

Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?

Dieses Thema bildete einen Schwerpunkt an der 11. Tierversuchstagung des Schweizer Tierschutz STS am 18. Mai 2018 in Olten. Damit standen auch dieses Jahr die 3R-Prinzipien (replace, reduce, refine), insbesondere die Ersatzmethoden, sowie das im März neu gegründete nationale 3R-Kompetenz-Zentrum 3RCC im Fokus. Die von rund 100 Teilnehmenden besuchte Tagung beleuchtete in zwei Themenblöcken einerseits die Strukturen, Möglichkeiten und geplanten Entwicklungen des neuen 3RCC sowie weiterer 3R-Zentren in Deutschland (BB3R Berlin-Brandenburg und Charité 3R-Zentrum Berlin) wie auch einige, von kompetenten und eloquenten ReferentInnen vorgestellte, neue Entwicklungen im Bereich der Ersatzmethoden unter anderem die Toxikologie ohne Tierversuche (Tox21-Konzept), humane Lungenkulturen, Alternativen zum Fetalen Kälberserum, Rekombinante Antikörper, In vitro Systeme zur Testung antifibrotischer Substanzen und mikrophysiologische Systeme in der angewandten Forschung (Organ-on-a-chip Systeme). Den Abschluss der Veranstaltung bildete eine lebendige und informative Podiumsdiskussion mit dem Auditorium und allen ReferentInnen.

Bereits seit mehr als 20 Jahren sind die 3R-Prinzipien mit Art. 22 im Tierschutzgesetz festgeschrieben und falls Alternativen zu Tierversuchen möglich sind müssen diese von den Forschenden auch entsprechend eingesetzt werden – so will es der Gesetzgeber. Obwohl auf internationaler Ebene bereits Fortschritte in Bezug auf die 3R erzielt wurden, zeigt sich in der Schweiz, dass gerade die Ersatzmethoden, die, obwohl sie ein ausgewiesenes wirtschaftliches und wissenschaftliches Potential haben, kostengünstiger und schneller sind, hier bislang zu wenig erforscht, entwickelt und genutzt werden. Das soll sich nun mit Hilfe des 3RCC im Bereich der Forschung und Ausbildung ändern und zukünftig auch dazu führen, dass Tierversuche reduziert werden.

Dr. Chantra Eskes, Direktorin des 3RCC, zeigte an der Tagung die Struktur und die Aufgabenfelder des neuen Zentrums auf, an dem Behörden, Akademien, der Tierschutz und die Industrie beteiligt sind. Das Konzept des Zentrums wurde von swissuniversities entwickelt nachdem der Bund 2016 dazu den Auftrag erteilte. Den Grundstein für diese Entwicklung

legte der 2015 veröffentlichte Postulatsbericht des Bundesrats,¹ der auf eine Interpellation aus dem Jahr 2010 zurückreicht.²

Das jetzt an der Universität Bern untergebrachte 3RCC wird als nichtkommerzielle Forschungseinrichtung von nationaler Bedeutung gefördert³ und erhält darüber hinaus auch Unterstützung durch das Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI), die beteiligten Akademien (mehrheitlich in Form von Inkind-Contributions), Interpharma, das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) sowie vom Tierschutz. Jährlich stehen dem 3RCC damit derzeit knapp 3 Millionen Franken für seine Aktivitäten zur Verfügung - drei mal mehr, als der früheren Stiftung Forschung 3R. Somit hat das 3RCC für die Förderung der 3R-Grundsätze auf den drei Säulen, Ausbildung, Forschung und Kommunikation, auch den finanziellen Raum um zielführend zu wirtschaften. Eine wichtige Aufgabe des Zentrums wird es sein, die Bildung eines nationalen und internationalen 3R-Netzwerks anzustossen und zu unterstützen, um so bei den Forschenden das 3R-Wissen und die 3R-Mentalität zu stärken. Die vom 3RCC zentral koordinierte Netzwerkstruktur ist so angelegt, dass sie sich gezielt und lokal mit den 11 Hochschul-Hubs und unter Einbindung von Industrie, Politik und Tierschutz nachhaltig entwickeln und auswirken kann.

