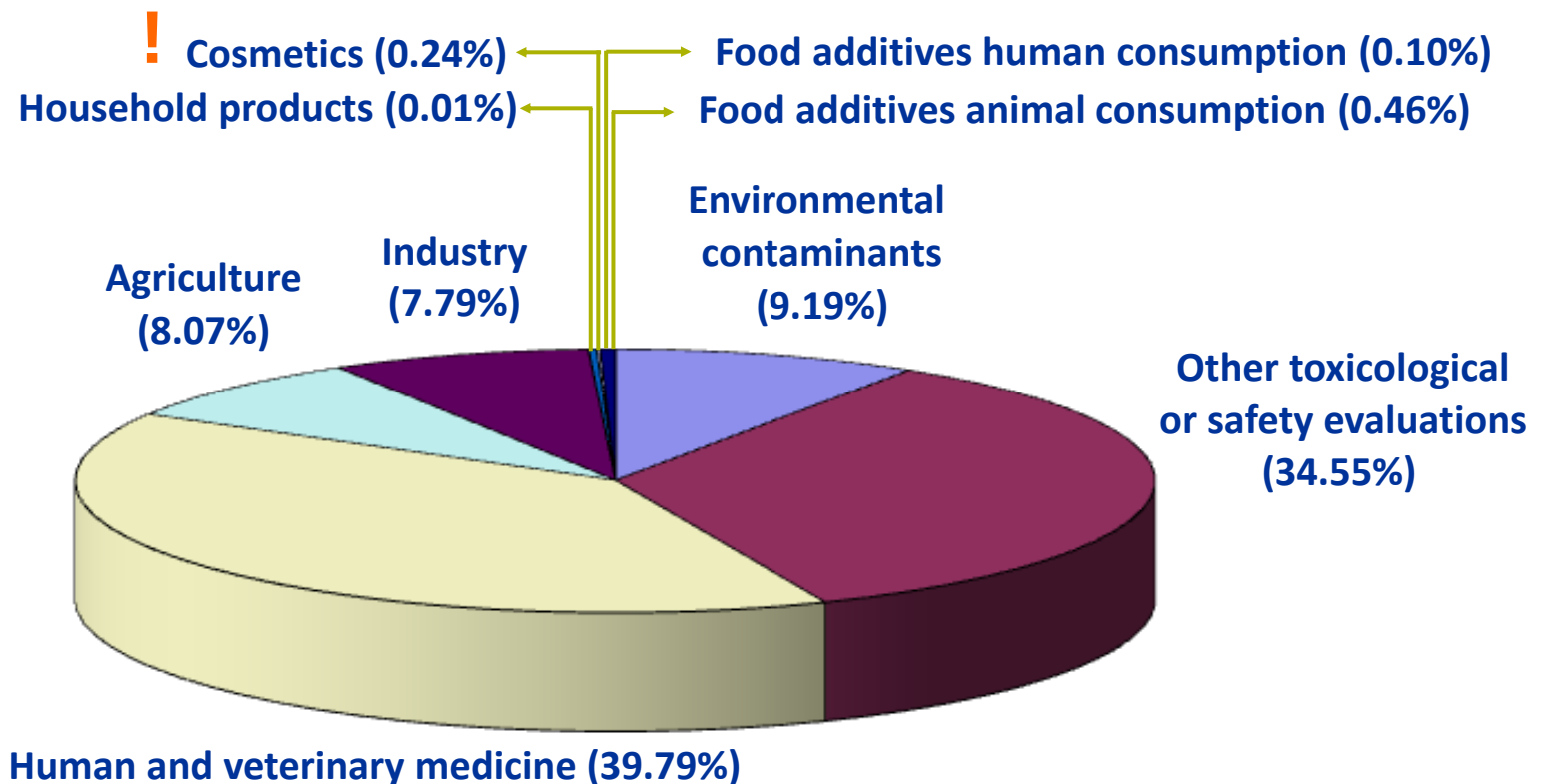


WAT ?

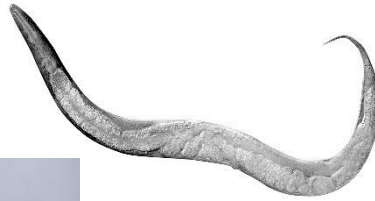


# PROEFDIEREN GEBRUIK IN EUROPA

Commission to the Council and the European Parliament. Seventh Report on the Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union {SWD(2013) 497 final}, Brussels, 5 December 2013, COM(2013) 859 final.



