

# Mechanistische toxicologie

## als basis van proefdiervrije methodiek

**Mathieu VINKEN**

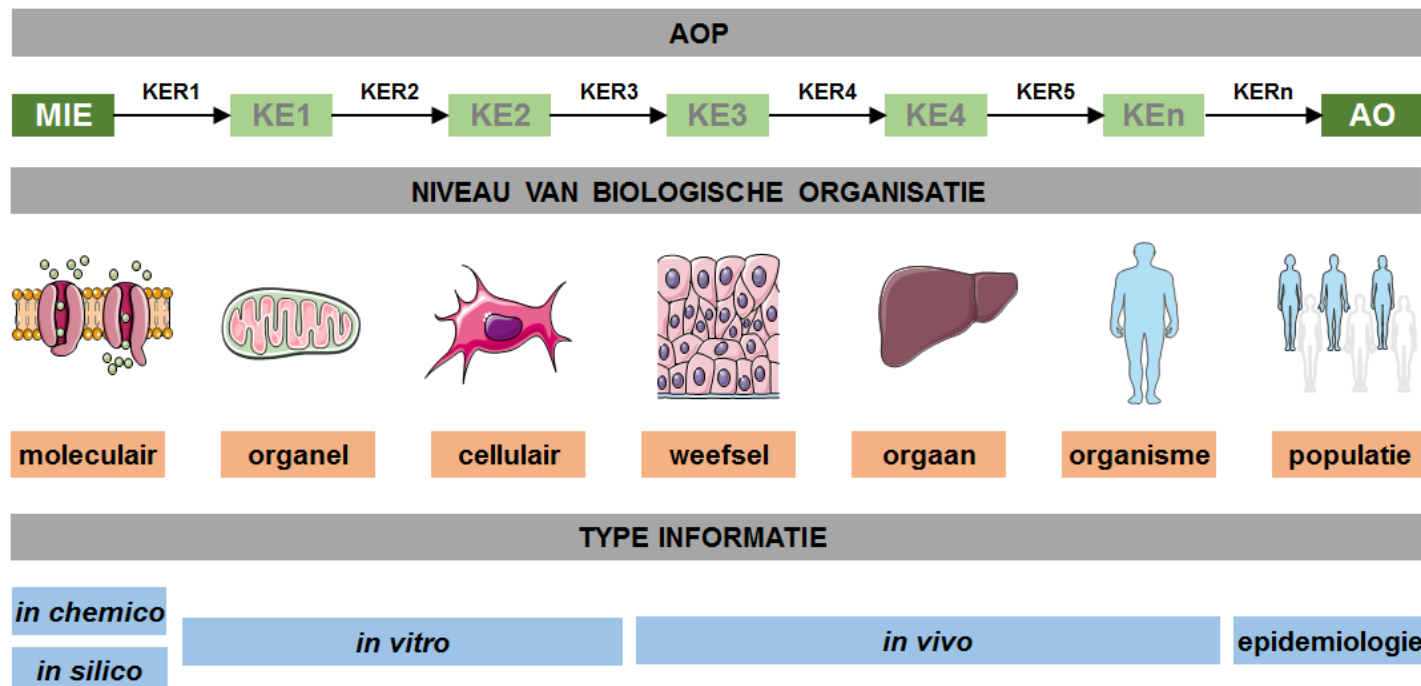
*Departement In Vitro Toxicologie  
Vrije Universiteit Brussel*

# DEFINITIE

## ✓ 'Adverse outcome pathway' (AOP)

Een conceptueel construct dat de bestaande kennis weergeeft omtrent het verband tussen een moleculaire initiërende gebeurtenis en een toxicologisch effect op een biologisch niveau dat relevant is voor risicobeoordeling

