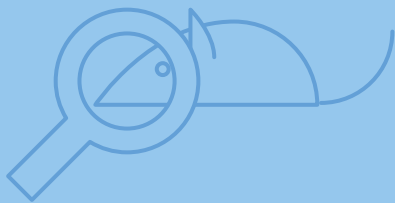
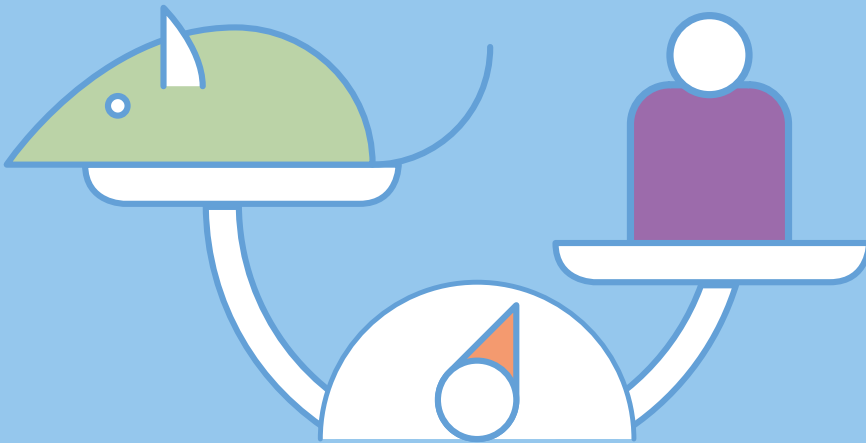


Schutz von Versuchstieren

Genomdatenvergleiche zur Auswahl geeigneter Tiermodelle





Das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) am BfR

Das Zentrum vereint auf nationaler Ebene die verschiedenen Bereiche der Alternativmethodenforschung im Sinne des 3R-Prinzips. Das Zentrum koordiniert bundesweit Aktivitäten mit den Zielen, Tierversuche auf ein unerlässliches Maß zu beschränken und Versuchstieren den bestmöglichen Schutz zu gewähren. Darüber hinaus sollen durch die Arbeit des Zentrums national und international Forschungsaktivitäten angeregt und der wissenschaftliche Dialog gefördert werden. Das Bf3R wurde 2015 im Zuge der Tierwohlinitiative des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft gegründet. Es ist integraler Bestandteil des BfR und gliedert sich in fünf Kompetenzbereiche.

www.bfr.bund.de

> Deutsches Zentrum zum Schutz von Versuchstieren

Impressum

Sonderdruck aus dem BfR-Wissenschaftsmagazin BfR2GO, Ausgabe 1/2017, S. 38–43

Herausgeber: Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Redaktion: BfR Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Fotos: neues handeln: Cover; BfR: S. 7
Illustrationen: Janine Czichy: S. 3, 4, 6; Studio Good: S. 7
Gestaltung: Studio GOOD, Berlin
Druck: Druck- und Verlagshaus Zarbock GmbH & Co. KG, Frankfurt am Main
Auflage: 250 (Deutsch), 250 (Englisch)