# VERVANGING VAN PROEFDIEREN



*alternatieve in vivo  
modellen*



*in vitro testen*



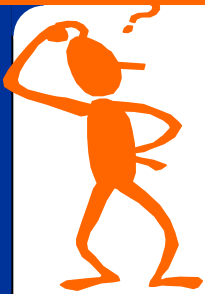
*in chemico*



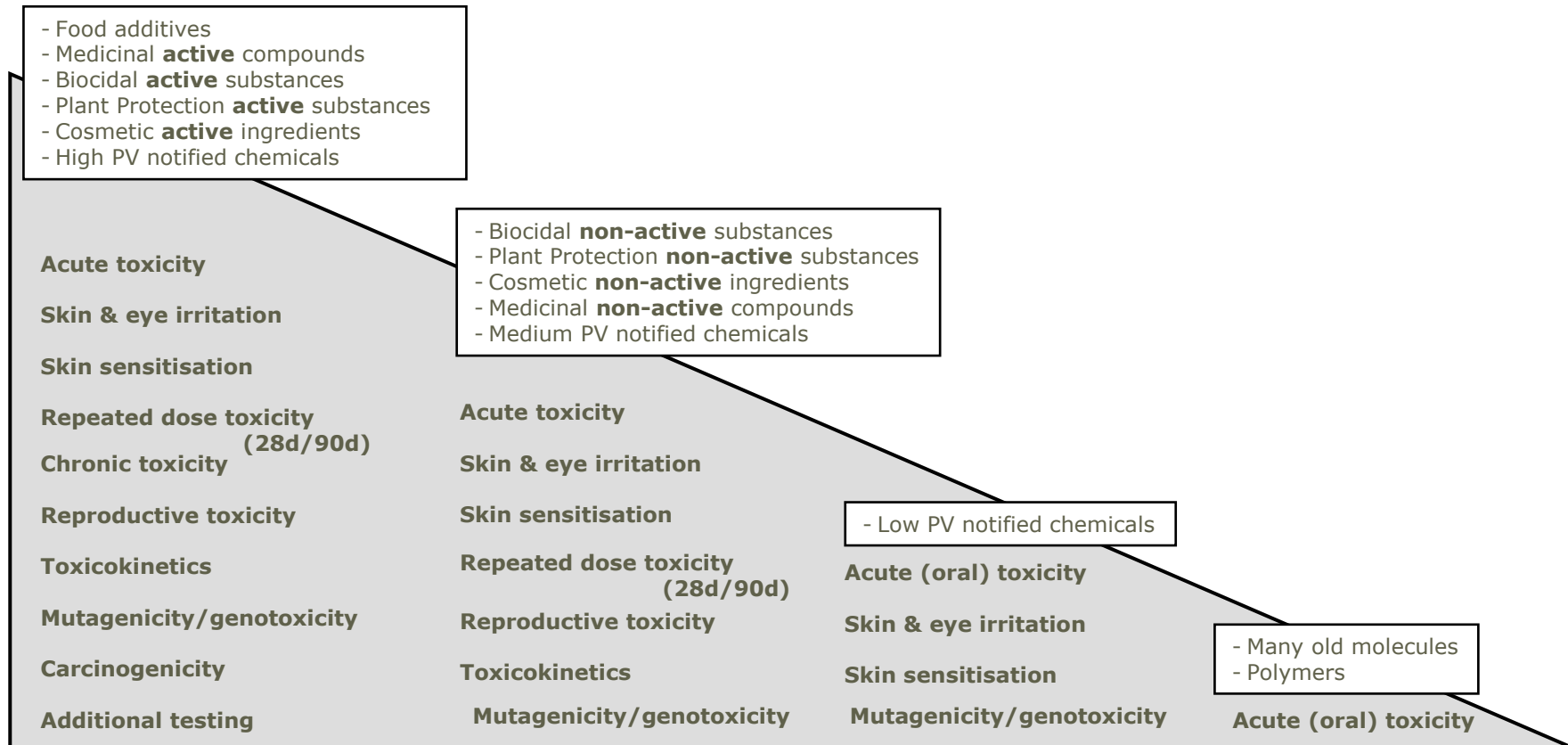
*klinische studies*



*in silico modellen  
Read-across, grouping, ...*



## WELKE VEILIGHEIDSTESTEN OF TOXICOLOGISCHE TESTEN NODIG ?



→ BEPALENDE FACTOREN: - TYPE STOF (ACTIEF VS NIET-ACTIEF)  
- PRODUCTIE VOLUME

## Eindpunten

Acute toxiciteit

Huid en oogirritatie

Huid sensibilisering

Fototoxiciteit

Toxicokinetica

Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies

## Eindpunten

### Acute toxiciteit

→ **IN VIVO LD<sub>50</sub> TEST** (oraal, inhalatie, dermaal)

Huid en oogirritatie

Huid sensibilisering