## ✓ Structuur

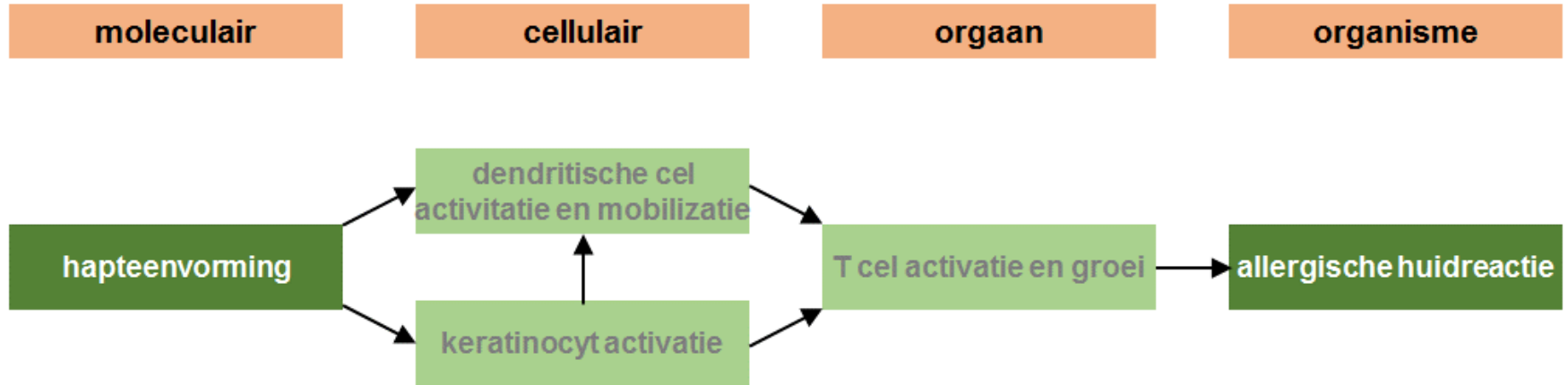


AO(P): 'adverse outcome (pathway)'  
KE(R): 'key event (relationship)'  
MIE: 'molecular initiating event'

# PRINCIPES

- ✓ **AOPs zijn niet specifiek voor 1 chemische stof**
  - Iedere chemische stof of stressfactor kan een MIE in gang zetten
  - De chemische-biologische interactie ter hoogte van de MIE is specifiek
- ✓ **AOPs zijn modulair**
  - AOPs zijn flexibel, transparent en gebruiksvriendelijk
  - KEs en KERs behoren niet uniek tot aan 1 AOP
- ✓ **AOPs zijn pragmatische eenheden van ontwikkeling**
  - Elke AOP heeft 1 MIE en 1 AO
  - AOPs zijn rechtlijnig
- ✓ **AOP netwerken zijn functionele eenheden voor gebruik**
  - Voor praktische toepassingen
  - 1 chemische stof of mengsels van chemische stoffen kunnen diverse AOPs activeren
- ✓ **AOPs zijn levende documenten**
  - Herhaaldelijke optimalisatie
  - Geschikt voor doel