Seitens BLV wurde vom Leiter Tierschutz, Dr. Kaspar Jörger, im Referat aufgezeigt, dass die Erwartungen der Behörde an das 3RCC insbesondere in Bezug auf die drei Schlüsselemente Ausbildung, Kommunikation und 3R-Forschung hoch sind. Eine zentrale Rolle spielt dabei auch aus Behördensicht die 3R-Aus- und Weiterbildung der Forschenden als Kernelement für wirkungsvolle und nachhaltige Verbesserungen für die Versuchstiere und die Senkung der Tierzahlen. Mit der engen Anbindung an die Hochschulen soll gewährleistet werden, dass das Thema 3R bereits zu einem frühen Zeitpunkt in allen naturwissenschaftlichen und medizinischen Studienrichtungen aufgenommen wird und sich so direkt auf die Forschungs- und Projektergebnisse auswirkt. Damit soll erreicht werden, dass in den Schweizer Versuchstierhaltungen, Forschungsinstitutionen und Laboratorien unter Koordination des 3RCC eine nachhaltige 3R-Kultur etabliert werden kann. Zudem soll sich das 3RCC zum Know-How-Zentrum für einen tierschutzkonformen Umgang mit Versuchstieren und zur Plattform für den Wissens- und Erfahrungsaustausch im Bereich der 3R entwickeln. Das 3RCC-Kommunikationskonzept soll eine professionelle Anlaufstelle sein und den Austausch mit allen Stakeholdern ermöglichen (Studierende, Forschende, Öffentlichkeit, Medien, Politik, Behörden, Industrie). Dabei spielt die aktive Kommunikation nach innen und aussen, wie

¹ Postulat *Zukunft Stiftung Forschung 3R und Alternativmethoden für Tierversuche*, eingereicht von der nationalrätlichen Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur, Sprecherin Maya Graf, Geschäftsnr. 12.3660, 17.8.2012.

² Interpellation Maya Graf, *Schweizerischer Nationalfonds und Forschung mit Tierversuchen bzw. Alternativmethoden*, Geschäftsnr. 10.3575, 18.06.2010.

³ Gemäss Artikel 15 des Bundesgesetzes über die Förderung der Forschung und der Innovation (FIGG).

auch grösstmögliche Transparenz über Tierversuche und die Umsetzung der 3R innerhalb der Forschergemeinschaft und der Bevölkerung eine tragende Rolle, auch in Bezug auf negative bzw. "nicht-publizierbare" Ergebnisse.

Was die Vernetzung mit weiteren 3R-Kompetenz-Zentren im Ausland und den Austausch von Wissen, Erfahrungen und Methoden betrifft, konnten an der Tagung gleich mehrere Referenten mit ihren eigenen Erfahrungen beisteuern.

Professorin Monika Schäfer-Korting stellte in ihrem Referat die seit 2014 aktive Berlin-Brandenburgische Forschungsplattform der Freien Universität Berlin, BB3R für Forschung und Graduiertenausbildung vor. Die Plattform bündelt die 3R-Kompetenzen der Region und fördert die systematische Forschung in diesem Bereich, wobei das Graduiertenkolleg weltweit das erste ist, das eine strukturierte Qualifikation von Nachwuchswissenschaftlern, Doktoranden und Juniorprofessoren im Bereich der 3R bietet. Die Forschungsfelder des BB3R reichen von Krankheitsmodellen der Haut, über die Immunologie, Human-on-a-chip Modellen, der Nanotoxikologie, bis über In-Silico-Wirkstoffanalysen und Drug-Design. Nebst den Ersatzmethoden werden aber auch Reduce- und Refine-Methoden am BB3R erforscht und entwickelt. Die Arbeitsgruppe Schäfer-Korting beispielsweise untersucht die Aufnahme und Wirkung von Zytostatika bei Tumormodellen des hellen Hautkrebses und bei Kopf-Hals-Tumoren. Die Übertragbarkeit aus Tierversuchen auf den Menschen ist hier besonders gering und mittels einer integrierten Teststrategie soll das am BB3R verbessert werden. Dazu werden Arzneistoffe zunächst am 3D-Modell (also ohne Tierversuche) auf Eignung und Verträglichkeit getestet und nur die erfolgreichen, sprich wirksamen Stoffe, müssen nachher noch am Tier auf Verträglichkeit geprüft werden. Solche Verfahren reduzieren die Tierzahlen für Tierversuche wesentlich.