Fototoxiciteit

Toxicokinetica

Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies

↓

**GEVALIDEERDE VERMINDERINGS - EN  
VERFIJNINGSalTERNATIEVEN**  
(OECD 420, 425, 433, 434 voorstel, 436)

↓

**NOG IN VIVO TEST**

**~~MAAR DOOD ALS EINDPUNT~~**

# GEVALIDEERDE ALTERNATIEVE TOXICOLOGISCHE TESTEN

## Eindpunten

Acute toxiciteit

**Huid** en oogirritatie

Huid sensibilisering

Fototoxiciteit

Toxicokinetica

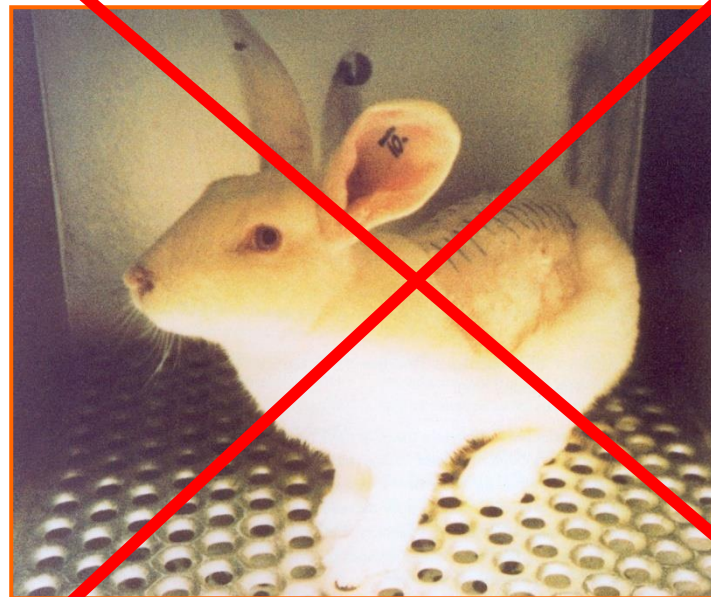
Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies

DRAIZE HUID TEST (OECD 404)



**VERBODEN !**

## Eindpunten

Acute toxiciteit

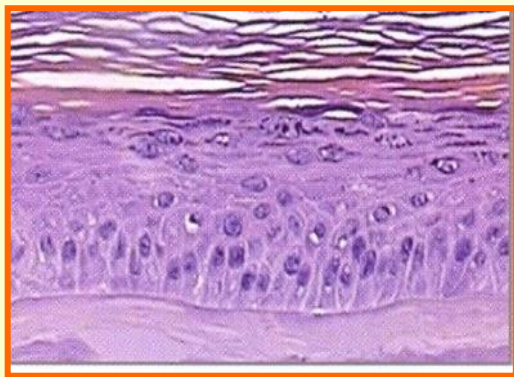
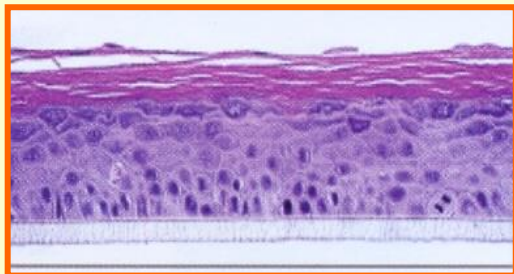
**Huid** en oogirritatie