# VOORBEELD: HUIDSENSIBILISATIE



# VOORBEELD: HUIDSENSIBILISATIE

moleculair

cellulair

orgaan

organisme

hapteenvorming

dendritische cel  
activatie en mobilizatie

keratinocyt activatie

T cel activatie en groei

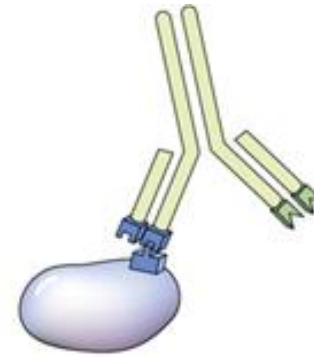
allergische huidreactie



hapteen

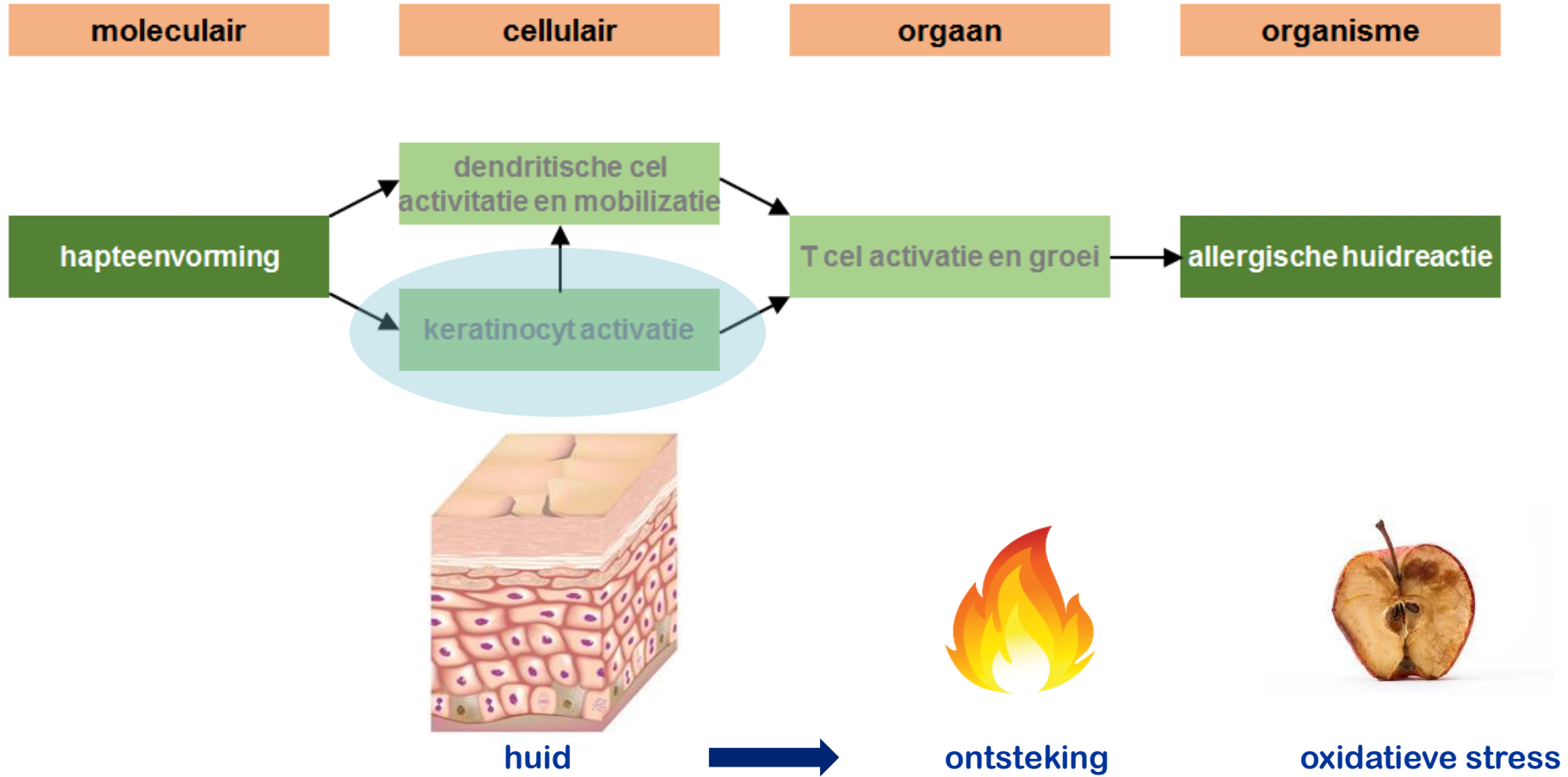


eiwit

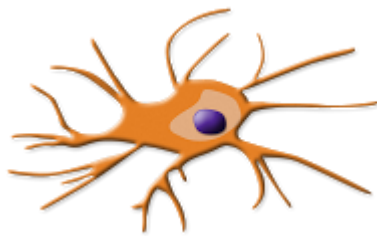
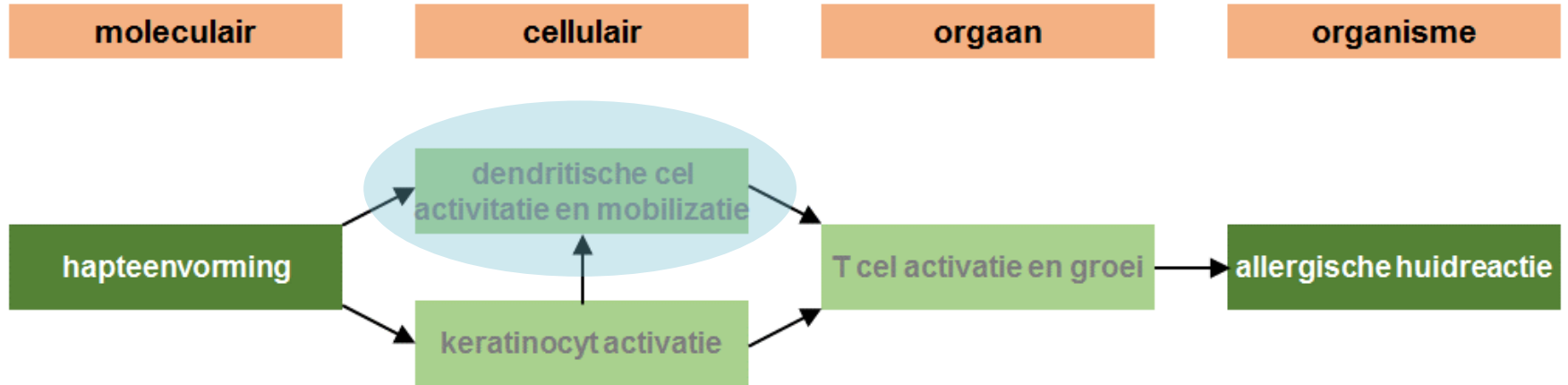


immunologische reactie

# VOORBEELD: HUIDSENSIBILISATIE



# VOORBEELD: HUIDSENSIBILISATIE

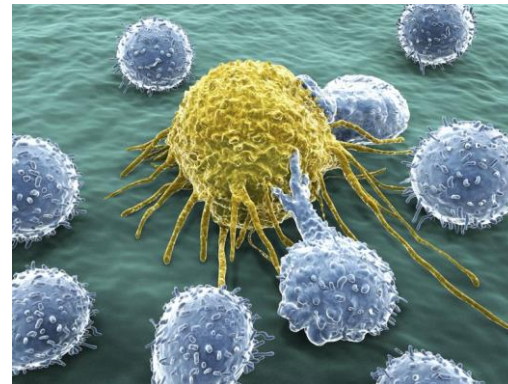
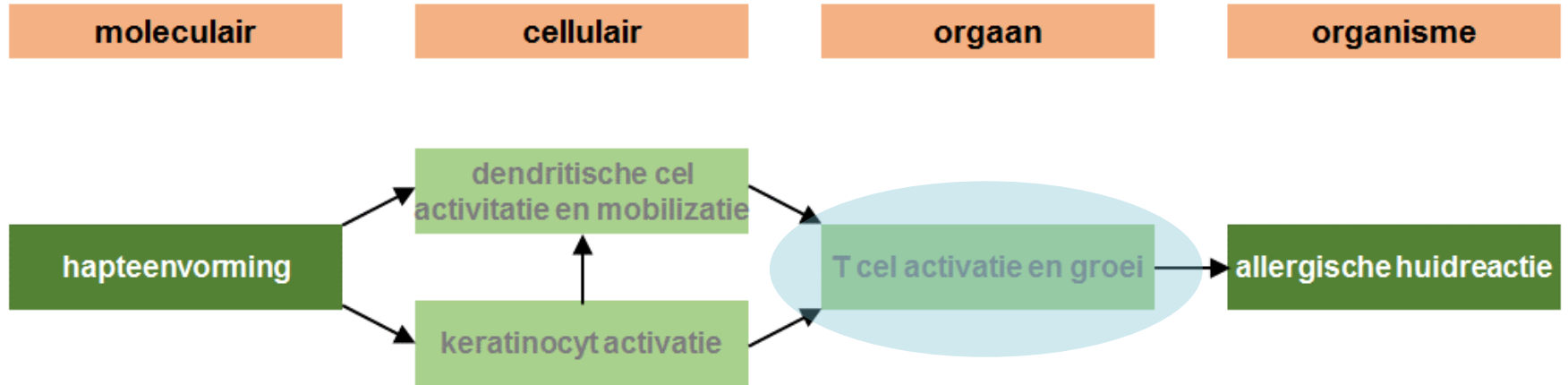


