

ingediend op **741** (2020-2021) – Nr. 2  
10 november 2021 (2020-2021)

## **Verslag van de hoorzitting**

namens de Commissie voor Brussel  
en de Vlaamse Rand en Dierenwelzijn  
uitgebracht door Tinne Rombouts

### **over het voorstel van resolutie**

van Meyrem Almaci, Tine Van den Brande,  
Mieke Schauvliege en Chris Steenwegen

### **over een versnelde ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven**

### **en over de conceptnota voor nieuwe regelgeving**

van Gwenny De Vroe, Willem-Frederik Schiltz, Els Ampe,  
Stephanie D'Hose, Maurits Vande Reyde en Freya Saey

### **over de zoektocht naar een proefdiervrije toekomst in Vlaanderen**

Documenten in het dossier:  
**777** (2020-2021) – Nr. 1: Conceptnota

---

*Samenstelling van de Commissie voor Brussel en de Vlaamse Rand en Dierenwelzijn:*

*Voorzitter:* Els Ampe.

*Vaste leden:*

Allessia Claes, Inez De Coninck, Sofie Joosen, Annabel Tavernier, Karl Vanlouwe;  
Jan Laeremans, Klaas Sloomans, Els Sterckx;  
Bart Dochy, Peter Van Rompuy;  
Els Ampe, Gwenny De Vroe;  
Stijn Bex, An Moerenhout;  
Katia Segers.

*Plaatsvervangers:*

Arnout Coel, Piet De Bruyn, Lorin Parys, Axel Ronse, Nadia Sminate;  
Filip Brusselmans, Carmen Ryheul, Suzy Wouters;  
Karin Brouwers, Katrien Partyka;  
Stephanie D'Hose, Maurits Vande Reyde;  
Meyrem Almaci, Chris Steenwegen;  
Ludwig Vandenhove.

## INHOUD

|      |                                                                                                                                                                       |    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.   | Uiteenzettingen van de sprekers .....                                                                                                                                 | 4  |
| 1.1. | Michel Vandenbosch, voorzitter GAIA.....                                                                                                                              | 4  |
| 1.2. | Guy De Vroey, Janssen Pharmaceutica, voormalig voorzitter<br>Vlaamse Proefdierencommissie (VPDC), voorzitter Belgische<br>Vereniging voor Proefdierkunde (BCLAS)..... | 5  |
| 1.3. | Professor Jef Arnout, voorzitter Reflectiegroep Dierproeven KU<br>Leuven .....                                                                                        | 7  |
| 1.4. | Professor Mathieu Vinken, In Vitro Toxicology Team VUB .....                                                                                                          | 10 |
| 1.5. | Birgit Mertens, wetenschappelijk medewerker Sciensano,<br>coördinator RE-Place .....                                                                                  | 12 |
| 2.   | Vragenronde .....                                                                                                                                                     | 15 |
| 2.1. | Meyrem Almaci .....                                                                                                                                                   | 15 |
| 2.2. | Gweny De Vroe .....                                                                                                                                                   | 16 |
| 2.3. | Els Sterckx .....                                                                                                                                                     | 17 |
| 2.4. | Sofie Joosen .....                                                                                                                                                    | 18 |
| 2.5. | Tinne Rombouts.....                                                                                                                                                   | 18 |
| 2.6. | Ludwig Vandenhove .....                                                                                                                                               | 19 |
| 2.7. | Els Ampe .....                                                                                                                                                        | 19 |
| 3.   | Antwoorden van de sprekers .....                                                                                                                                      | 19 |
| 3.1. | Michel Vandenbosch .....                                                                                                                                              | 19 |
| 3.2. | Annelies Michiels, Janssen Pharmaceutica .....                                                                                                                        | 20 |
| 3.3. | Jef Arnout .....                                                                                                                                                      | 20 |
| 3.4. | Mathieu Vinken .....                                                                                                                                                  | 21 |
| 3.5. | Birgit Mertens.....                                                                                                                                                   | 23 |
| 4.   | Reacties van de indieners .....                                                                                                                                       | 25 |
| 4.1. | Meyrem Almaci .....                                                                                                                                                   | 25 |
| 4.2. | Gweny De Vroe .....                                                                                                                                                   | 25 |
|      | Gebruikte afkortingen.....                                                                                                                                            | 26 |
|      | Bijlagen: zie <a href="#">dossierpagina</a> op <a href="http://www.vlaamsparlement.be">www.vlaamsparlement.be</a>                                                     |    |

In het kader van de behandeling van het voorstel van resolutie over een versnelde ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven en de conceptnota voor nieuwe regelgeving over de zoektocht naar een proefdier vrije toekomst in Vlaanderen hield de Commissie voor Brussel en de Vlaamse Rand en Dierenwelzijn op 22 september 2021 een hoorzitting.

De sprekers waren:

- Michel Vandenbosch, voorzitter GAIA;
- Guy De Vroey, Janssen Pharmaceutica, voormalig voorzitter Vlaamse Proefdierencommissie (VPDC), voorzitter Belgische Vereniging voor Proefdierkunde (BCLAS);
- professor Jef Arnout, voorzitter Reflectiegroep Dierproeven KU Leuven;
- professor Mathieu Vinken, In Vitro Toxicology Team VUB;
- Birgit Mertens, wetenschappelijk medewerker Sciensano, coördinator RE-Place.

De presentaties van de sprekers zijn te vinden op de [dossierpagina](#) van dit commissieverslag op [www.vlaamsparlament.be](http://www.vlaamsparlament.be).

*(Deze vergadering werd als hybride vergadering georganiseerd.)*

## **1. Uiteenzettingen van de sprekers**

### **1.1. Michel Vandenbosch, voorzitter GAIA**

Voor *Michel Vandenbosch* is dierproefvrij het einddoel. GAIA deelt dat objectief met de Europese Commissie. Dierproefvrij onderzoek moet, ook door de onderzoekers zelf, beschouwd worden als een sterke, geen vrijblijvende, morele plicht en een noodzakelijk goed, en niet langer als een noodzakelijk kwaad. De meeste dieren zijn immers wezens die ethisch gewicht in de schaal leggen. Ze kunnen geen geïnformeerde toestemming geven, wat hen bijzonder kwetsbaar en weerloos maakt. De plicht van dierproefvrij onderzoek dient door de wetenschappelijke gemeenschap ernstig genomen te worden.

Hoewel het aantal dierproeven de laatste twintig jaar afnam, blijft het met ongeveer een half miljoen per jaar hoog in België. Dat zou significant moeten verminderen. In Vlaanderen is het aantal dieren dat gebruikt wordt voor proeven stabiel en redelijk hoog. Net als in de meeste andere landen zijn in Vlaanderen de meeste proeven niet wettelijk verplicht. Dat maakt het een beslissing van de onderzoeker zelf om zijn project op dieren te testen. In een behoorlijk aantal gevallen worden resultaten van die onderzoeken wel aangekondigd en beloftes gemaakt, maar niet waargemaakt. Veel van de dierproeven in Vlaanderen berokkenen de dieren nog steeds ernstige pijn, hoewel dat aantal licht daalt. Volgens de recentste statistieken behoort Vlaanderen tot de top 6 in Europa. Dat aantal naar beneden krijgen moet een prioriteit zijn. Uiteindelijk haalt 95 procent van de kandidaat-geneesmiddelen de markt niet.

GAIA vindt dat er een strategie moet komen, in consensus met de maatschappelijke en wetenschappelijke stakeholders, om dierproeven stapsgewijs uit te faseren. Een rondetafelconferentie zoals vermeld in het regeerakkoord, is daartoe een eerste stap. Enkele dagen geleden vroeg het Europees Parlement met een zeer grote meerderheid van 667 stemmen voor, 4 tegen, 16 onthoudingen de Europese Commissie om tot dergelijke stapsgewijze transitie te komen. Een stap naar die strategie is de prioriteiten overeenkomen, zoals welke domeinen de meeste perspectieven bieden. Ook is het nodig om doelstellingen te formuleren, zowel partiële als eindobjectieven. Daarbij moet de lat voldoende hoog liggen en moet bepaald worden welke middelen ervoor nodig zijn.

De spreker geeft enkele aspecten die zeker in de discussie aan bod moeten komen: een snelle en significante afname van proeven met ernstige pijn; een correcte procedure voor vergunningen; een uitfasering van proeven op primaten, honden en katten; een bijdrage per dierproef om dierproefvrije methoden te financieren; een controle en evaluatie van engagementen tot dierproefvrij onderzoek. De rondetafelconferentie mag geen taboes kennen. Het beleid heeft de sturende functie, moet concrete, geen wollige, ambities zetten en duidelijk maken dat het menens is.

In Nederland heeft dergelijk overleg met relevante stakeholders al plaatsgevonden. Daar is er een duidelijk beleidsvoornemen om proefdiergebruik stapsgewijs en in overleg uit te faseren. Vooralsnog heeft dat geen effect op de statistieken - het proefdiergebruik is er wel iets lager dan in België - maar de ambitie is alvast een start.

De spreker ziet de conceptnota van Open Vld als een goede voorzet en het voorstel van resolutie van Groen als een inspiratiebron. Een rondetafelconferentie op initiatief van de minister, conform het regeerakkoord, moet de aanpak nu verder bepalen. Om resultaten te verzekeren, acht de spreker een professionele procesbegeleider/facilitator noodzakelijk. Gezien de maatschappelijke verwachtingen is een vrijblijvend gesprek geen optie. De spreker concludeert dat GAIA graag en constructief deelneemt aan die rondetafelconferentie. Het pleit voor een open gesprek met respect voor alle deelnemers en de wil om tot resultaat te komen, zijnde een stapsgewijze significante daling van dierproeven.

1.2. Guy De Vroey, Janssen Pharmaceutica, voormalig voorzitter Vlaamse Proefdierencommissie (VPDC), voorzitter Belgische Vereniging voor Proefdierkunde (BCLAS)

*Guy De Vroey* refereert aan het nog altijd geldende motto van dokter Paul Janssen: Patiënten wachten op een behandeling. Dat heeft COVID nog maar eens uitgewezen: het vaccin kon er niet snel genoeg zijn. Levenskwaliteit en veiligheid van de patiënt staan steeds voorop. Het onderzoek en de ontwikkelingen van Janssen focussen op zes therapeutische domeinen. Iedereen kent wel iemand of wordt zelf door een ziekte in een van die domeinen getroffen en beseft dus hoe belangrijk het is er medicijnen voor te ontwikkelen.

De ontwikkeling van een geneesmiddel duurt gemakkelijk twaalf tot veertien jaar. Het is een complex proces dat start met duizenden moleculen om uiteindelijk bij een geneesmiddel uit te komen. Het proces bestaat uit verschillende stadia, met vooreerst het basisonderzoek waarin de moleculen geïdentificeerd worden. Daarna volgt de preklinische ontwikkeling waarin de kandidaat-geneesmiddelen geselecteerd worden. Die selectie wordt dan getest in klinische studies, dus bij de mens. Die fase bij mensen duurt heel wat langer dan de ontwikkeling waar proefdieren aan te pas komen. Pas daarna wordt het product geregistreerd en op de markt gebracht.

Vooraleer de klinische studies, en dus de toediening aan mensen, starten, moet de ontwikkelaar zeker zijn dat de kandidaat-molecule geen nadelige effecten heeft. In die preklinische fase worden in-vitrotesten gebruikt. Dat zijn testen in het labo, bijvoorbeeld op cellen of celculturen of op proefbuisorganen. Pas als die testen onvoldoende antwoorden geven, worden proefdieren gebruikt. De in-vitrotesten zorgen voor een vermindering van dierproeven, want ze maken het mogelijk om uit de grote groep moleculen een eerste selectie te maken van stoffen die effectief werkzaam zijn of zouden kunnen zijn. Tegelijk worden met die testen ook de nadelige effecten geïdentificeerd. Voorheen werden die nadelige effecten voornamelijk of enkel opgespoord door de stoffen direct toe te dienen aan de proefdieren. Door de toename van in-vitrotesten worden veel minder stoffen aan proefdieren

toegediend. Omdat de neveneffecten vooraf bepaald worden, ondervinden de dieren daarenboven veel minder ongemak.

