

# Diermodellen

## Inleiding

Voor alle typen geneesmiddelen en klinische onderzoeken tijdens het proces van geneesmiddelontwikkeling is het gebruik van relevante niet-klinische modellen en diersoorten van fundamenteel belang om voorspellende gegevens voor mensen te verkrijgen. Voor de meeste nieuwe geneesmiddelen wordt dit bereikt door wetenschappelijk gedreven strategieën toe te passen. Dit geldt met name bij het bestuderen van geneesmiddelen die van biologische bronnen zijn afgeleid. Daarom wordt er veel energie gestoken in de selectie van de meest voorspellende testsystemen en de meest voorspellende diersoorten.

## Selectie van een diermodel

De selectie van een diersoort wordt gebaseerd op de overeenkomsten tussen de diersoort en de mens wat betreft:

- farmacodynamie (veiligheidsfarmacologie)
- farmacokinetiek en
- fysiologie en pathofysiologie

De farmacodynamie (het effect van de geneesmiddelen op het lichaam) bij de diersoort moet vergelijkbaar zijn met die bij de mens. Er moet rekening worden gehouden met het doel, de structurele homologie (gedeelde voorouders), distributie, cellulaire signaalroutes en de effecten van het geneesmiddel.

Om in vroege klinische onderzoeken de eerste doses te berekenen en in latere onderzoeken de therapeutische doses te voorspellen, wordt in niet-klinische onderzoeken informatie verzameld over de farmacokinetiek (de reactie van het lichaam op het geneesmiddel) van de kandidaatverbinding en moeten er

berekeningen worden uitgevoerd op basis van het resultaat van toxicologische onderzoeken. In het geval van biologische geneesmiddelen worden de berekeningen vaak gebaseerd op de respons van het lichaam op het geneesmiddel.

Bij het selecteren van een diermodel is het belangrijk de fysiologie en pathofysiologie van de diersoort in kwestie te beoordelen in vergelijking met die van de mens. Voorheen werden er gezonde dieren gebruikt om de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten te voorspellen bij wie de fysiologie is veranderd door de aanwezigheid van een ziekte. Daarom worden er tegenwoordig bij niet-klinisch onderzoek vaak diermodellen met de ziekte in kwestie gebruikt. Er moet speciaal rekening worden gehouden met extrapolatie van de gegevens naar speciale groepen als pediatrische en geriatrische patiënten of zwangere vrouwen.

De keuze van de diersoort hangt ook af van praktische overwegingen, zoals de beschikbaarheid van de diersoorten en het gemak waarmee ze kunnen worden gebruikt in een gestandaardiseerde laboratoriumomgeving en procedures. Voor de diersoort wordt geselecteerd, worden er vaak screeningstests uitgevoerd.

Enkele voorbeelden van diermodellen zijn:

- rat (osteoporose, ontstekingsziekten, diabetes, obesitas, cardiovasculaire functiestoornissen, neurodegeneratieve ziekten, kanker)
- aap (osteoporose, ontstekingsziekten)
- varken (cardiovasculaire functiestoornissen zoals hypertensie) en
- muis (kanker, enkele genetische ziekten)

**Voorbeelden van specifieke**

# diermodellen

In het algemeen worden voor toxiciteitsonderzoeken (toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis) vaak ratten en honden gekozen, tenzij ze ongeschikt zijn door farmacodynamische, farmacokinetische en/of pathofysiologische verschillen.

Voor toxicologisch reproductieonderzoek worden doorgaans ratten geselecteerd voor de beoordeling van effecten op de vruchtbaarheid, embryo-foetale ontwikkeling en pre- en postnatale toxiciteit. Konijnen worden vaak als tweede, niet-knaagdiersoort geselecteerd voor onderzoeken naar potentiële embryo-foetale toxiciteit. Als deze ongeschikt zijn, en vaak in het geval van biotechnologieproducten, kunnen niet-humane primaten worden overwogen voor deze toxicologische reproductieonderzoeken.

In langlopende carcinogeniteitsonderzoeken worden vaak ratten, muizen of hamsters gebruikt. Voor aanvullende beoordelingen van het carcinogene potentieel worden vaak transgene muizen in kortlopende onderzoeken gebruikt.

In andere niet-klinische typen onderzoeken worden specifieke aspecten van veiligheid bestudeerd, zoals verslavingspotentieel (knaagdieren, primaten), vaccins (fretten), immunotoxiciteit (muizen), overgevoeligheid (cavia's) en dermale topische toxiciteit (varkens).

Voor sommige onderzoeken zijn de meest gebruikte modellen niet geschikt. In deze gevallen worden ratten vaak vervangen door hamsters, woestijnratten of cavia's; honden kunnen worden vervangen door mini-/microvarkens of apen.

In enkele gevallen, in het bijzonder in geval van geneesmiddelen afkomstig van levende organismen, is het niet mogelijk een 'relevante' en voorspellende diersoort vast te stellen; in deze gevallen worden andere benaderingen

aanbevolen. Deze alternatieve benaderingen zijn onder meer het gebruik van relevante transgene dieren die het menselijke doelwit tot expressie brengen, of het gebruik van eiwitten met dezelfde structurele kenmerken en genpatronen (homologe eiwitten).

## Bijlagen

- Presentatie: Niet-Klinische Ontwikkeling

Size: 498,813 bytes, Format: .pptx

Presentatie over de aspecten van niet-klinische ontwikkeling, zoals doelstellingen, achtergrondactiviteiten en de verschillende vormen van niet-klinisch onderzoek.

A2-2.02.2-V1.1