Am Beispiel humaner Lungenkulturen präsentierte Professor Hippenstiel an der Tagung die Forschung am neuen Charité 3R-Zentrum der Universitätsmedizin Berlin das 2017 eröffnet wurde. Hier sollen andere Ansätze zum Tierversuch zu besseren Behandlungsmöglichkeiten führen und das Umdenken auf Alternativen fördert werden. Dies u.a. mit der Unterstützung des interdisziplinären Zentrums, dem neuen Charité 3R-Zentrum, das in Kooperation mit anderen Berliner Forschungseinrichtungen, der Industrie und auch der Landespolitik high-tech-Alternativen zu Tierversuchen fördern will. Durch ein Umdenken in der biomedizinischen Forschung will das Zentrum einen international sichtbaren Beitrag leisten und die tierexperimentelle Forschung gemäss der 3R-Prinzipien grundlegend verändern. Ziel ist es, mit innovativ, human-basierten Modellen menschliche Krankheiten besser zu verstehen, zu diagnostizieren und die Übertragbarkeit zu verbessern. Zusammen mit dem BB3R bildet das Charité 3R-Zentrum Berlin 3R, für das insbesondere auch externe Partner zur Zielerreichung unabdingbar sind. Es braucht hierfür die Koordination und Zusammenarbeit zwischen den akademischen Partnern, den Forschungsinstituten, den lokalen KMU und der lokalen Big Pharma. Aktuell wurde an der Charité Berlin ein neues, tierversuchsfreies Institut (*Der simulierte Mensch*) mit einem Budgetrahmen von über 34 Mio. Euro bewilligt.

Anhand des Tox21-Konzeptes konnte an der Tagung gut dargestellt werden, dass Toxikologie auch ohne Tierversuche möglich ist. Weil die Arzneimittelentwicklung mit Tier-

versuchen zunehmend teurer wird und weil viele davon trotz Tierversuchen beim Menschen toxisch waren oder keine Wirkung zeigten, hat die US Academy of Science 2007 ein neues wissenschaftliches Konzept erarbeitet. Dabei hielten die Experten fest, dass es in naher Zukunft möglich sein sollte, alle Routine- und regulatorischen Toxizitätstests an Tieren durch Verfahren mit menschlichen Zellen und Geweben zu ersetzen. Einen wichtigen Beitrag liefern hierzu die Multi-Organ-Chips, in denen mehrere menschliche Miniatur-Organen gezüchtet werden können. Diese werden inzwischen regelmässig bei der Entwicklung neuer Arzneistoffe und zur Risikoabschätzung von Substanzen für die Kosmetika-Herstellung eingesetzt.

Nach eingehender Überprüfung des Tox21-Konzepts wurde in einer Studie⁴ festgehalten, dass durch das Konzept die Qualität der Risikoabschätzung für den Gesundheits- und Umweltschutz eindeutig verbessert wird. Für die weitere tierversuchsfreie Umsetzung haben seit Ende 2017 die grossen Bundesbehörden der USA⁵ umfangreiche Förderprogramme zur Entwicklung und Implementierung sicherer neuer Arzneimittel und Chemikalien aufgelegt. Es bleibt nun zu hoffen, dass Europa und die übrigen Industrienationen dieses Konzept übernehmen, damit der wissenschaftliche Vorsprung tierversuchsfreier Methoden breit umgesetzt und genutzt wird.