De spreker geeft enkele voorbeelden van alternatieve methoden. De reeds lang gebruikte HET-CAM-test op een kippenei is ontwikkeld om een alternatief te bieden voor de oogirritatietests op konijnen. Ondertussen is die test dusdanig verbeterd dat hij gebruikt kan worden voor de preklinische screening van moleculen. Een ander voorbeeld zijn de celculturen. Die cellen, gekweekt op een plaat, worden al tientallen jaren gebruikt. Recent wordt het gebruik van 3D menselijke celculturen onderzocht. Die structuren lijken sterk op tumoren en zijn allicht ideaal om anti-kankermedicijnen op te testen. Met de organ-on-a-chiptechniek, die nog in ontwikkeling is, wordt de fysiologische respons van een orgaan, bijvoorbeeld het hart of de lever, nagebootst. De tiny-TIM-test is een computergestuurde simulatie van het verteringsproces in de darm. Ook computermodellen en artificiële intelligentie, met onder meer highcontentimaging, worden meer en meer ingeschakeld en leveren soms meer betrouwbare informatie op dan dierproeven. Heel recent is er ook het project Biosignature gestart dat een identiteitskaart beoogt met alle kenmerken van een molecule, inclusief alle anders sterk afgeschermdede vertrouwelijke gegevens ervan, en ook de mogelijke neveneffecten. Die informatie wordt opgeslagen in databanken. Bij de zoektocht naar nieuwe moleculen worden die databanken met de hulp van supercomputers doorzocht. Zodra er gelijkenissen optreden die nadelige effecten kunnen hebben, worden die stoffen uitgesloten voor verder onderzoek en dus niet getest op proefdieren. De nieuwe technieken maken meer onderzoek mogelijk en verminderen het aantal dierproeven, waarbij bovendien minder ongemak is voor de dieren. Kortom, Janssen zet sterk in op de ontwikkeling van alternatieven.

Jammer genoeg zijn dierproeven nog steeds nodig voor het oplossen van bepaalde onderzoeksvragen, vooral bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en therapieën voor complexe ziekten zoals dementie en kanker. Voorts zijn de dierproeven nodig voor het bepalen van het veiligheidsprofiel van de stof waarbij bijvoorbeeld nagegaan wordt hoe de stof zich verdeelt in het lichaam, hoe ze afgebroken wordt en interageert met de organen, wat de impact is van systematische en regelmatige toediening. Dierproeven blijven noodzakelijk wegens het voorzorgsprincipe en de verantwoordelijkheid van de ontwikkelaar voor de patiënt. Het is trouwens wettelijk verplicht om een stof op dieren te testen vooraleer die toe te dienen aan de mens.

De regelgeving, bepaald in een Europese richtlijn, een Belgisch koninklijk besluit en een Vlaams decreet, is zeer strikt: proefdieren mogen enkel gebruikt worden als goedgekeurde alternatieven ontbreken. Elk onderzoeksproject met dieren wordt vooraf door een ethische commissie onderzocht. Die commissie is zo samengesteld dat minstens zeven expertises gedekt zijn: ethiek, alternatieven, dierengezondheid, dierenwelzijn, onderzoekstechnieken, proefopzet en statistische analyse. Uitgevoerde projecten worden gecontroleerd door de dierenwelzijnsellen. Zij identificeren ook punten voor verbetering inzake dierenwelzijn.

Voor Janssen is het welzijn van de proefdieren essentieel. Het bedrijf verwerkelijkt dat opzet met het principe van de vier V's: vervanging, vermindering, verfijning en verantwoordelijkheid. Vervanging houdt in dat er zo veel mogelijk kennis vergaard wordt om methoden te vinden en toe te passen die dierproeven vervangen of onnodig maken. Met vermindering wordt bedoeld dat, zo dierproeven noodzakelijk zijn, ze op het strikte minimumaantal dieren uitgevoerd worden. Het is belangrijk zorgvuldig te werk te gaan, want als er te weinig dieren gebruikt worden, kan de proef statistisch irrelevant zijn waardoor ze moet worden overgedaan. Verfijning betekent het minimaliseren van het ongemak van de dieren en het maximaliseren van het welzijn. De laatste V staat voor verantwoordelijkheid en culture of care, zijnde een algemene zorgcultuur van iedereen die met dieren werkt. Het

is een engagement om ethisch en correct te werken met de dieren, vanuit een voortdurende zorg voor de dieren.

Transparantie van elke organisatie die dierproeven uitvoert, is wezenlijk. Net als een groot aantal Belgische onderzoeksinstituten, samen goed voor ongeveer 80 procent van de dierproeven in België, ondertekende Janssen een transparantie-overeenkomst. Door die algemene openheid is verbetering mogelijk. In Europa tekenden reeds vierhonderd organisaties een gelijkaardige overeenkomst, wat het belang bewijst dat industrie en universiteiten eraan hechten.

Janssen verwerkelijkte dat engagement door het jaarlijks indienen van statistieken over het proefdiergebruik, maar ook door organisaties uit te nodigen de installaties te bezoeken. Het Vlaams Parlement en GAIA kwamen al op bezoek. Op 20 oktober staat een bezoek van Animal Rights gepland. Janssen rekent erop dat alle stakeholders correct en verantwoordelijk omgaan met die transparantie en dus correct weergeven wat er gezien en besproken werd. De spreker nodigt de leden van de commissie opnieuw uit voor een bezoek om zowel de proefdieren als de alternatieve methoden te zien.

Vlaanderen neemt een unieke positie in, is wereldtop in life sciences. De Vlaamse overheid investeert al vele jaren in biotechnologie. Vlaanderen heeft een toonaangevend ecosysteem van innovatie in gezondheid en gezondheidszorg. Het ecosysteem wordt gevormd door kenniscentra en universiteiten, hospitalen, de biotech- en farma-industrie, met de overheid als belangrijke partner. Die cluster stelt heel veel mensen tewerk, maar garandeert eveneens innovatie zodat niet alleen de beste zorg verzekerd wordt maar Vlaanderen ook zijn leiderspositie kan behouden. Dat kan evenwel hand in hand gaan met het verder verminderen van dierproeven. Dat is een gezamenlijke zoektocht waar Janssen graag en in volle transparantie aan meewerkt, in samenwerking met alle stakeholders. De rondetafelconferentie zal daar een belangrijke stap in zijn. De waardevolle parlementaire conceptnota is alvast de aanzet daarvoor. Inzetten op de vermindering van dierproeven is nodig, maar ze afschaffen, afschafdata of quota vooropzetten is vandaag helaas niet realistisch. Zolang er dierproeven zijn, moeten de vier V's ten volle gelden.

Samenvattend stelt de spreker dat het ontwikkelen van geneesmiddelen voor levensbedreigende ziektes vandaag nog niet kan zonder dierproeven. Alternatieven worden volop gebruikt maar geven nog niet op alle vragen een antwoord. Janssen zal alternatieve methoden blijven zoeken om de dierproeven te verminderen. Het bedrijf ziet transparantie als een belangrijk onderdeel van dit proces. Uiteraard mag de belangrijke positie van Vlaanderen als wereldspeler in de biotechnologie niet in gevaar komen. Janssen werkt graag mee aan volgende stappen om de dierproeven te verminderen. Zijn missie staat daarbij centraal: het ontwikkelen van geneesmiddelen voor levensbedreigende ziektes. De patiënten wachten, is geen loze slogan.

### 1.3. Professor Jef Arnout, voorzitter Reflectiegroep Dierproeven KU Leuven

*Jef Arnout* vertegenwoordigt als voorzitter van de Reflectiegroep Dierproeven de KU Leuven. Daarnaast is hij ook voorzitter van de werkgroep Dierproeven van de Vlaamse Interuniversitaire Raad. Een universiteit is een kennisinstelling met als doel kennis verwerven en verspreiden. De dierproeven aan de KU Leuven en eigenlijk aan alle universitaire instellingen, gebeuren vooral voor kenniswetenschappen (discovery sciences). Aan de KU Leuven worden dieren voornamelijk gebruikt in de biomedische afdeling en dan vooral voor fundamenteel en toegepast/translationeel onderzoek, en slechts in heel beperkte mate voor opleiding. Het gaat dan om specialistische opleidingen, zoals gespecialiseerde chirurgische technieken die worden geoefend op dieren. Het aantal dierproeven aan de KU Leuven is niet erg

gedaald maar blijft veeleer stabiel ondanks toegenomen onderzoek (ongeveer 50 procent in de groep biomedische wetenschappen).

Kenniswetenschappen worden onderverdeeld in fundamenteel en translationeel of toegepast onderzoek. Fundamenteel onderzoek strekt er bijvoorbeeld toe de betekenis van een gen te begrijpen. Het onderzoek van de betekenis van een gen bij ziekte en gezondheid valt onder translationeel onderzoek. Daarvoor worden proefdieren gebruikt omdat er een zeer grote genetische gelijkenis is tussen dier en mens. Steeds worden diersoorten met een zo laag mogelijk bewustzijn gebruikt, bijvoorbeeld muizen, fruitvliegen, zebrafisembryo's, wormen. Hoewel de universiteit zo weinig mogelijk dieren met een hoog bewustzijnsniveau zoals primaten gebruikt, is dat soms onvermijdelijk in de zoektocht naar oplossingen relevant voor de mens. In de kenniswetenschappen wordt evenwel continu gezocht naar alternatieven, zoals de in de nota van Open Vld vermelde pluripotente stamcellen.

De universiteit volgt het basisprincipe van de Europese directieve: dierproeven worden niet gebruikt tenzij het niet anders kan. Kenniswetenschappen blijven vooralsnog alternatieve én proefdiergerelateerde methoden nodig hebben. Dierproeven dienen om het oorzakelijke verband op moleculair niveau in het ontstaan van ziekteprocessen te begrijpen.

2D-celculturen, 3D-celculturen, organoïden, organs-on-a-chip, menselijke stamcellen en metingen op mensen zijn voorbeelden van alternatieven. Die methoden zijn trouwens niet echt alternatieven maar de eerste keuze. Soms zijn echte organen, dus dierproeven, evenwel noodzakelijk: niet langer voor toxicologische en eenvoudige interacties maar jammer genoeg nog wel voor complexe interacties.

Onderzoek in universiteiten is zoals gezegd opgesplitst in basis- en toegepast onderzoek, in de biomedische wetenschappen basisonderzoek en klinisch onderzoek genaamd. Translationeel onderzoek vertaalt niet alleen de resultaten van het labo naar de praktijk, maar doet ook het omgekeerde: inzichten uit klinisch onderzoek verder ontrafelen in het laboratorium. In de Engelse literatuur: From bench to bed and from bed to bench. Dat het biomedisch onderzoek in de KU Leuven gebeurt op een healthsciencescampus, betekent dat de basisonderzoekers in direct contact staan met de clinici, maar ook dat er, door het translationeel onderzoek, uiterst relevante conclusies opgeleverd worden. Voor de KU Leuven moet ook het basisonderzoek relevant zijn voor de mens. Om dat te verzekeren, is er veel interactie met patiëntenorganisaties en met de industrie. Een universitaire kennisinstelling is immers een deel van een maatschappij.