DRAIZE HUID TEST (OECD 404)



GEVALIDEERDE  
HUMANE **VERVANGINGS**ALTERNATIEVEN  
VOOR **CORROSIE VAN HUID**  
(OECD 430, 431)

VOOR **IRRITATIE VAN HUID**  
(OECD 439)



# GEVALIDEERDE ALTERNATIEVE TOXICOLOGISCHE TESTEN

## Eindpunten

Acute toxiciteit

Huid en **oogirritatie**

Huid sensibilisering

Fototoxiciteit

Toxicokinetica

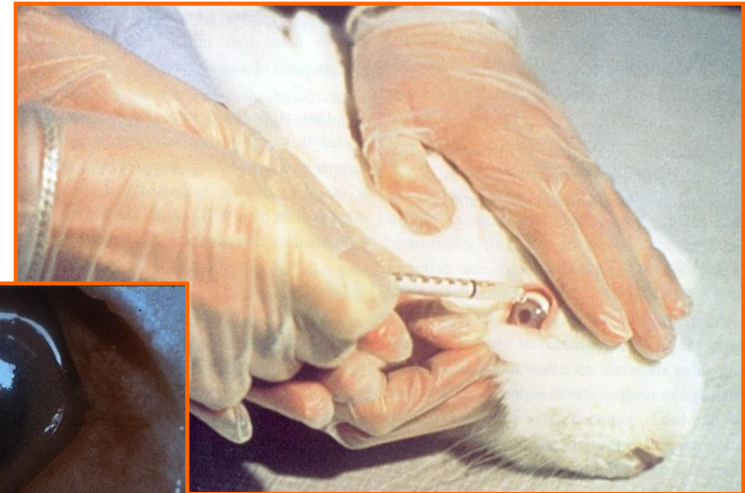
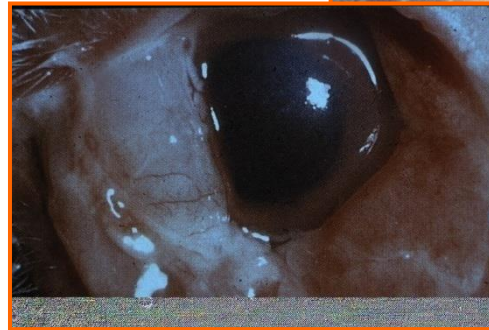
Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies

→ **DRAIZE OOG TEST (OECD 405)**



**NOG NIET VOLLEDIG VERBODEN**



**VERFIJNINGS- EN VERMINDERINGS PROTOCOL**  
Zoals: aantal dieren, pH metingen, verdoving, pijnstillers, ...

## Eindpunten

Acute toxiciteit

Huid en **oogirritatie**

Huid sensibilisering

Fototoxiciteit

Toxicokinetica

Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

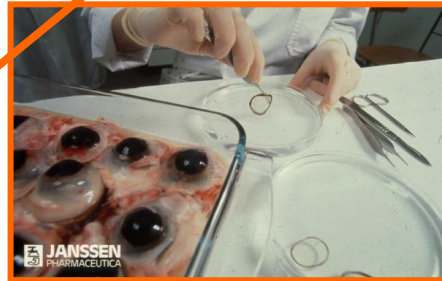
Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies

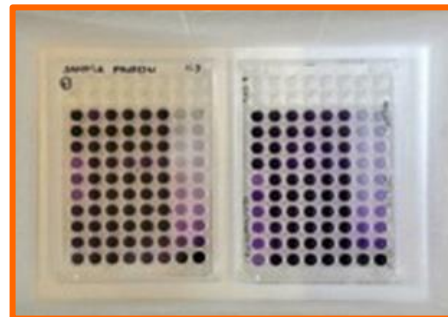
## IN VITRO SCREENINGSTESTEN

### 1) ORGANOTYPISCHE TESTEN



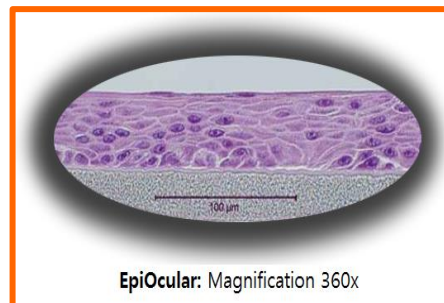
- Geisoleerde cornea's van slachthuisrunderen (OECD 437)
- Geisoleerde ogen van slachthuiskippen (OECD 438)