Professor Gstraunthaler stellte dem Plenum Alternativen zum Fetalen Kälberserum (FBS) vor. Diese sind nötig, weil das FBS, nebst den abzulehnenden und stark tierschutzrelevanten Gewinnungsmethoden⁶, ein undefiniertes biologisch aktives Substanzgemisch mit zahlreichen Nachteilen darstellt (u.a. bakterielle Verunreinigungen, unerwünschte Mikroorganismen, Viren, Prionen, jahreszeitlich und regional abhängige Qualitätsschwankungen etc.). Aufwendige Chargenprüfungen sind daher dem Einsatz von FBS regelmässig vorgeschaltet. Zudem ist der Serummarkt von weiteren Faktoren im Zusammenhang mit der Rindfleisch-Industrie abhängig und es ist fraglich, ob der weltweite Bedarf für FBS für Forschung und Biotechnologie überhaupt zukünftig gedeckt werden kann. Auch Skandale um gepanshtes FBS verstärken die Bedenken um Reinheit und Qualität der Seren. Trotz der nachteiligen Faktenlage und bereits vieler existierender innovativer Ansätze zur Entwicklung serumfreier Medien ist und bleibt die Zugabe des FBS das Mittel der Wahl in der Zellkultur. Eine Abkehr vom FBS und eine vielversprechende Alternative könnten Thrombozytenlysate darstellen. Die neueste Entwicklung hierzu sind Lysate aus humanen Thrombozytenkonzentraten, aus denen eine Vielzahl unterschiedlicher Kultursysteme als vollwertige FBS-Altern-

⁴ *Using 21st Century Science To Improve Risk Related Science*, US National Academy Sciences 2017.

⁵ US Federal Tox 21 Program der Food and Drug Administration FDA, Environmental Protection Agency EPA und des National Institute of Health NIH.
The US Federal Tox21 Program: A Strategic and Operational Plan for Continued Leadership, Russel S. Thomas et al, ALTEX 35, 163-168, 2018.

⁶ Fetales Kälberserum wird von Feten trächtiger Kühe gewonnen. Schätzungsweise 800'000 Liter FBS werden weltweit jährlich zur Bedarfsdeckung benötigt was ca. 2 Millionen Rinderfeten entspricht.

nativen bereits etabliert werden konnten. Die Lysatherstellung ist vergleichsweise einfach und wenig fehleranfällig. Ausgangsprodukte sind dabei abgelaufene Trombozytenspenden aus Blutbanken. Das Verfahren wäre ein günstiger und erfolgreicher Ansatz für einen vollständigen Serumersatz ohne Tierleid.

Professor Cosson führte in seinem Referat aus, dass bereits seit mehr als 20 Jahren eine Technik besteht, mit der tierversuchsfrei rekombinante Antikörper produziert werden können. Dadurch könnte die Anzahl Tiere für Tierversuche wesentlich gesenkt und gleichzeitig auch die Forschungsarbeit erleichtert werden. Die Methode hat sich allerdings in der biomedizinischen Grundlagenforschung noch nicht durchgesetzt, insbesondere weil sie komplex und kostenintensiv ist. Seit 2014 existiert in Genf ein Hochschulzentrum, das der Grundlagenforschung und den Labors den Zugang zur Technik ermöglicht und rekombinante Antikörper produziert. Bereits stehen hunderte verschiedene rekombinante Antikörper zur Verfügung und sind in einer Datenbank erfasst. Langfristig möchte das Zentrum den Forschern international Zugang zu in-vitro produzierten Antikörpern bieten und hofft, dass die anfänglichen Schwierigkeiten bei der Einführung der neuen vielversprechenden Technologie bald überwunden sind.