Waarom gebeuren er dan nog altijd dierproeven? Zijn wetenschappers terughoudend voor verandering? Is het louter traditie? Is het nodig voor acceptatie van onderzoek door wetenschappelijke tijdschriften? Het antwoord op al die vragen is neen. Wetenschappers zijn grensverleggers, op zoek naar het ongekende. De spreker kaart een gebrek aan geschikte infrastructuur en apparatuur voor alternatieve methoden aan. Wetenschappers botsen bij het ontwikkelen van nieuwe methoden op technologische limieten, en op een tekort aan tijd en budgetten.

In het translationele onderzoek worden hypotheses die rijzen in de kliniek onderzocht in het labo aan de hand van alternatieve methoden én proefdiergerelateerd onderzoek, die trouwens ook plaatsvinden bij preklinisch onderzoek. De conclusies keren dan terug naar het ziekenhuis. Een voorbeeld is genetisch onderzoek bij patiënten, gebruikmakend van bio-informatica en weefselbanken, dat tot de veronderstelling leidt dat een bepaald gen gerelateerd is aan een bepaalde aandoening. Een relatie is niet echter noodzakelijk een causaal verband. Een causaal verband betekent dat het gen verantwoordelijk is voor de ziekte. Dat mechanisme wordt dan verder onderzocht in basisonderzoek via eiwitinteracties en celculturen.



Om een causaal verband te bewijzen zijn evenwel genetisch gewijzigde cellen, proefdieren nodig. Het is een en-en-verhaal.

De KU Leuven werkt daarnaast aan alternatieve technologieën, bijvoorbeeld de CRISPR-Cas-technologie. Dat is een krachtige techniek om genetische wijzigingen aan te brengen in een cel. Voorheen kon dat enkel door dieren genetisch te wijzigen met de Europees Semester celtechnologie. De nieuwe techniek opent mogelijkheden voor onderzoek op cellulair niveau, dus zonder dieren, maar maakt het ook mogelijk om op efficiënte wijze genetische veranderingen aan te brengen in dieren. Het voordeel is dat er minder (surplus)dieren nodig zijn. Daarenboven kan deze techniek op efficiëntere wijze meer genetische variatie in proefdieren genereren. Dat maakt het mogelijk na te gaan of bepaalde genen verantwoordelijk zijn voor een aandoening. De techniek vermijdt dierproeven en maakt ze efficiënter.

Stamcelculturen zijn een ander veelbelovend alternatief, waar ook in de KU Leuven veel onderzoek naar gebeurt. Stamcellen kunnen rijpen en genetisch gewijzigd worden. Sommige celculturen kunnen evenwel slechts beperkt gekweekt worden of hebben een specifieke micro-omgeving nodig die nog niet nagebootst kan worden, zoals een extracellulaire matrix. Dan zijn hybride modellen nodig, combinaties van alternatieven en dierproeven, waarbij menselijke stamcellen na in-vitrorijping en eventueel genetische wijziging ingeplant worden in een muis, om de immuuncomponent – zoals de gliacellen – en de micro-omgeving – zoals de extracellulaire matrix – te verzekeren. Voor dergelijke complexe systemen is een celcultuur ontoereikend.

De spreker gaat in op de wegen naar minder proefdiergebruik en meer dierproefvrij onderzoek, iets waar de KU Leuven voorstander van is. De KU Leuven gelooft alleen niet dat dit momenteel al mogelijk is. De universiteit werkt daartoe aan een betere opleiding van gebruikers, onderzoekers, in alternatieve methoden en in basistechnieken nuttig voor de ontwikkeling van alternatieven. Voorts is het zaak netwerken op te zetten, intern maar met klinici-geneesheren en met andere disciplines, om te verzekeren dat de onderzoeken van hoog niveau zijn en relevant voor de mens. In Leuven zijn er bijvoorbeeld het Leuvens Kankerinstituut en het Leuvens Breininstituut waar basisonderzoekers en klinici samen nadenken over nieuwe onderzoeken en methoden. Door die netwerken verhoogt de kennis van alle deelnemers over alle mogelijke technieken. Het Leuvens Breininstituut werkte bijvoorbeeld mee aan de ECVAM-paper, een stand van zaken van het neuro-onderzoek, met alternatieve methoden, maar ook met een overzicht van wat beter niet meer op dieren getest wordt.

Relevantie en kwaliteit worden ook verhoogd door een zo goed mogelijk experimenteel design van onderzoek. Voor een correcte keuze van het diermodel zijn statistische onderbouw en analyse nodig alsook het volgen van ontwikkelingen in internationale instituten en van de richtlijnen ARRIVE en PREPARE. Ook de ethische commissies spelen een primordiale rol.

Voorts suggereert de spreker de oprichting van 3V-expertisecentra in instellingen, waarin experts met kennis uit alle onderzoeks- en ziektedomeinen samengebracht worden. Onderzoekers zijn het best geplaatst om in hun domein de voor- en de nadelen van de alternatieven en dierproeven te beoordelen. White papers zoals het ECVAM-document in de neurowetenschappen spelen daar een belangrijke rol in.

Kenniscentra voor technieken zoals stamceltechnologie, body-on-a-chip, artificiële intelligentie, kunnen onderzoekers de beste tools en mindset aanreiken, waaronder de culture of care. Daarvoor is voldoende armslag nodig namelijk mankracht en geld. Een onderzoeker die geld krijgt, moet daar trouwens verantwoording voor afleggen en resultaten voor afleveren. Onderzoek is dus geenszins vrijblijvend. De beschikbare alternatieven zijn geïnventariseerd in REPLACE, maar ook de

universiteit zelf zorgt ervoor dat zijn personeel weet waar het terechtkan om nieuwe wegen te ontdekken en erover te reflecteren. De spreker suggereert ook om de op te richten 3V-expertisecentra van de diverse instellingen onder te brengen in een overkoepelend regionaal en landelijk netwerk. Daarbij kunnen onder meer de werkgroep Dierproeven van de Vlaamse Interuniversitaire Raad, de Vlaamse Dierproefcommissie en de Belgische Vereniging voor Proefdierkunde (BCLAS) een rol spelen.

Er is geormerkt geld nodig voor de ontwikkeling, validatie en verspreiding van alternatieven. Dat mag niet ten koste gaan van ander onderzoeksbudget. Toegang tot of publicatie van negatieve data is een andere vereiste. Zo kunnen anderen leren en niet opnieuw hetzelfde proberen. Een vlotte toegang tot humane weefselbanken, een bron voor alternatieve technologieën, kan ook bijdragen tot de transitie naar minder proefdiergebruik.

De spreker vat samen dat het zaak is de opleidingen te optimaliseren zodat alternatieve technologieën nog meer aandacht krijgen. Onderzoek moet relevant zijn voor de patiënten en voor de maatschappij. Ook hij pleit voor transparantie bij het brede publiek. Daarvoor zijn er al belangrijke stappen gezet. Zo heeft de universiteit de transparantieovereenkomst ondertekend. De KU Leuven was de eerste in België met een duidelijke en transparante website en een jaarrapport. Uiteraard moet er blijvend geïnvesteerd worden in vermindering en verfijning van dierproeven. De huidige goede werking van de ethische commissies dient te worden versterkt. Het opzetten van 3V-expertisecentra en -netwerken, geormerkte budgetten voor ontwikkeling, validatie en verspreiding van alternatieven zijn andere vereisten. De spreker waarschuwt voorts voor extra administratieve overlast of een verdoken shift van onderzoeksgelden naar administratieve taken. Dierproeven aan de universiteiten gebeuren volgens het principe 'neen, tenzij'. In de kenniswetenschappen is een combinatie van alternatieve en proefdiermethode nodig om een oorzakelijk verband op moleculair niveau in het ontstaan van ziekteprocessen te bepalen. De universitaire onderzoekers werken graag mee aan meer alternatieven en minder dierproeven.

#### 1.4. Professor Mathieu Vinken, In Vitro Toxicology Team VUB

ONTOX staat voor Ontology-driven and artificial intelligence-based repeated dose toxicity testing of chemicals for next generation risk assessment, aldus *Mathieu Vinken*. Het ONTOX-project is gelanceerd naar aanleiding van een oproep in het kader van het Horizon 2020-onderzoeks- en innovatieprogramma met als titel Advancing the safety assessment of chemicals without the use of animal testing. Die oproep stond open tussen juli 2019 en juni 2020 en had een totaalbudget van 60 miljoen euro. Naast ONTOX werden er twee andere projectvoorstellen gehonoreerd, namelijk RISK-HUNT3R en PrecisionTox. Alle projecten gingen van start in het begin van dit jaar en lopen vijf jaar.

De bedoeling van het ONTOX-project is de ontwikkeling van een dierproefvrije en humaanrelevante strategie om de toxiciteit van chemische stoffen te voorspellen. Gezien de beperking tot vijf jaar is de focus gelegd op de systemische herhaalde toedieningstoxiciteit. Dat zijn proeven waarbij dieren gedurende verschillende maanden blootgesteld worden aan een chemische stof. Voorts is beslist om te concentreren op de lever, de nieren en de hersenen omdat dit frequente doelwitorganen zijn voor chemische stoffen bij systemische herhaalde toedieningstoxiciteit. Wat de chemische stoffen betreft, is beslist het project te focussen op cosmetica, geneesmiddelen, voedingsingrediënten en biociden, omdat voor dergelijke stoffen veel toxicologische gegevens beschikbaar zijn.

Het ONTOX-project heeft een eenvoudige opzet en is zeer pragmatisch. Het is niet de bedoeling nieuwe methoden te ontwikkelen. Het project maakt zo veel mogelijk

gebruik van bestaande gegevens, modellen en technieken. Informatiehiaten worden ingevuld aan de hand van doelgerichte in-vitro- en in-silicotesten. Om dat te bewerkstelligen, wordt gebruik gemaakt van een uitgebreide toolbox met drie elementen. Vooreerst zijn er de menselijke gegevens, klinisch en epidemiologisch, en het biologisch materiaal. Dat wordt dan ten tweede gebruikt voor het aanleggen van humane celculturen gecombineerd met stamceltechnologie. Ten derde wordt gebruikgemaakt van in-silicomethoden en in het bijzonder van artificiële intelligentie.

Artificiële intelligentie betekent het simuleren van menselijke intelligentie door computersystemen. In het ONTOX-project wordt die artificiële intelligentie toegepast op twee niveaus. Ten eerste wordt ze gebruikt voor het verzamelen van grote hoeveelheden gegevens, zogenaamde big data, vooral van biologische en toxicologische aard en gelinkt aan de doelwitorganen, maar ook van chemische en kinetische gegevens gerelateerd aan de chemische stoffen die de toxische effecten induceren. Die gegevens worden verzameld in een structuur die wordt aangeduid als de ontologie. Voor het verzamelen van die gegevens worden verschillende bronnen geconsulteerd zoals veiligheidsdossiers van chemische stoffen, publieke gegevensbestanden, wetenschappelijke literatuur, andere nationale en Europese projecten. De onderzoekers willen zeer transparant omgaan met die gegevens, vandaar dat ze zich conformeren aan de Europese FAIR-richtlijnen, wat staat voor Findable, Accessible, Interoperable and Reusable.

Ten tweede past ONTOX ook artificiële intelligentie toe voor het voorspellen van gevaar, het zogenaamde hazard, van de chemische stoffen. Het doel is het creëren van een blauwdruk van toxicologische effecten, uiteraard op basis van de big data. Daartoe wordt aan een computer aangeleerd om toxicologische processen, profielen en patronen te herkennen, het zogenaamde machine learning. Dat wordt dan gebruikt als een soort benchmark, een referentiekader. Het is de bedoeling nieuwe stoffen waarvoor weinig toxicologische gegevens beschikbaar zijn, te toetsen aan de blauwdruk.