dendritische cel



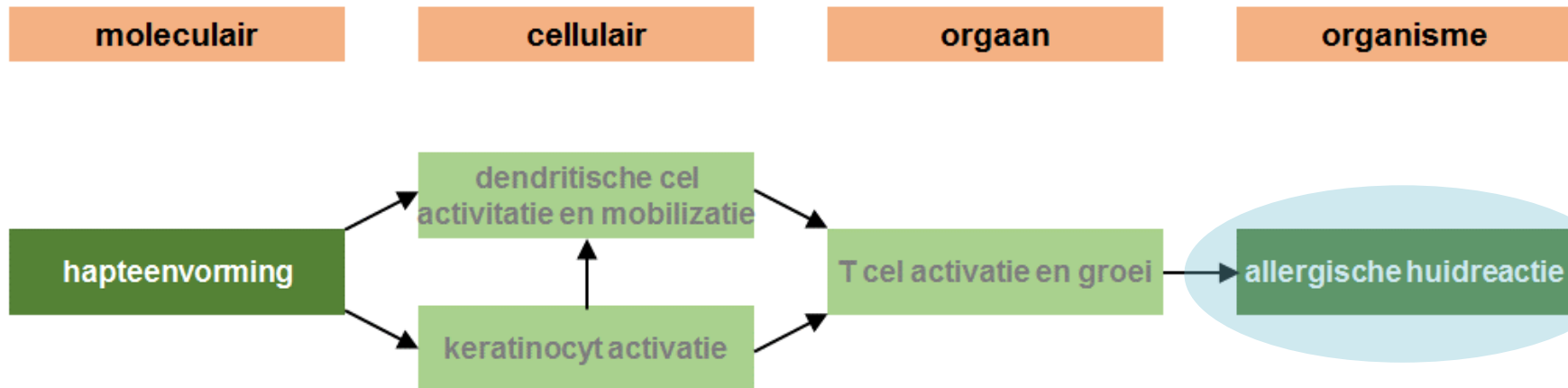
lymfeklieren

# VOORBEELD: HUIDSENSIBILISATIE





# VOORBEELD: HUIDSENSIBILISATIE



# TOEPASSINGEN

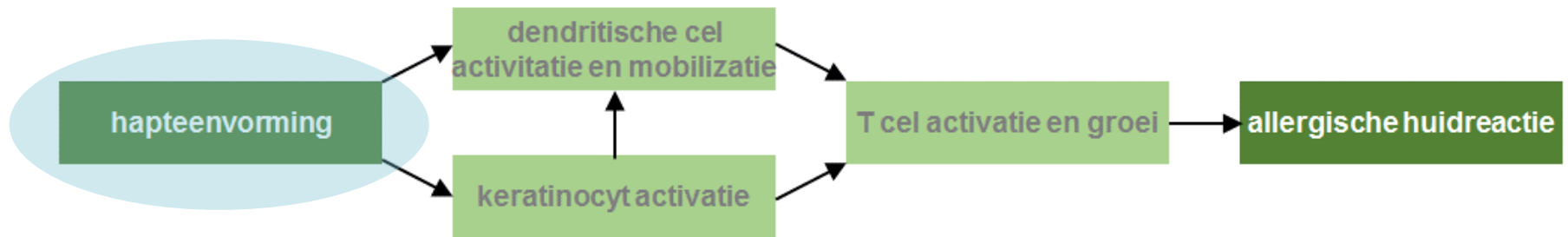
## ☑ Ontwikkeling van nieuwe proefdier vrije methoden