### 2) CYTOTOXICITEITSTESTEN



- Cellijnen (OECD 460, 491)

### 3) GERECONSTRUEERDE HUMANE WEEFSEL TESTEN



- Humane corneacellen in cultuur (OECD 492)

# GEVALIDEERDE ALTERNATIEVE TOXICOLOGISCHE TESTEN

## Eindpunten

Acute toxiciteit

Huid en oogirritatie

**Huid sensibilisering**

Fototoxiciteit

Toxicokinetica

Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies

**IN VIVO VERFIJNINGS-/REDUCTIE TEST  
LLNA**

(OECD 429, 442A)

**IN VITRO VERVANGINGSTESTEN**

**PASSEND IN PRINCIPE VAN  
“ADVERSE OUTCOME PATHWAY (AOP)”**

**3 TESTEN (OECD 442 C, D, E)**

## Eindpunten

Acute toxiciteit

Huid en oogirritatie

Huid sensibilisering

**Fototoxiciteit**

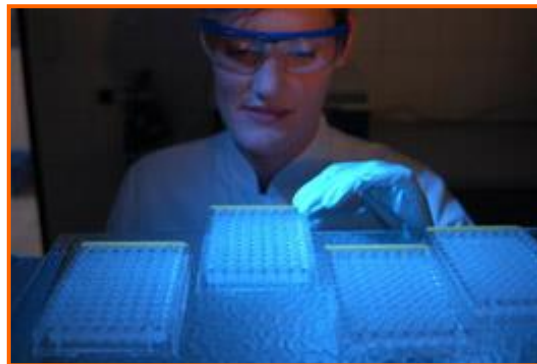
Toxicokinetica

Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies



Institute Dr. Schrader, DE



## 3T3(NRU)PT **VERVANGINGSTEST** (OECD 432)

- Op cellijnen
- Op gereconstrueerde huid

# GEVALIDEERDE ALTERNATIEVE TOXICOLOGISCHE TESTEN

## Eindpunten

Acute toxiciteit

Huid en oogirritatie

Huid sensibilisering

Fototoxiciteit

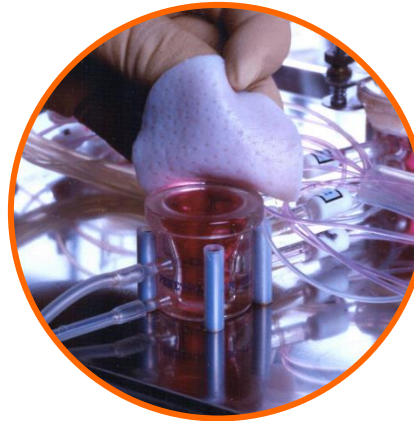
**Toxicokinetica (ADME)**

Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit

Reproductieve toxiciteit

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies



W. Steiling

**ALLEEN VOOR**  
**DERMALE ABSORPTIE (huid van varken, mens, ....)**  
**VERVANGINGSTEST (OECD 428)**  
**NIET VOOR D, M en E**