Gegevenshiaten worden ingevuld aan de hand van in-vitro- en in-silicotesten, dus celcultuur- en computergebaseerde methoden. Voor selectie van die testen worden vooraf de mechanismen van relevante fysiologische functies in de lever, de hersenen en de nieren in kaart gebracht, iets waar de onderzoekers momenteel mee bezig zijn. Verbazingwekkend genoeg ontbreekt er nog heel wat fundamentele kennis hieromtrent. Dit wordt dan verder gebruikt om de mechanismen van toxicologische effecten geïnduceerd door chemische stoffen in de doelwitorganen te bewerkstelligen met identificatie van sleutelprocessen zoals ontsteking en celdood. Voor elk van die sleutelprocessen wordt dan een bestaande in-vitro- of in-silicotest geselecteerd en zo nodig geoptimaliseerd. Doel is te komen tot een batterij van testen per toxicologisch effect.

ONTOX werkt in twee fasen. De eerste fase is volledig gefocust op het optimaliseren van artificiële intelligentiesystemen en in-vitro- en in-silicotesten op basis van stoffen met gekende toxicologische profielen en veel gegevens. In de tweede fase worden de geoptimaliseerde systemen getoetst en toegepast in de zogenaamde 'ab initio'-casestudy's met stoffen met een onbekend of weinig bekend toxicologisch profiel, waarvan men wil weten of ze lever-, nier- of hersentoxiciteit zouden kunnen induceren. Daartoe worden enkele stappen doorlopen: toetsen aan artificiële intelligentiesystemen; hiaten opvullen met in-vitro- en in-silicotesten; bepalen van de menselijke blootstelling aan de chemische stof door modellering; probabilistische risicobeoordeling of de beoordeling van de waarschijnlijkheid dat de stof toxiciteit veroorzaakt bij de mens na een bepaalde blootstelling.

Het ONTOX-project is opgebouwd uit veertien werkpakketten. Het echte onderzoek zit vervat in de eerste negen werkpakketten. Het is de bedoeling om voornoemde

stappen parallel te doorlopen voor lever-, nier- en hersentoxiciteit. De andere werkpakketten ondersteunen en zijn algemener: coördinatie, disseminatie, valorisatie, communicatie, gegevensbeheer en kwaliteitscontrole.

Bij succes heeft het ONTOX-project een grote impact op verschillende niveaus. Het maatschappelijke belang is proefdieren vervangen en het gebruik verminderen, en tegelijk de veiligheid van chemische stoffen voor de mens blijven garanderen. Op regelgevend niveau is de dierproef vandaag nog altijd de referentie, de gouden standaard, voor de validatie van alternatieve methoden. Met het project willen de onderzoekers van de humane situatie op mechanistisch niveau de referentie maken. Het onderzoeksproject brengt daartoe de kritische massa samen voor een paradigmaverschuiving op regelgevend niveau. Ook wetenschappelijk is het project belangrijk. Het ONTOX-consortium is zeer interdisciplinair en brengt verschillende internationale onderzoeksgroepen samen die excelleren op een brede waaier aan specifieke onderzoeksgebieden. Het is de bedoeling om recente technieken en methoden, specifiek artificiële intelligentie, te introduceren in de toxicologie. Tot slot zal het project op economisch vlak bijdragen tot het bestendigen van de rol van Europa op wereldniveau op het gebied van alternatieve methoden. Het innovatieve karakter van het project zal diverse perspectieven openen voor valorisatie.

Het ONTOX-consortium telt achttien partners uit negen landen, acht uit Europa en één uit de Verenigde Staten, waaronder tien academische instellingen, zes kmo's, één groot bedrijf, namelijk Bayer, en een volksgezondheidsinstelling. Het project kreeg van de Europese Commissie een totaalbudget van 17 miljoen euro, waarvan het grootste deel, namelijk een kleine 11 miljoen euro, gebruikt wordt voor het aanwerven van personeel. Het consortium stelt momenteel ongeveer honderd onderzoekers tewerk, maar de aanwervingen zijn nog volop lopende. De werkingskosten bedragen een kleine 3 miljoen euro. Het project wordt ondersteund door een adviesraad bestaande uit zeven raadgevers met een academische, industriële of regelgevende achtergrond, alsook een ethisch raadslid.

Het belangrijkste leidende principe van het project is het 3V-principe, namelijk vervanging, vermindering en verfijning van proefdiergebruik. Dat kan enkel optimaal geïmplementeerd worden als het gecombineerd wordt met het 3I-principe: internationale samenwerking (ook op wereldniveau), interdisciplinaire samenwerking (mens-, natuur- en levenswetenschappen) en intersectorale samenwerking (academici, industrie en regelgevende instanties). Om de internationale samenwerking te illustreren verwijst de spreker naar de recent opgerichte Europese ASPIS-cluster (Animal-free safety assessment of chemicals: project cluster for implementation of novel strategies) van ONTOX, PrecisionTox en RISK-HUNT3R. Het is de bedoeling de komende vijf jaar intens samen te werken op onderzoeksniveau maar ook om de regelgevende impact te maximaliseren. Een doelstelling op korte termijn is het verder includeren van 3R-alternatieve methoden in de Europese REACH-verordening, die volgend jaar geüpdatet wordt.

ONTOX werkt voor de implementatie van artificiële intelligentie bij het testen van chemische stoffen samen met het Nederlandse VHP4Safety-project (Virtual Human Platform for Safety Assessment) ondersteund door de Nederlandse organisatie voor wetenschappelijk onderzoek. Voor de levertoxiciteit van chemische stoffen met een focus op geneesmiddelen, werkt ONTOX in Vlaanderen, samen met het HOBOTA-project (High-dimensional organoid-based organ toxicity assessment) ondersteund door het Agentschap Innoveren en Ondernemen en gecoördineerd door Janssen Pharmaceutica.

1.5. Birgit Mertens, wetenschappelijk medewerker Sciensano, coördinator RE-Place

*Birgit Mertens* focust op alternatieve methoden relevant in regelgevende context, dus voor het verzamelen van toxiciteitsgegevens. De Europese richtlijn voor de

bescherming van dieren gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden, legt de nadruk sterk op het principe van vervanging. Waar mogelijk moeten dus methoden of strategieën zonder levende dieren gebruikt worden. Zo het gebruik van dieren noodzakelijk is, gelden de principes van vermindering en verfijning. De richtlijn bevat ook enkele meer praktische zaken om de implementatie van de vervanging te ondersteunen, onder meer de oprichting van een referentiecentrum voor alternatieve methoden en van verschillende Europese netwerken.

Voor de richtlijn van 2010/63/EU was er al een Europees centrum dat zich voornamelijk boog over validatie van alternatieve methoden. Daarbij ging het de betrouwbaarheid en de relevantie voor het doel na. Dat centrum is nu omgevormd tot een Europees referentiecentrum voor alternatieve methoden: EURL ECVAM, voluit het European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing. Zijn taken zijn uitgebreid met de communicatie tussen de verschillende stakeholders, ontwikkelaars, gebruikers, de regelgevende instanties en het actief verspreiden van informatie over alternatieve methoden.

Aan de hand van een schema toont de spreker aan dat het validatieproces voor een alternatieve methode, bijvoorbeeld voor het evalueren van de toxiciteit van een stof, heel uitgebreid is. Om EURL ECVAM te assisteren bij die validatiestudies is dan ook een Europees netwerk opgericht, namelijk het EU-Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods (EU-NETVAL). Dat netwerk telt 35 leden waaronder een labo van Sciensano en de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek. De leden moeten aan bepaalde criteria voldoen. Als EURL ECVAM studies opstart, kunnen enkel de leden daaraan deelnemen.

Een ander netwerk is PARERE, voluit het Network for Preliminary Assessment of Regulatory Relevance of alternative methods and approaches, met als doel regelgevende instanties en experts nauwer te betrekken bij de ontwikkeling van alternatieve methoden en benaderingen. Het is immers belangrijk dat de personen die gegevens van alternatieve testen moeten evalueren van bij het ontwikkelingsproces betrokken worden. Zo krijgen zij meer inzicht in de voor- en de nadelen van de methoden, en kunnen ze ook signaleren waar er nood is aan ontwikkeling van alternatieve methoden. Het PARERE-netwerk bestaat uit vertegenwoordigers van de dertig EU-lidstaten. De spreker is zelf het contactpunt- en vertegenwoordiger voor België.

België heeft een eigen PARERE-netwerk opgericht dat samengesteld is uit de experts van verschillende regelgevende domeinen: pesticiden, biociden, voeding, cosmetica en geneesmiddelen. Ze wisselen ervaringen met alternatieve methoden uit. Ze houden twee keer per jaar een meeting die soms gekoppeld is aan een workshop over een specifiek onderwerp. België is een van de weinige lidstaten met een eigen netwerk.

Het ontwikkelen van testmethoden dient internationaal te gebeuren. Daarvoor heeft de OESO een programma opgezet. Een alternatieve methode kan internationaal goedgekeurd worden via de Europese weg of rechtstreeks door de OESO. Daarvoor is er een nauwe samenwerking tussen EURL ECVAM en de OESO. In het domein van de humane gezondheid zijn er momenteel 72 OESO-methoden. Daarvan is 40 procent, of 29 methoden, alternatief, maar slechts 5 methoden maken helemaal geen gebruik van dierlijk materiaal.

Het totale aantal testen uitgevoerd met alternatieve methoden ligt echter veel lager dan die 40 procent. De redenen zijn divers. Zo zijn er verschillende alternatieve methoden voor één in-vivotestmethode en is er soms een combinatie nodig van alternatieve methoden voor de vervanging van één in-vivotest. Aanvankelijk werd gedacht dat één alternatieve methode één in-vivotest zou vervangen. In bepaalde gevallen is dat gelukt, bijvoorbeeld voor de evaluatie van absorptie door de huid,

hoewel ook daarvoor nog levend materiaal nodig is, maar niet in vivo maar ex vivo. Voor het evalueren van huidcorrosie en -irritatie is er een alternatief met ex-vivo- en in-vitromethoden. Dit zijn eenvoudige testen van veeleer lokale toxiciteit en absorptie, maar in de meeste gevallen is een een-op-eenvervanging niet mogelijk. Daarom is een geïntegreerde aanpak nodig waarbij verschillende informatiebronnen samengebracht worden. Daarbij wordt vooreerst uitgegaan van de bestaande kennis. Alleen al door de herhaling van proeven te vermijden, daalt immers het aantal dierproeven. Voorts wordt nagegaan of hiaten kunnen ingevuld worden door gegevens afkomstig van alternatieve methoden of breder, de zogenaamde new approach methodologies (NAM). Niet alle dierproefvrije methoden zijn immers gekwalificeerd als alternatief. Pas als die onvoldoende zijn, worden gegevens verzameld via dierproeven.

Enkel voor huidsensibilisatie kan momenteel afdoende getest worden met een combinatie van alternatieve methoden. Doel is nu voor de andere toxicologische eindpunten zoals genotoxiciteit, chronische toxiciteit, een geïntegreerde aanpak te ontwikkelen. Gisteren werd daartoe het PARC-project gelanceerd, voluit het Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals ingediend onder het 'Horizon 2020'-programma. Voor het project dat zeven jaar zal duren en start in het voorjaar van 2022, is er een publiek-privaat partnerschap opgericht. Het doel is het ondersteunen van de transitie naar Next Generation Risk Assessment, dus risico-beoordeling en veiligheidsevaluaties zo veel mogelijk uitvoeren aan de hand van gegevens afkomstig van NAM's. Heel wat Belgische instellingen zijn betrokken bij dit project. Sciensano is taakleider voor de geïntegreerde aanpak, de Integrated Approaches for Testing and Assessment. Uiteraard zal er een nauwe samenwerking zijn met andere projecten zoals ONTOX.

