



Zebravis verovert farmacologie

Rob van Wijk ontwikkelt algoritmes waarmee je sneller en goedkoper preklinische data kunt interpreteren. De zebraavis staat daarvoor model.

‘**M**ijn doel is algoritmes te ontwikkelen waarmee je de uitkomsten van in-vitro-experimenten kunt vertalen naar mensen’, zegt Rob van Wijk. Hij doet promotieonderzoek bij de afdeling systems biomedicine and pharmacology van het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR). Daarbij richt hij zich op farmacokinetische modellen voor de opname, verspreiding en afbraak van medicijnen in het lichaam. Als model gebruikt hij zebravissen. Voor dit multidisciplinaire onderzoek werkt Van Wijk samen met het Instituut Biologie Leiden en het Leiden Institute of Advanced Computer Science. Ook is er samenwerking met het umc in Amsterdam, de universiteit van Uppsala in Zweden en het Dana-Farber/Harvard Cancer Center in Boston, VS.

Goedkoper en sneller

De vertaling van experimentele data naar andere diersoorten is een uitdaging. ‘In de translationele farmacologie zijn goede kwantitatieve modellen erg belangrijk’, zegt Van Wijk. ‘Systeemfarmacologie is de studie van biologische *pathways* en netwerken. De bijbehorende modellen hebben een goede voorspellende waarde, maar ze zijn afhankelijk van degelijke experimentele input. Daarvoor zijn veel goede data nodig. In ons lab verkrijgen we die via experimenten met zebravissen. Die zijn goedkoper en minder tijdrovend dan proeven met traditionele diermodellen.’ Zebravissen hebben een aantal voordelen: ze lijken genetisch gezien op mensen, ze brengen elke week honderd tot tweehonderd nakomelingen voort, ze zijn klein en goedkoop, en hun belangrijke orgaansystemen zijn al 72 tot 120 uur na de bevruch-

‘Je kunt veel sneller experimenteren’

ting ontwikkeld. Daarom zijn ze nu al een geliefd model in de biologie. Ook in de farmacologie worden ze steeds populairder. ‘Je kunt zebravissen gebruiken voor high-throughput screening met duizenden stoffen tegelijkertijd’, vertelt Van Wijk. ‘Met behulp van fluorescent gelabelde bacteriën kunnen we bijvoorbeeld in de doorzichtige vissenlarven zien welke stof een antibiotische werking heeft. Zo kun je veel sneller experimenteren.’

Paracetamol

Onlangs ontwikkelde Van Wijk een methode waarmee hij de blootstelling aan paracetamol in zebravissen kan kwantificeren. ‘Als uitgangspunt nam ik een bestaand model dat op basis van metingen beschrijft hoe de stoffensamenstelling van de cellen van zebravislarven verandert tussen drie en vijf dagen’, vertelt hij. ‘Daarnaast ontwikkelde ik een methode om bloed af te nemen bij vijf dagen oude zebravissen, die niet meer dan 300 µg wegen.’

De promovendus analyseerde de bloed-samples die op diverse tijdstippen waren genomen met LC-MS en gebruikte die data om de afbraaknelheid van paracetamol te bepalen. Die vergeleek hij met gepubliceerde data over paracetamolafbraak bij mensen. ‘Zo kon ik een model maken voor de vertaalslag van de afbraaknelheid naar andere soorten’, zegt Van Wijk. ‘Dankzij de metingen aan de bloed-samples is dit model robuuster en heeft het een grotere voorspellende waarde.’

Van Wijk is tevreden met zijn resultaten tot nu toe. ‘Met mijn zebravismodel en wiskundige algoritmes kan ik farmacologische experimentele data sneller verzamelen, en met minder gebruik van knaagdieren in vergelijking met gangbaar farmacologisch onderzoek’, zegt hij. ‘Daarom draagt mijn onderzoek niet alleen bij aan betere medicijnontwikkeling, maar ook aan de ethische principes van vervanging, vermindering en verfijning van proefdiergebruik. Voor mij is dat een belangrijke bonus.’ ●