## Eindpunten

Acute toxiciteit

Huid en oogirritatie

Huid sensibilisering

Fototoxiciteit

Toxicokinetica

**Herhaalde dosis/  
Chronische toxiciteit**

**Reproductieve toxiciteit**

Mutageniciteit/genotoxiciteit/  
Carcinogeniciteit

Bijkomende studies

**VOOR SYSTEMISCHE TOXICITEIT:  
PROBLEMATISCH**

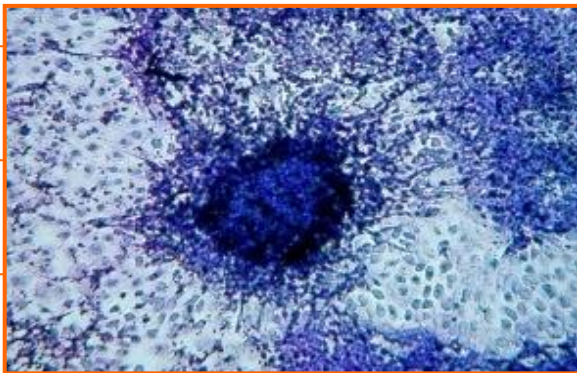


**GEEN ALTERNATIEVEN !!!!  
NODIG BIJ RISICO EVALUATIE**



**GEEN NIEUWE STOFFEN !!!!  
vb. cosmetica: geen nieuwe  
ingrediënten sinds 2013**

## Eindpunten



**Mutageniciteit/genotoxiciteit**  
**Carcinogeniciteit**

Bijkomende studies

## IN VITRO VERVANGINGSTESTEN

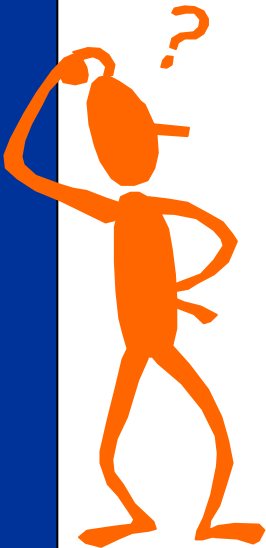
- Meestal in bacteriële en vooral zoogdier cellijnen (OECD 471, 487)



**VEEL VALS POSITIEVE RESULTATEN**  
**→ BEPERKING**

Vorming van “tumor” in cultuur: celtransformatie van cellijnen (oecd214, 231)

4 *in vitro* testen om endocriene verstoorders (ED) op te sporen (OECD 455, 457, 458, 493)



**WAAR STAAN WE VANDAAG ?**



**VOOR LOCALE EN ACUTE TOXICITEIT**



**VOOR SYSTEMISCHE TOXICITEIT,  
ESSENTIEEL VOOR RISICOKARAKTERISATIE**

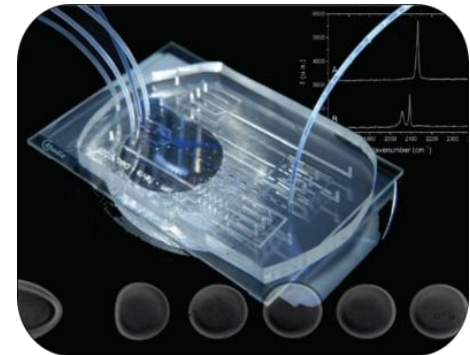


## NAAR MEER HUMANE RELEVANTIE

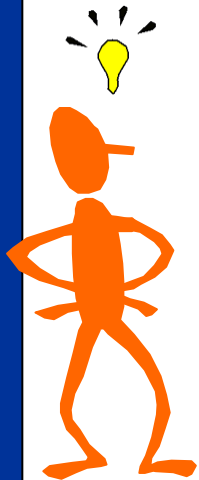
- DIERLIJKE CELLEN/WEEFSELS → HUMANE CELLEN/WEEFSELS
- “TEST PER TEST” → WoE COMBINATIE *in chemico, in silico, in vitro*
- WILLEKEURIGE BASIS → MECHANISTISCHE BASIS
- 2D-CULTUURMODEL → 3D-CULTUURMODEL
- STATISCHE CULTUUR → DYNAMISCHE FLOW

## SYSTEMISCHE TOXICITEITSTESTEN

- VAN VERS GEISOLEERDE CELLEN, CELLIJNEN NAAR  
→ STAMCELLEN DIFFERENTIEREN TOT SPECIFIEKE  
WEEFSELCELLEN  
→ MINI-ORGANEN LAB-ON-CHIP



## IN VLAANDEREN





WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT  
VOLKSGEZONDHEID  
INSTITUT SCIENTIFIQUE  
DE SANTÉ PUBLIQUE



VRIJE  
UNIVERSITEIT  
BRUSSEL

Dienst Toxicologie  
OD Voeding, Geneesmiddelen  
en Consumentenveiligheid  
WIV-ISP

Department *In Vitro* Toxicologie  
en Dermato-cosmetologie (IVTD)  
VUB

**STUURGROEP:** Vlaamse universiteiten  
Onderzoekscentra  
Farmaceutische industrie  
Kabinet Min Weyts  
FAGG  
NL Min.Economische Zaken

eerste stap:  
[databank met inventaris 4Rs](#)

**Hartelijk dank voor Uw aandacht !!!**