Naast in de toxicologie ontstaan er ook in het biomedische onderzoek heel wat nieuwe technieken. Die nieuwe methoden worden niet noodzakelijk als stand alone gebruikt, maar vaak in een combinatie van alternatieve testen en zelfs met dier-testen. Om een overzicht te houden op dit snel wijzigende domein werd enkele jaren geleden het RE-Placeproject opgericht met als doel de expertise over NAM's in Vlaanderen en Brussel te verzamelen in een databank. Vlaanderen heeft het project gestart maar Brussel heeft zich daar snel bij aangesloten. Het project wordt gecoördineerd door Sciensano en de Vrije Universiteit Brussel, in nauwe samenwerking met een stuurgroep waarin Vlaamse en Brusselse universiteiten, wetenschappelijke instellingen en industrie vertegenwoordigd zijn.

Ondertussen is er al een onlinetool ontwikkeld waarin op een eenvoudige manier informatie kan worden verzameld over de NAM's. Die tool is verbonden met de databank die ook geconsulteerd kan worden via de website. Daarop staat bijkomende informatie, onder meer over het 3V-principe. Die databank bevat ondertussen meer dan 160 methoden, ingediend door 115 experts van 17 verschillende instellingen. Het werk is niet af vermits er nog veel bestaande methoden in ontbreken. De stuurgroep had wat opmerkingen bij de huidige tool. Daarom wordt in het najaar van 2021 een geoptimaliseerde versie gelanceerd. Dat zal gepaard gaan met een promotiecampagne.

Wat NAM's betreft wordt in het biomedisch onderzoek én in de regelgevende context min of meer naar dezelfde aanpak gestreefd. De eerste stap is de probleemstelling bepalen. Daarna wordt gekeken of die met de bestaande kennis kan worden opgelost. Als dat niet het geval is, wordt gekeken naar de bestaande alternatieve methoden. Pas als die niet volstaan, komen dierproeven in beeld. Om die te verminderen is het belangrijk de zichtbaarheid en de bewustwording van de bestaande alternatieven te verbeteren, via databanken maar ook in opleidingen. Om dergelijke ontwikkelingen te ondersteunen is er uiteraard budget nodig. Voorts moet er nagedacht worden hoe gegevens, gegenereerd door de nieuwe technologieën, bruikbaar gemaakt kunnen worden. Dat behelst validatie van die methode. Het

huidige proces is uitgebreid en eigenlijk niet geschikt voor zijn doel, zeker niet voor combinaties van methoden. In het domein van de geneesmiddelen bestaat al meer flexibiliteit om de geschiktheid van alternatieve, nieuwe of combinaties van methoden te bekijken. Samenwerking op verschillende niveaus, internationaal en Europees, en tussen de verschillende disciplines is essentieel.

## 2. Vragenronde

### 2.1. Meyrem Almaci

Volgens *Meyrem Almaci* stoelt haar voorstel van resolutie op de vaststelling dat België, en meer specifiek Vlaanderen, een hoog proefdiergebruik kent. Het bekleedt de zesde plaats in Europa van het hoogste aantal dieren gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Helaas zit België ook in de top 5 van de Europese grootgebruikers van proefhonden en van het aantal proefdieren dat ernstige pijn lijdt.

Ze heeft gemerkt dat de dierenrechtenorganisatie en de organisaties die dierproeven uitvoeren al met elkaar in debat gaan. Aan Michel Vandenbosch vraagt ze of GAIA vindt dat Vlaanderen het Nederlandse model van afbouw (TPI-model) moet overnemen. En waar trekt Vlaanderen de grens: bij varkens, geiten, runderen, knaagdieren? Hoe ziet GAIA die volgorde of prefereert het het uitfasen van dierproeven op basis van toepassingen, bijvoorbeeld eerst bij chemische testen voor huishoudproducten? Op welke manier willen de dierenrechtenorganisaties de alternatieven promoten? In Nederland wordt een heffing op dierproeven onderzocht. Bestaat een dergelijke heffing ergens al?

De afgelopen tien jaar is het aantal dierproeven bij Janssen aanzienlijk gestegen met ongeveer 60 procent, waaronder heel veel proeven met beagles. Om hoeveel honden gaat het? Zijn die proeven nog echt nodig? Hoeveel honden overleven de testen niet? Wat gebeurt er met de honden die de testen wel overleven? Welke nazorg krijgen ze? Ze informeert wie de leden van de ethische commissies selecteert. Zitten daar vertegenwoordigers in die extern zijn aan de industrie, bijvoorbeeld van dierenrechtenorganisaties? Hoe gaan ze tewerk en wat is hun bevoegdheid? Net als GAIA vraagt Groen in zijn voorstel van resolutie duidelijke afbouwdoelstellingen met gecontroleerde resultaten. Is dat een optie voor Janssen en de KU Leuven? Zijn zij bereid in die doelstellingen een onderscheid te maken naargelang de diersoort en bijvoorbeeld eerst de proeven op dieren die de meeste pijn ervaren, zoals primaten, honden en katten, te verminderen?

Volgens de presentatie doet Janssen heel wat inspanningen voor een transitie. Zou het bedrijf baat hebben bij meer overheidssteun daarvoor, zoals Jef Arnout vraagt? Wat vindt Janssen van het Nederlandse systeem? Waarom is dat model wel of niet haalbaar in Vlaanderen? Een zuivere extrapolatie van testresultaten naar de mens is niet altijd mogelijk. Wordt, als er een product op de markt komt dat niet effectief genoeg is, nagegaan waar in het ontwikkelingsproces verbetering mogelijk is om de voorspelbaarheid van succes te verhogen? De succesratio is namelijk voor verbetering vatbaar.

Aan Jef Arnout vraagt ze hoeveel dierproeven er nog gebeuren aan de KU Leuven. Hij zegt dan wel dat dierproeven nog noodzakelijk zijn, maar wat is dierproefvrij dan precies voor de universiteit? Is het streefdoel dierproefvrij als de gouden standaard? De universiteit organiseerde een symposium met als titel 'Dierproeven, neen tenzij'. De KU Leuven heeft al geparticipeerd aan buitenlandse projecten met dierproeven. Doet ze dat nog? De spreekster informeert naar het percentage alternatieve proeven en naar de manier waarop ze gestimuleerd worden. De universiteit zegt daar steun voor nodig te hebben alsook administratieve vereenvoudiging. Wat houdt dat concreet in? Hoe staat de KU Leuven tegenover

structureel overleg met andere stakeholders waaronder de dierenrechtenorganisaties over het uitfaseren van dierproeven? In Nederland zwengelt de bevoegde minister dat debat aan via de Transitie Proefdiervrije Innovatie en via evenementen om specialisten samen te brengen. Is de universiteit bereid om, als de Vlaamse minister een gelijksoortig initiatief neemt, daaraan deel te nemen? Of vindt ze dat het moment nog niet gekomen is om dierproeven uit te faseren of dat het misschien zelfs nooit mogelijk zal zijn? Zijn wetenschappers en industriëlen bereid om structureel te overleggen met dierenrechtenorganisaties en de overheid, en samen tot een afbouwplan te komen? Zo neen, waarom niet? Organiseert de KU Leuven nu al een structureel overleg met dierenrechtenorganisaties over dierproeven, over de statistische rapportage enzovoort?

Aan Mathieu Vinken voor ONTOX en Birgit Mertens voor Sciensano vraagt ze hoe het staat met alternatieven voor dierproeftesten die onmiddellijk extrapoleerbaar zijn naar de mens. Vinden ook zij dat een combinatie van alternatieven en dierproeven nodig blijft? Hoe zien ze de doelstelling van dierproefvrij? Is het mogelijk om van dierproefvrij de gouden standaard te maken? Is onderzoek in vitro of in silico in alle gevallen een potentiële vervanger van dierproeven? Zijn ze optimistisch of pessimistisch over een verruiming van het onderzoeksveld? Zijn een scenario en timing mogelijk om proeven op dieren totaal te bannen? Kan meer steun voor alternatief onderzoek een gamechanger zijn? Is geld de hinderpaal voor een 'go for zero'-principe? Is het al mogelijk om met alternatieve testen de toxiciteit van chemische stoffen volledig in kaart te brengen? Volgens Europa zijn dierproeven verboden als er een alternatief voor bestaat. Nu blijft dat te vaak dode letter. In hoeverre kunnen de alternatieven waaraan ONTOX en Sciensano werken, op korte termijn een ommezwaai bewerkstelligen?

Het parlamentslid geraakt niet helemaal wijs uit de vele cijfers. Ze informeert of een afbouw in andere landen kan betekenen dat het aantal dierproeven in België stijgt. Volgens Meyrem Almaci is het hoog tijd voor de rondetafelconferentie, voor een structureel overleg tussen de stakeholders. De vele alternatieven geven haar hoop. Toch blijven nog heel wat vragen onbeantwoord zoals hoeveel proefdieren meer dan één keer gebruikt worden, hoeveel van de dierproeven leiden tot effectieve oplossingen bij de mens. Die gegevenslacunes hinderen het overleg en een afbouwscenario. De tijd is gekomen om een switch te maken van 'weg van dierproeven' naar 'enkel dierproeven als het echt niet anders kan', met als objectief het bannen van dierproeven. Het is geen optie om het aantal dierproeven te laten stijgen terwijl er toch meer geïnvesteerd wordt in de alternatieven en in omliggende landen afbouwscenario's met duidelijke doelstellingen gelden.

## 2.2. Gwenny De Vroe

*Gwenny De Vroe* wijst erop dat het opstellen van de conceptnota grondig gebeurd is. Ze informeert naar de mening van de sprekers over het toevoegen van de vierde V van verantwoordelijkheid voor ethisch correcte proeven met respect voor dierenwelzijn aan het 3V-concept, zoals het ook in de conceptnota staat. Hoewel niet elke spreker de vierde V vermeldt, stemt het haar tevreden dat ze allemaal de ambitie huldigen om te streven naar een dierproefvrij Vlaanderen. Quota en deadlines zullen het probleem volgens sommige sprekers niet oplossen. In de nota staat ook een bottom-upbenadering met de overheid in de regierol en een grote inbreng van de stakeholders. De conferentie moet iedereen rond de tafel brengen: dierenrechtenorganisaties, wetenschappers, onderzoekers, industrie enzovoort en mag geen praatbarak worden. Voor Open Vld is dat evenwel slechts een eerste stap. Is de Nederlandse aanpak voor afbouw in Vlaanderen haalbaar? De eerste stap kan erin bestaan aansluiting te zoeken bij de Nederlandse Transitie Proefdiervrije Innovatie en naar internationale samenwerking te zoeken. Een tweede optie is dat Vlaanderen een eigen scenario uitwerkt. Een derde mogelijkheid is een tussenvorm waarbij aansluiting gezocht wordt bij het TPI met aandacht voor de Vlaamse



eigenheid inzake onderzoek en ontwikkeling. Wat is volgens de sprekers de beste keuze?

Transparantie over dierproefbeleid vermijdt misverstanden, polarisatie en desinformatie. Hoe bokst de wetenschap op tegen foute informatie? Voorts is er de veelgehoorde kritiek dat wetenschappelijk onderzoek te veel wordt afgeschermd. De transparantieovereenkomst ondertekenen is een goede eerste stap. Ook daarin kunnen de rondetafelgesprekken een volgende stap zijn, maar dat zal niet voldoende zijn. Hoe denken de wetenschappelijke en industriële organisaties een betere transparantie te bewerkstelligen? Hoe staan ze tegenover frequente onaangekondigde controles, waar Open Vld voorstander van is?