moleculair

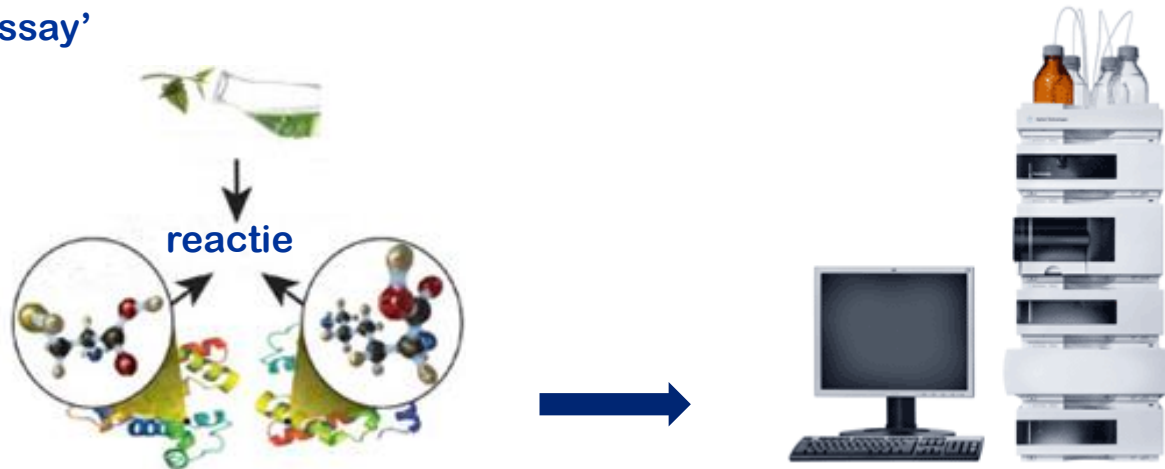
cellulair

orgaan

organisme

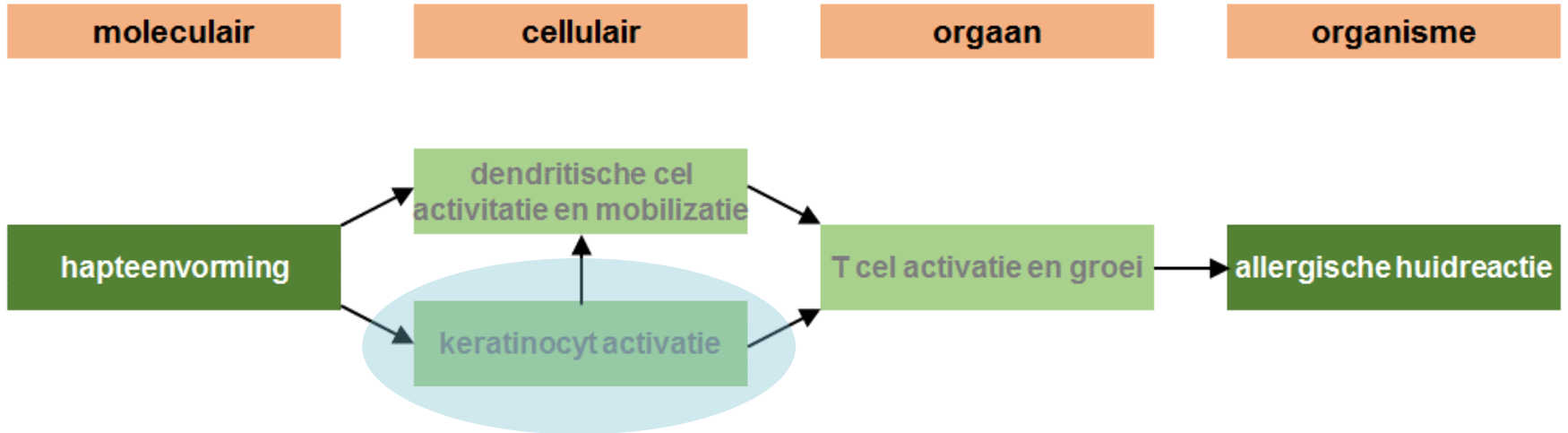


'Direct peptide reactivity assay'