Antifibrotische Substanzen spielen rund um die Wundheilung und Narbenbildung eine wichtige Rolle. Sie sind insbesondere für die Wiederherstellung der Haut nach Verletzungen aber auch bei Fibrosen der Leber und Lunge wichtig. Mit in-vitro Systemen zur Testung antifibrotischer Substanzen können Tiermodelle, die oftmals für solche Forschungsfragen nicht geeignet sind, ersetzt werden. Die Wundheilung und Narbenbildung bei Tieren unterscheidet sich zum Teil wesentlich von den Entzündungs- und Heilungsvorgängen beim Menschen. Tierversuche sind zudem aufwendig und komplex. Hier bieten sich deshalb Zellsysteme an, mit denen Antifibrotika in-vitro vorgetestet werden können. Mit Hilfe des sogenannten macromolecular crowding steht seit mehr als 15 Jahren eine künstliche Zellkultur in der Entwicklung, mit der der gesamte Narbenbildungsablauf in einer Kulturschale abgebildet und die biochemischen und enzymatischen Prozesse untersucht werden können. Das von Professor Raghunath weiter entwickelte und vorgestellte System Scar in a Jar wurde inzwischen erfolgreich mit antifibrotischen Substanzen getestet und macht Tierversuche diesbezüglich überflüssig. Scar in a Jar wurde inzwischen für die Testung von Antifibrotika von der Industrie übernommen. Seit 2011 testet GlaxoSmithKline erfolgreich in vitro damit Substanzen für die Behandlung der Lungenfibrose.

Professor Mosig beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Sepsis (Blutvergiftung) und forscht an den typischen pathologischen Veränderungen und dem Verlust der Darmbarrierefunktion, die mit der akuten Sepsis beim Menschen einhergeht. Diverse Gemeinsamkeiten der Maus mit dem Menschen in der Anatomie und Genetik, sowie wirtschaftliche und weitere Faktoren wie geringe Haltungskosten, hohe Reproduktionsraten und ein kurzer Lebenszyklus im Vergleich zu anderen Säugetieren, haben das Mausmodell zu einem bevorzugten Tiermodell in der Entzündungsforschung gemacht. Aber aufgrund bekannter und wesentlicher Unterschiede (z.B. Ernährung, Lebensraum, Körpergrösse) zwischen Maus und Mensch ist es für die Sepsisforschung nicht gut geeignet. Daher wurde

ein mikrophysiologisches Modell des menschlichen Darms und der Leber entwickelt, mit denen die komplexen Abläufe und Interaktionen beider Organe in-vitro detailliert dargestellt werden können. Damit können die pathophysiologischen Grundlagen des Organversagens bei der Sepsis sowie neue Therapieansätze genau untersucht und weiter entwickelt werden. Diese Organmodelle und die dazugehörige Organ-on-a-chip Technologie bilden die Grundlage für einen nachhaltigen Ersatz von Tierversuchen in der Sepsisforschung des Universitätsklinikums Jena aber auch bei überregionalen Forschungsprojekten.

Die nachfolgende Podiumsdiskussion zeigte einmal mehr, welch riesiges wissenschaftliches Potential in Ersatzmethoden und den 3R steckt und dass Dank innovativen Forschungsansätzen gute, erfolgreiche, kostengünstige und schnelle Verfahren bestehen und entwickelt werden, die Tierversuche und Tierzahlen reduzieren und sogar überflüssig machen. Oftmals scheint zudem die Krux nicht in der fehlenden Erforschung oder Entwicklung der Methoden zu liegen – sondern an der fehlenden Vernetzung bzw. Kommunikation innerhalb und ausserhalb der Tierversuchs- und 3R-Community. Die Lücken in der Implementation der 3R müssen zukünftig besser identifiziert und geschlossen sowie weitere 3R-Zentren aufgebaut werden. Behörden und Politikern muss zudem das riesige wirtschaftliche und innovative Potential aufgezeigt werden, damit die wichtige Etablierung der 3R-Forschung und Entwicklung nicht an fehlender Finanzierung scheitert.

Dr. med. vet MLaw Julika Fitzi-Rathgen
SCHWEIZER TIERSCHUTZ STS
Leiterin Fachstelle Tierversuche und Tierärztliche Beratungsstelle