Wat de transitiebevorderende instrumenten betreft, kaartten meerdere sprekers een tekort aan budgetten aan. Ze vraagt wat meer detailinformatie daarover. Dat negatieve data niet gedeeld worden, is ook iets wat aangepakt moet worden. De onafhankelijkheid van de ethische commissies is een ander werkpunt. Voor de volksvertegenwoordiger moeten er nog onafhankelijke deskundigen aan toegevoegd worden. Zo denkt ze dat een vertegenwoordiger van de dienst Welzijn voor meer maatschappelijke controle kan zorgen bij de beoordeling van aanvragen. Wat vinden de sprekers daarvan?

De laatste oproep voor deelname aan het netwerk EU-NETVAL dateert van september 2015. Aan Sciensano vraagt ze waarom er sindsdien geen meer waren. Voorts informeert ze waarom er slechts 29 van de 72 methoden erkend door de OESO, alternatief zijn en slechts 5 echt dierproefvrij? Ontwikkelt de wetenschap niet snel genoeg alternatieven? Is het administratieve traagheid of zijn er andere redenen? Wat acht Birgit Mertens nodig om het RE-Placeproject te optimaliseren? Is de wetenschappelijke sector voldoende op de hoogte van het bestaan van alle nationale en internationale programma's, referentiecentra en netwerken?

### 2.3. Els Sterckx

*Els Sterckx* informeert of GAIA een visie heeft op de manier waarop alternatieve proeven meer ingang kunnen vinden. Is het wenselijk het Nederlandse model ook in Vlaanderen te gebruiken? Aan Janssen vraagt ze hoeveel procent van de dierproeven al vervangen is door in-vitrotesten en voor welke vermindering artificiële intelligentie kan zorgen. Hoeveel honden overleven de proeven? En welk percentage heeft een thuis gevonden via het adoptieprogramma? Hoe wordt de pijn van een dier gemeten en vermeden?

Aan Jef Arnout vraagt ze welke diersoorten er voor de CRISPR-Cas-technologie gebruikt worden. Om complexe interacties te bestuderen, worden nog altijd dieren gebruikt. Wat houden die interacties in en waarom zijn dieren daarvoor noodzakelijk? Wat onderneemt de KU Leuven om de limieten, technologisch en financieel, te verplaatsen zodat er minder proefdieren nodig zijn? De KU Leuven zou in 2017 76.000 muizen gebruikt hebben, maar ook 157.000 muizen hebben gedood, zonder dat ze gebruikt zijn voor proeven. Klopt dat? Zo ja, waarom? Hoe zorgt de universiteit ervoor dat de dieren bij de proeven niet lijden?

Aan Mathieu Vinken vraagt ze hoe het ONTOX-project verloopt, alsook de samenwerking met anderen. Ondervindt het project nu al hindernissen? Zo ja, welke? Zijn er in zijn korte looptijd al realisaties? Heeft het een plan van aanpak met een tijdsindicatie vanaf mei 2021 tot het einde van het project? Zo ja, dan zou ze dat graag vernemen.

Bij Birgit Mertens informeert ze hoe het gebruik van alternatieve dierproeven kan bevorderd worden. Worden ook onderzoeken uit andere landen in de RE-Place-databank gevoegd en hebben buitenlandse onderzoekers er toegang toe? Zo neen,

hoe zal Sciensano daarvoor zorgen? Hoe zal het ook de ontbrekende Vlaamse onderzoeken in de databank voegen? Dat zal immers het aantal dubbele proeven beperken.

#### 2.4. Sofie Joosen

*Sofie Joosen* ziet een parlamentsbreed gedeelde zorg om het aantal dierproeven en het dierenleed zo veel mogelijk te beperken. Heel wat medische vooruitgang stoelt echter op dierproeven en niet alle alternatieven staan al op punt. Vlaanderen heeft evenwel de plicht om op korte termijn te doen wat wel kan, met een concreet stappenplan. Structurele financiële ondersteuning van onderzoek naar en uitrol van het 3V-principe is noodzakelijk, aldus Guy De Vroey. Toch vindt hij het momenteel niet mogelijk om streefcijfers te zetten. Hoe concretiseert Janssen dan de V van vermindering in kwantitatieve doelen? Doelen stellen lijkt het parlamentslid essentieel.

Aan Mathieu Vinken en Jef Arnout vraagt ze hun oordeel over de recente Europese resolutie over het uitfasen van dierproeven. Alternatieven ontwikkelen is één zaak, ze bekendmaken is minstens even belangrijk. Hoe evalueert en stuurt Sciensano het platform RE-Place bij? Wat zijn momenteel de grootste werkpunten?

#### 2.5. Tinne Rombouts

*Tinne Rombouts* merkt dat de sector aan de slag is gegaan met zijn engagementen uit 2018, uitgesproken in dit parlement. De doelstelling is en blijft zo weinig mogelijk dierproeven, maar hoe kan men bepalen wat dat precies is en hoe kan dat gehaald worden? De lat moet hoog liggen, maar realiteitszin is evenzeer nodig. Stoffen en geneesmiddelen moeten veilig zijn voor mens en omgeving. Het is een moeilijk evenwicht. Hoe wordt de evolutie naar het 3V-principe geëvalueerd? Zijn er overheidsingrepen nodig om die te ondersteunen? Zo ja, welke?

De coronacrisis heeft bewezen dat Vlaanderen en België inderdaad een toonaangevend ecosysteem in innovatie en gezondheid hebben. Heeft dat een invloed op het aantal proefdieren? Het is belangrijk daarover meer duiding te geven. Waarom staat België hoog in de internationale lijsten van aantal proefdieren en pijnlijke dierproeven? Waarom piekt het gebruik van proefdieren soms? Hoe kan Vlaanderen een leiderspositie innemen in het streven naar een dierproefvrije maatschappij? Welke landen zijn toonaangevend en hoe positioneert Vlaanderen/België zich in de ontwikkeling en toepassing van alternatieve methoden?

Van overheidswege worden doelstellingen gezien als de enige methode om vooruitgang af te dwingen. Wetenschappelijke inzichten evolueren echter, en ook de natuur zorgt geregeld voor uitdagingen. Zijn harde kwantitatieve doelstellingen in de uitfasering van dierproeven haalbaar? Wat zijn de andere opties om vooruitgang en opvolging te verzekeren?

Michel Vandenbosch stelt dat er meer proefdieren gebruikt worden dan wettelijk verplicht is. Dat geeft haar het gevoel dat de noodzaak niet afgewogen wordt. Wat bedoelt GAIA precies met die uitspraak? En hoe denken wetenschappers daarover? Klopt het? Is overheidsingrijpen daarvoor nodig? Zo ja, hoe? Samenwerking en kennisdeling, ook internationaal, blijven uitdagingen. Ook Tinne Rombouts wil weten of het RE-Placeproject ook internationale kennis inventariseert en deelt. Welke verbeteringen zijn nog mogelijk? Dient de sector zelf of de overheid ervoor te zorgen? Wordt op een of andere manier nagegaan of de aangeboden alternatieve methoden effectief gebruikt worden? Hoe zien de sprekers een goede afstemming van de Europese en Vlaamse plannen voor afbouw?

## 2.6. Ludwig Vandenhove

*Ludwig Vandenhove* merkt een fundamentele tegenstelling tussen de vertegenwoordiger van de dierenrechtenorganisatie en de wetenschappers, tussen de ethische en de medische invalshoek. Toch maken zowel de wetenschappers als Janssen gewag van een goede samenwerking. De kloof tussen beide moet evenwel kleiner worden. Aan GAIA vraagt hij wat het vindt van het Nederlandse model. Vooruit wil een duidelijk tijdspad opleggen naar een totaalverbod.

Hij looft het voornemen van transparantie van wetenschappelijke instellingen en privébedrijven, maar wil dat dierenrechtenorganisaties deel uitmaken van advies- en ethische commissies. Hoe denken wetenschappers en bedrijfslui daarover? Bij de Universiteit Limburg bijvoorbeeld maakt de gedeputeerde voor dierenwelzijn deel uit van de ethische commissie. Wat verwacht de sector van de Vlaamse Regering boven op het Vlaamse regeerakkoord om tot een duidelijk tijdspad met timing, en eventueel quota, te komen?

## 2.7. Els Ampe

Aan Guy De Vroey, Jef Arnout en Mathieu Vinken vraagt *Els Ampe* wanneer genome-editing en CRISPR-Cas-technologie, erop gericht om fout DNA bij de mens weg te knippen als alternatieve geneeswijze, toepasbaar zullen zijn. Ze denkt dat de afschaffing van dierproeven daarmee verbonden is.

# 3. Antwoorden van de sprekers

## 3.1. Michel Vandenbosch

*Michel Vandenbosch* denkt dat veel van de vragen behandeld moeten worden op een rondetafelconferentie. In tegenstelling tot in 2018 voelt hij nu een grote bereidheid bij alle betrokkenen voor de conferentie en voor inzet op alternatieven. Vooraf dient de minister van Dierenwelzijn, met een inbreng van het Vlaams Parlement, een duidelijk, gedetailleerd en gestructureerd kader daarvoor op te stellen. Een procesbegeleider/-facilitator kan daarbij helpen. Zonder degelijke voorbereiding bestaat het risico op een maat voor niets.

Daar het gaat om kwetsbare wezens die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven, moet de ethische kant even ernstig genomen worden als de technische. Het is volgens hem al te gemakkelijk om concrete doelstellingen zonder meer terzijde te schuiven. Het blijft natuurlijk een evenwichtsoefening, die evenwel zonder taboes moet starten. Een stappenplan moet concreet zijn, dus een perspectief zetten, maar ook algemeen gedragen zijn. Dat vergemakkelijkt de parlementaire controle en maakt bijsturing mogelijk. Realiteitszin zegt dat het sowieso een uitfasering in stappen zal zijn. Die moeten evenwel concreet zijn en aan een tijdsplanning gebonden zijn, hoewel hij begrijpt dat het in wetenschappelijke aangelegenheden niet gemakkelijk is. Welke domeinen bieden de meeste perspectieven, welke middelen zijn er nodig, wat zijn de stappen, wat zijn zowel de finale maar toch ook zeker de tussentijdse doelstellingen? Al die vragen moeten dus besproken worden op de rondetafelconferentie. Een te vrijblijvende aanpak geeft een blanco cheque aan de onderzoeksgemeenschap. Enige controle op de aanwending van alternatieve methodes met minder of geen proefdieren is wezenlijk. Ook hij denkt dat negatieve resultaten te vaak weggemoffeld worden. Dat kan aan bod komen in het overleg.

De conferentie is een eerste stap. Om te vermijden dat de Vlaamse context ondergesneeuwd geraakt, prefereert GAIA een eigen afbouwscenario, wat niet wegneemt dat Nederland een inspiratiebron kan zijn. Kortom, een samenwerking lijkt hem wel nuttig.

### 3.2. Janssen Pharmaceutica

Guy De Vroey moest de hoorzitting vroegtijdig verlaten. Voor de schriftelijke antwoorden wordt verwezen naar bijlage 6 op de [dossierpagina](#) op [www.vlaamsparlement.be](http://www.vlaamsparlement.be).

### 3.3. Jef Arnout

*Jef Arnout* denkt niet dat het wetenschappelijk onderzoek te veel afgeschermd is. Het wordt door veel commissies beoordeeld. Een onderzoeker moet steeds op zoek gaan naar financiering, wat een grondige beoordeling van het project vergt door andere wetenschappers van buiten de instelling. Als het onderzoek niet goed is, wordt er geen geld voor vrijgemaakt. De KU Leuven wil transparant zijn. Ze heeft al verschillende keren parlementsleden op bezoek gehad. Ook hij nodigt de commissieleden uit voor een bezoek, maar raadt hen wel aan daar een dag voor uit te trekken daar er heel veel labo's betrokken zijn bij proefdieronderzoek. Ook onaangekondigde controles zijn zeker welkom.