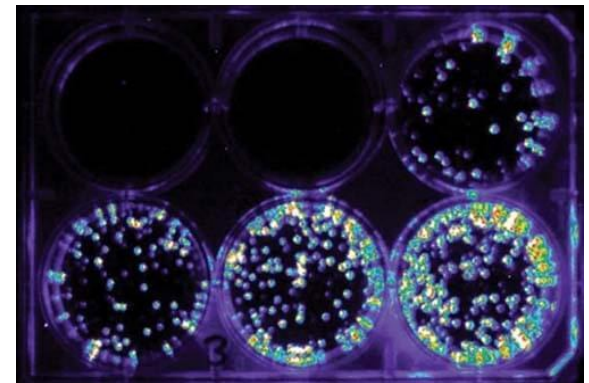


# TOEPASSINGEN

## ☑ Ontwikkeling van nieuwe proefdier vrije methoden

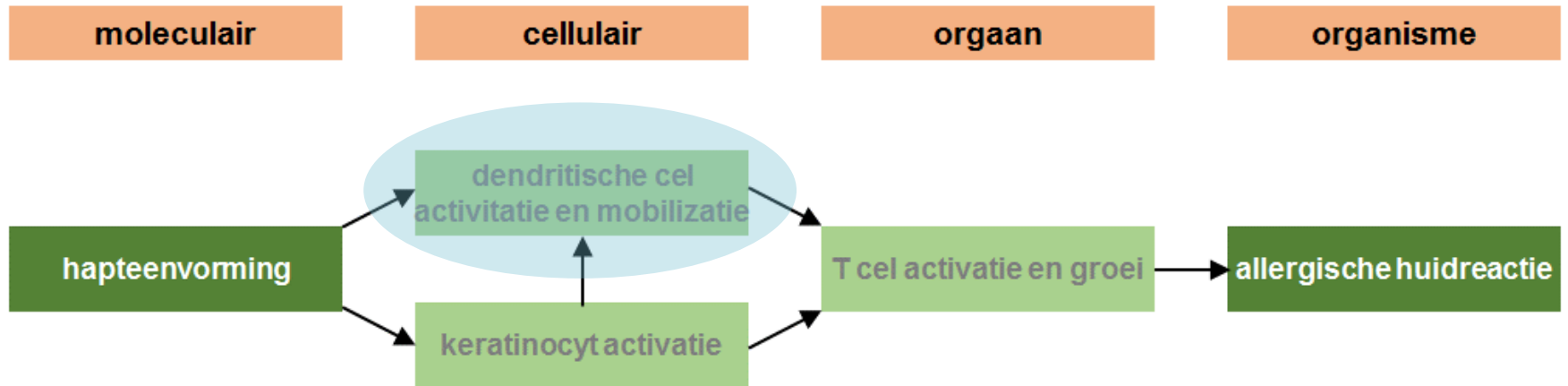


'KeratinoSens'/'LuSens'



# TOEPASSINGEN

## ☑ Ontwikkeling van nieuwe proefdier vrije methoden



‘Myeloid U937 skin sensitization test’/‘Human cell line activation test’



# TOEPASSINGEN

- ✓ Toxicologisch groeperen van chemische stoffen
- ✓ Prioritisering van testen van chemische stoffen
- ✓ Klassificatie en labelling van chemische stoffen
- ✓ Basis voor geïntegreerde teststrategieën