Een onderzoek met proefdieren start met een aanvraag bij de ethische commissie. Daar oordelen diverse experts over de kwaliteit van het onderzoek. De commissie maakt de ethische afweging of het onderzoek voldoende relevant is om er proefdieren voor op te offeren. Ook de KU Leuven honoreert dat principe. Een betere disseminatie van informatie over negatieve data is zeker nodig, hoewel hij ontkent dat onderzoekers ze nu wegmoffelen. Onderzoekers hebben gewoon de neiging om meer tijd en energie te steken in onderzoek dat iets oplevert. De retrospectieve analyse die van elk project wordt gemaakt, kan helpen om dat te veranderen. De VLIR-werkgroep Dierproeven denkt na over hoe dat in Vlaanderen beter kan.

Gencorrectie bij mensen gebeurt al in beperkte mate. In Leuven loopt een studie over genetische correctie voor hemofilie. Voor dergelijke vormen van gepersonaliseerde geneeskunde moet vooraf duidelijk zijn welk gen precies defect is, welke correctie er dient te gebeuren en moet de genetische band met de ziekte vaststaan. Om die causale verbanden te kennen, zijn dierproeven nodig. De genetische wijzigingen gebeuren vooral bij de muis, nu en dan bij ratten en hamsters, maar voornamelijk niet bij andere diersoorten. Voorbeelden van complexe ziekten zijn alzheimer en parkinson. Momenteel is er geen relatie aan te tonen met één gen of één cel. Om die ziekten te bestuderen is een volledig dier nodig.

Het fundamentele en translationele onderzoek in de biomedische wetenschappen is in de KU Leuven, maar ook in heel wat andere universiteiten, gebaseerd op genetisch gewijzigde proefdieren. Als het gen aangepast wordt, is slechts een op de vier gekweekte dieren homozygoot. Als een ziekte veroorzaakt wordt door meer dan een genafwijking, zijn dat er nog minder. De niet-correct gewijzigde dieren zijn niet bruikbaar voor dat onderzoek en worden gedood. De redenen staan uitgelegd op de website van de KU Leuven. De spreker nodigt de parlementsleden opnieuw uit om de onderzoeksfaciliteiten van de universiteit te bezoeken.

In Vlaanderen worden inderdaad heel veel proefdieren gebruikt. Het aantal proefdieren per miljoen inwoners is geen correcte maatstaf. Beter, maar nog niet perfect, is het aantal proefdieren afzetten tegen het aantal onderzoekers in de biomedische wetenschappen, maar dan nog blijft de hier sterke aanwezige biofarmaceutische industrie buiten beeld. De Vlaamse universiteiten zijn toonaangevend in de biomedische wetenschappen en willen dat ook blijven. De KU Leuven is trots dat ze hoog in de jaarlijkse ranking van Thomson Reuters scoort, de eerste na Oxford en Cambridge, die niet langer horen tot de Europese Unie.

Een dierproefvrij Vlaanderen moet evenwel het streefdoel zijn, maar momenteel kan dat echt niet. Als testen op humaan weefsel, genetisch onderzoek, bio-infor-

matica en patiënteninformatie erop wijzen dat een bepaald gen of een genencombinatie verantwoordelijk is voor een bepaalde ziekte, moet dat bewezen worden in het labo. Als dat enkel met celculturen kan, zal het zo gebeuren, maar in de meeste gevallen volstaat dat niet: niet voor complexe ziekten, niet voor de ontwikkeling van vaccins. Genetisch gewijzigde dieren zijn nodig. Gentherapie zal meer en meer ingang vinden, maar wetenschappelijke vernieuwing blijft een tijdrovend en moeilijk voorspelbaar proces.

Waar het aanvankelijk de bedoeling was om tegen 2030 duidelijke afbouwdoelstellingen te hebben en snel tot een verbod op proefdieren in toxicologische proeven te komen, heeft Nederland al bijgestuurd met twee transitiepaden, die als kansrijk worden gezien door de Nederlandse onderzoekswereld: de verpersoonlijking van de zorg (personalised medicine) en de veiligheidsbeoordeling op grond van kennis uit in-vitro- en in-silicomethoden. Nederland zal dus niet snel harde cijfers en timing hanteren maar werken met een traject. Hij suggereert die werkwijze in Vlaanderen over te nemen, namelijk een traject naar een dierproefvrij Vlaanderen zonder valse hoop dat proefdieren snel helemaal overbodig worden. Hij is sterk voorstander van rondetafelgesprekken die alle expertises samenbrengen om tot een dergelijk traject te komen.

Voorts moet er continu een stand van zaken gemaakt worden van wat er kan getest worden zonder proefdieren en waarvoor ze nog noodzakelijk zijn. De ECVAM-documenten kunnen daarvoor dienstig zijn, maar ook de wetenschappelijke experts, Vlaamse en internationale, moeten eraan bijdragen. Vermits de wetenschap snel evolueert, is dat ook zo met de stand van zaken. Ook onderzoek dat waardeloos blijkt te zijn, moet erin staan. De mindset moet zijn: zo veel mogelijk dierproefvrij. Hij acht het onmogelijk om een percentage te geven van alternatief en dierproefonderzoek. Hij illustreert dat met het voorbeeld van onderzoek naar ionenkanalen op cellulair niveau. De onderzoeker gebruikt daarvoor de snelste, meest efficiënte methode, nu de CRISPR-Cas-methode, voorheen dierproeven. Hij klasseert dat evenwel niet als alternatief, het is gewoon de beste methode. Voor nieuwe alternatieve methoden als organoïden en organs-on-a-chip kan er wel een percentage bepaald worden. Terloops wijst hij op de beperkingen van organs-on-a-chip. Het zijn geen organen maar opeenstapelingen van cellen waarmee interacties kunnen worden bestudeerd. Ze beginnen wel meer en meer op menselijke onderdelen, zoals hartspieren, te lijken, maar kunnen nog niet altijd dierproeven vervangen.

### 3.4. Mathieu Vinken

*Mathieu Vinken* zegt dat interspeciesverschillen zeer belangrijk zijn voor het beoordelen van toxiciteit. Een aanzienlijk aandeel van de gevallen van leverschade geïnduceerd door geneesmiddelen in mensen kan niet voorspeld worden aan de hand van dierproeven. Het ONTOX-project wil dat vermijden door te werken met humaan materiaal, waardoor de factor van interspeciesverschillen uitgeschakeld wordt. Het project voert geen dierproeven uit, maar maakt wel gebruik van gegevens uit bestaande dierproeven. Veel gegevens uit dergelijke proeven zijn wel degelijk relevant voor de humane situatie. Naast interspeciesverschillen spelen er ook intraspeciesverschillen. De ene persoon kan anders reageren op een toxische stof dan de andere. Dat uitklaren vergt nog heel wat wetenschappelijk onderzoek waar ONTOX een bijdrage aan levert.

Voor lokale toxiciteit zoals huidirritatie en -corrosie, oogirritatie, zijn er momenteel dierproefvrije methoden beschikbaar. Voor meer chronische en systemische toxiciteit zijn er nog geen afdoende in-silico- en in-vitromethoden beschikbaar. De toekomst ligt wellicht in het combineren van testen, bijvoorbeeld in-vitro- en in-silicotesten, die de complexiteit van de toxische effecten coveren. Onderzoekers

bepalen dan wel de prioriteiten maar niet de snelheid, want die is afhankelijk van de resultaten van het onderzoek.

ONTOX ziet korte- en langetermijnresultaten. Op korte termijn is de duur van het project: vijf jaar. De doelen zijn gedefinieerd in het projectvoorstel en worden op geregelde tijdstippen door de Europese Commissie geëvalueerd. Het doel is dierproefvrije methoden te genereren om de lever-, nier- en hersentoxiciteit te testen. Dat betekent niet dat er na vijf jaar geen dierproeven meer voor nodig zullen zijn. Het zal een en-enverhaal blijven waarbij de alternatieven het aantal dierproeven wellicht zullen verminderen, maar op korte termijn niet helemaal kunnen vervangen.

De invloed van ONTOX op langere termijn is gesitueerd op regelgevend vlak. Het is de bedoeling om tot een paradigmaverschuiving voor toxicologische testen te komen. Beleidsmakers zijn in dat opzicht conservatief en houden vast aan dierproeven als gouden standaard. De onderzoekers willen de humane situatie als benchmark stellen en de toxiciteit meer bepalen op basis van waarschijnlijkheid, dus een probabilistisch systeem. Daarvoor moeten er echter nog veel stoffen getest worden, wat tijd vergt. Voor de paradigmaverschuiving is de samenwerking van de verschillende stakeholders nodig, wat ook tijd kost. Hoewel vijf jaar daarvoor niet voldoende zal zijn, ziet ONTOX dat als zijn nalatenschap. Dat kan ook dienstig zijn voor de roadmap.

Het project staat nog in de startblokken, maar het is een heuse uitdaging om alle neuzen in dezelfde richting te krijgen. Het aantal stakeholders is dan ook aanzienlijk: wetenschappelijke groepen, firma's, regelgevende instanties, allemaal met een eigen agenda en prioriteiten, hoewel iedereen het streefdoel van dierproefvrij onderschrijft. Voor wetenschappers is de administratieve rompslomp een domper. Het zou beter zijn als ze meer tijd in het labo kunnen besteden. Een uitdaging is ook niet te dupliceren, wat samenhangt met transparantie over onderzoeksresultaten. ONTOX heeft een goed maar geen volledig overzicht van andere projecten.

Het project bestaat uit twee fasen, waar geen tijd op te plakken valt. Dat wordt bepaald door het onderzoek zelf en niet door de onderzoeker. De eerste fase behelst het inventariseren van wat bestaat, een tweede fase bestaat erin dat te testen. Het is te vroeg voor resultaten, het inventariseren is volop aan de gang.

Iedereen huldigt de vierde V al langer dan vandaag. Ook op dat vlak staan de neuzen in dezelfde richting. De kwestie is de implementatie en toepassing, ook van de andere V's. De combinatie met het 3I-principe is alvast een stap. De concepten mogen niet theoretisch blijven maar moeten tastbaar worden. De overheid zou hiervoor specifieke middelen ter beschikking kunnen stellen, bijvoorbeeld via het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek. Ook sensibilisering is belangrijk. Waarom niet naar Nederlands voorbeeld schoolkinderen nog meer voeling laten krijgen met alternatieve methoden voor dierproeven? Gezien er regelgevende vereisten voor elke stof zijn, komt iedereen ermee in aanraking en heeft iedereen er belang bij.

De spreker prefereert een combinatie van het Nederlandse model met de Vlaamse eigenheid. Hij is zelf betrokken bij het TPI-initiatief en beaamt dat realiteitszin nodig is. Het mag niet de bedoeling zijn om zonder meer wereldleider te worden in dierproefvrije methoden. De ambitie moet zijn dierproefvrije methoden te ontwikkelen en te implementeren. De zichtbaarheid moet niet vooropgesteld worden, maar de praktijk. Vlaanderen heeft veel goede onderzoekers. Een eigen model is dus zeker wenselijk, maar dan gecombineerd met nationale en internationale ontwikkelingen dienaangaande.

Het delen van resultaten van wetenschappelijk onderzoek ligt altijd gevoelig. In de academische wereld is er immers veel competitie; onderzoekers zijn onderhevig

aan publicatiedruk. Samenwerken met firma's, zeker de grote farmaceutische, is een verrijking omdat die beschikken over grote gegevensbanken. Ze willen die om evidente redenen echter niet altijd delen. Als er een kader voor zou zijn en economische obstakels wegvallen, kan dat helpen om de FAIR-richtlijnen toe te passen. Ook hij beklemtoont dat een journal of negative results broodnodig is. Als hoofdredacteur van enkele wetenschappelijke tijdschriften weet hij dat dat heel gevoelig ligt. Ook hier spelen economische en andere belangen. Enkele jaren geleden heeft de Europese Commissie een eigen wetenschappelijk tijdschrift opgericht. Waarom zou men dat niet doen voor de negatieve resultaten? Uiteraard moet het ook aantrekkelijk gemaakt worden voor de onderzoeker om erin te publiceren. Heel wat onderzoekprojecten aan de universiteiten zijn immers doctorale of postdoctorale projecten, die sowieso resultaten moeten opleveren, eventueel negatieve.

Een onderzoeker heeft altijd middelen te weinig, maar ONTOX kan niet klagen over het Europese niveau. Het heeft de spreker altijd verbaasd dat het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek geen speciaal programma heeft voor het financieel ondersteunen van onderzoek op gebied van 3R-alternatieve methoden, wat in andere landen wel het geval is, bijvoorbeeld bij de Nederlandse tegenhanger.

ONTOX is het eens met de recente Europese resolutie. Ook daarvoor pleit Mathieu Vinken voor een realistische visie gebaseerd op feiten en wetenschap, en niet gedreven door emotie. Aansluiten bij lopende initiatieven is een eerste belangrijke stap. Er moet niet op laag- maar op hooghangend fruit gefocust worden. Voor de toxicologie zijn dat de systemische herhaalde toedieningstoxiciteit eindpunten, waar er momenteel nog geen in-silico- of in-vitromethoden voor bestaan. De spreker ziet tot slot drie taken voor de Vlaamse Regering voor ontwikkeling en implementatie van proefdiervrije methoden: budgetten voorzien, partijen samenbrengen, sensibiliseren en bevorderen van visibiliteit.

### 3.5. Birgit Mertens

*Birgit Mertens* legt uit dat het EU-NETVAL tot doel heeft labo's aan te stellen die EURL ECVAM bijstaan bij het valideren van alternatieve methoden. Niet elk labo kan dat type validatiestudies uitvoeren. Daarom werd een oproep gelanceerd voor labo's met specifieke criteria. De geselecteerde labo's vormen een netwerk waaraan elke validatiestudie aangeboden wordt. Niet elk labo is geïnteresseerd in elke studie. De spreker verwacht in de nabije toekomst een nieuwe oproep, niet alleen om andere labo's de kans te geven maar ook om na te gaan of de huidige pool nog geïnteresseerd is en aan de criteria voldoet.

De cijfers die ze gaf, gaan enkel over OESO-testmethoden voor het evalueren van humane toxiciteit. Dat is het domein waar alternatieve methoden het best ingeburgerd zijn. Van de 72 OESO methoden in dat domein zijn er 29 alternatief, maar slechts 5 helemaal diervrij. Een celsysteem is doorgaans niet in staat om metabolisatie in het humane lichaam na te bootsen. Een extern systeem is dus nodig. Meer en meer zijn er echter cellijnen die dat wel kunnen. Ze gaf het voorbeeld om aan te tonen dat de term alternatief meerdere ladingen kan dekken. Dat er 40 procent alternatieve methoden zijn, betekent evenmin dat 40 procent van de testen op die alternatieve wijze gebeuren.

Dat er niet meer alternatieve testen zijn, ligt mee aan de uitgebreide administratieve procedure om een methode te valideren op OESO-niveau. Dat geldt evenwel ook voor dierproeven. Een meer pragmatische manier van valideren, van nieuwe en alternatieve testen, is nodig. Een test wordt daarenboven niet altijd op zich gebruikt maar als onderdeel van een testcombinatie. De huidige valideringsprocedure is daar niet aan aangepast. Onderzoekers willen ook methoden almaar verbeteren, terwijl voor regelgevende doeleinden niet altijd de meest fancy methoden nodig zijn en een eenvoudigere versie volstaat. Het is dus zaak om regelgevende

instanties samen te brengen met ontwikkelaars om de behoeften van beide af te stemmen.

Het RE-Placeproject is gestart in 2017 als Vlaams initiatief; nadien heeft Brussel zich daarbij aangesloten. Nu wordt nagegaan of uitbreiding naar Wallonië mogelijk is en of er interesse is bij de andere Europese lidstaten. Belangrijk is dan wel dat nieuwe leden ook personen aanstellen die onderzoekers motiveren om methoden in de databank te voegen. Er zijn inderdaad al heel wat andere databanken ook Europese. Bij een regionaal initiatief zijn de lokale instellingen evenwel meer betrokken; het is meer een bottom-up aanpak dus. Van bij het begin is er overlegd met EURL ECVAM, dat al een eigen databank heeft, namelijk de Database on Alternative Methods to Animal Experimentation (DB-ALM). Daarbij bleek dat de uitgebreide procedure om een methode in te voegen een hinderpaal is. De procedure bij de RE-Placedatabank is eenvoudig en snel. Het project wordt gesuperviseerd door een stuurgroep met vertegenwoordigers van universiteiten, wetenschappelijke instellingen en industrie, die ook de bruikbaarheid en het nut voor alle stakeholders verzekert. De eerste fase liep tot midden 2020, waarna op basis van een grondige evaluatie in nauw overleg met de stuurgroep, het tweede deel bepaald werd. Gebruikers van proefdieren hadden bijvoorbeeld opmerkingen bij de manier waarop de databank gepresenteerd werd, vanuit de zorg polarisatie te voorkomen. Voorts is er ook rekening gehouden met enkele praktische opmerkingen. Onder andere komt er meer controle van leiders van onderzoeksgroepen op de invoeging van methoden in de databank.

Er is bijkomend materiaal ontwikkeld: promotiemateriaal (onder meer een filmpje om het project voor te stellen aan een breder publiek), maar ook instructiemateriaal (bijvoorbeeld een filmpje hoe methoden in te voegen). De lancering van de nieuwe versie in het najaar zal vergezeld worden van een promotiecampagne met als doel meer methoden in de databank te krijgen. Belangrijk is dat ook universiteiten, kennisinstellingen en de industrie het belang van de databank promoten. In de nieuwe versie is ook een overzicht van de methoden per organisatie of onderzoeksgroep mogelijk.

Hoeveel proefdieren vermeden worden met een nieuwere methode is moeilijk te bepalen, zeker gezien het internationale speelveld. Een nieuwe methode zal daarenboven ook vaak niet de volledige test vervangen maar slechts een deel ervan. Op het vlak van de eenvoudigere processen als lokale toxiciteit, is de meeste regelgevende vooruitgang al geboekt. Het is moeilijk te zeggen wanneer het mogelijk zal zijn volledig dierproefvrij te werken. Verschillende projecten, onder andere ONTOX en PARC, zullen meer inzicht geven in welke bijkomende stappen mogelijk zijn.

Wat bijkomend overheidsingrijpen betreft, kunnen buitenlandse voorbeelden zoals Nederland interessant zijn, maar de eigen context, met de specifieke gevoeligheden en sterktes, moet in rekening gebracht worden. Birgit Mertens acht het belangrijk de transitie te steunen, maar denkt niet dat strengere regels elders meer dierproefonderzoek in Vlaanderen zullen veroorzaken. Bijkomende financiering, bijvoorbeeld via het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek, is een interessant denkspoor. Naast de budgetten kan de overheid ook bijdragen aan de zichtbaarheid van de bestaande initiatieven en zorgen voor een realistisch beeld van wat nieuwe of alternatieve methoden vermogen, alsook van de gevolgen ervan (bijvoorbeeld dat het niveau van veiligheid daalt). Voor de essentiële samenwerking is een rondetafelconferentie een goede zaak. Alle partijen lijken bereid tot een constructieve dialoog.



#### 4. Reacties van de indieners

##### 4.1. Meyrem Almaci

*Meyrem Almaci* vat enkele belangrijke aspecten samen waarover iedereen het eens is: het hoge aantal proefdieren en pijnlijke proeven in België, de bereidheid om na te denken over afbouw en om deel te nemen aan een rondetafelconferentie. De minister heeft daarvoor nog geen tijdstip bepaald. Terloops juicht ze de aandacht voor intraspeciesverschillen toe. Dat medicijnen een andere impact hebben op mannen en vrouwen, wordt tot nog toe zwaar onderschat. Innovatie kost geld en economische motieven mogen een paradigmashift niet in de weg staan. Ook zij wil meer duidelijkheid, over het traject en over wie er op welke manier aan meewerkt. Ze vraagt een nieuwe hoorzitting zodat de bijkomende vragen kunnen worden gesteld.

##### 4.2. Gwenny De Vroe

*Gwenny De Vroe* heeft bij alle sprekers de ambitie gemerkt om mee te werken aan een dierproefvrij Vlaanderen, wat haar tevreden stemt. Zij heeft veel geleerd en zal haar conceptnota verfijnen, maar ook zij blijft nog met vragen zitten. Ze pleit voor een vervolg en voor resultaten die beter zijn dan de Nederlandse.

Els AMPE,  
voorzitter

Tinne ROMBOUTS,  
verslaggever

**Gebruikte afkortingen**

|             |                                                                                                                                   |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARRIVE      | Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments                                                                                 |
| ASPIS       | Animal-free safety assessment of chemicals: project cluster for implementation of novel strategies                                |
| BCLAS       | Belgian Council for Laboratory Animal Science/Belgische Vereniging voor Proefdierkunde                                            |
| Cas         | CRISPR associated protein                                                                                                         |
| CRISPR      | Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats                                                                         |
| DB-ALM      | Database on Alternative Methods to Animal Experimentation                                                                         |
| ECVAM       | European Centre for the Validation of Alternative Methods                                                                         |
| EU-NETVAL   | EU-Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods                                                              |
| EURL ECVAM  | European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing                                                            |
| FAIR        | Findable, Accessible, Interoperable and Reusable                                                                                  |
| GAIA        | Global Action in the Interest of Animals                                                                                          |
| HET-CAM     | hen's egg-chorioallantoic membrane test                                                                                           |
| HOBOTA      | High-dimensional organoid-based organ toxicity assessment                                                                         |
| kmo         | kleine of middelgrote onderneming                                                                                                 |
| KU Leuven   | Katholieke Universiteit Leuven                                                                                                    |
| NAM         | new approach methodologies                                                                                                        |
| OESO        | Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling                                                                         |
| ONTOX       | Ontology-driven and artificial intelligence-based repeated dose toxicity testing of chemicals for next generation risk assessment |
| PARC        | Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals                                                                             |
| PARERE      | Network for Preliminary Assessment of Regulatory Relevance of alternative methods and approaches                                  |
| PREPARE     | Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence                                          |
| REACH       | Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals                                                              |
| RISK-HUNT3R | RISK assessment of chemicals integrating HUMAN centric Next generation Testing strategies promoting the 3R's                      |
| TPI         | Transitie Proefdiervrije Innovatie                                                                                                |
| VHP4Safety  | Virtual Human Platform for Safety Assessment                                                                                      |
| VLIR        | Vlaamse Interuniversitaire Raad                                                                                                   |
| VPDC        | Vlaamse Proefdierencommissie                                                                                                      |
| VUB         | Vrije Universiteit Brussel                                                                                                        |
| 2D          | tweedimensionaal                                                                                                                  |
| 3D          | driedimensionaal                                                                                                                  |
| 3I          | internationale, interdisciplinaire en intersectorale samenwerking                                                                 |
| 3R          | Replacement, Reduction, Refinement                                                                                                |
| 3V-principe | vervanging, vermindering en verfijning van proefdiergebruik                                                                       |