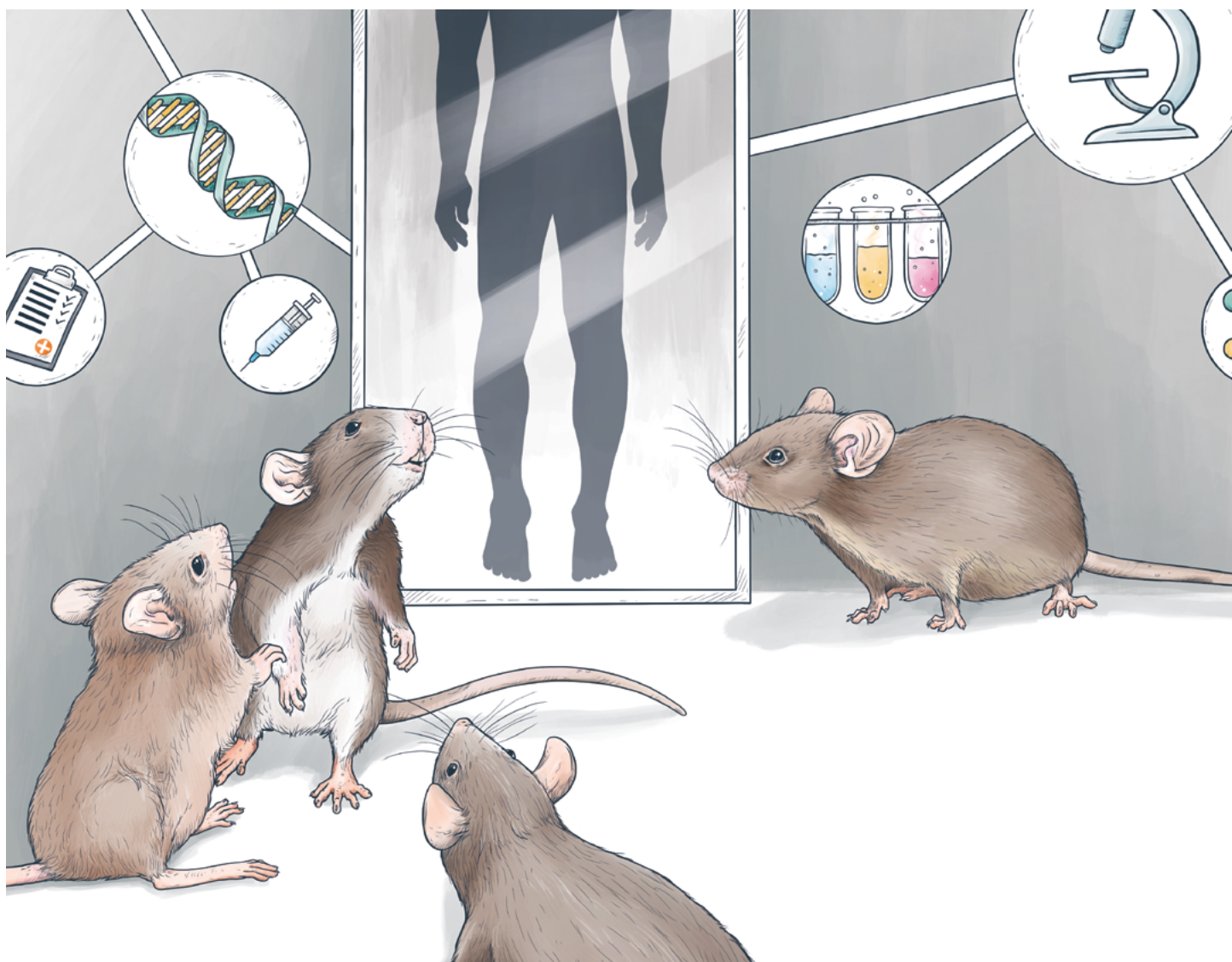
BfR2GO 1/2017

ISSN 2567-3858 (Druck)

ISSN 2567-3866 (Online)

BfR2GO erscheint zweimal jährlich.

Kostenlos abonnieren unter: www.bfr.bund.de



Spiegelbild gesucht.

Neuer Ansatz für Genomdatenvergleiche von Mensch und Tier

Das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) am BfR zeigt einen neuen Ansatz, um mithilfe von Genexpressionsdaten das geeignete Tiermodell für die Grundlagenforschung oder für spezifische klinische Fragestellungen zu identifizieren. Damit können zukünftig unnötige Tierversuche vermieden werden. Hamburger Wissenschaftsbehörden würdigten die Erkenntnisse mit einem Forschungspreis.

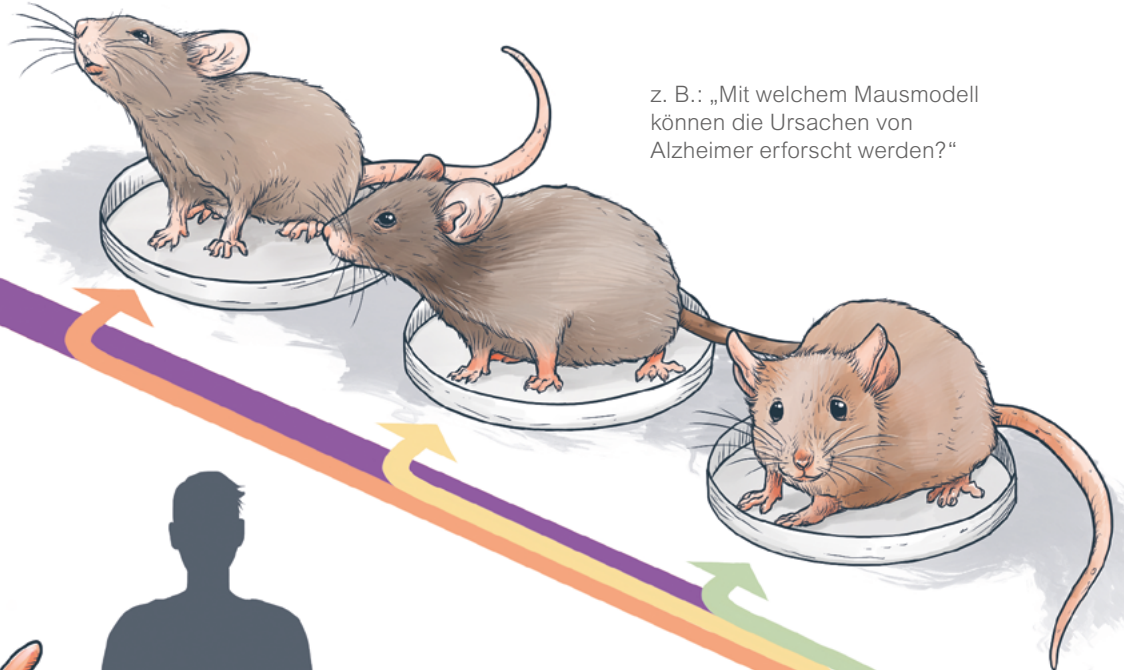
Verläuft ein entzündlicher Prozess bei Mäusen ähnlich wie beim Menschen? Sind Mäuse daher geeignete Versuchstiere für Tests von anti-entzündlichen Substanzen? Um Forschungsergebnisse aus der Grundlagenforschung in den klinischen Alltag zu überführen – Aufgabengebiet der translationalen Forschung –, werden wissenschaftliche Fragestellungen oft in Tierversuchen erprobt. Ob und inwieweit die Ergebnisse auf den Men-

schen übertragbar sind, ist dabei immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen. Geeignete Methoden, mit denen die Wissenschaft Tiermodelle mit optimaler Übertragbarkeit auf den Menschen auswählen kann, würden dem wissenschaftlichen Fortschritt helfen und die Zahl der Tierversuche reduzieren. Es geht dabei um die Frage, welches Tiermodell am besten das menschliche System widerspiegelt.

Geeignete Tiermodelle identifizieren

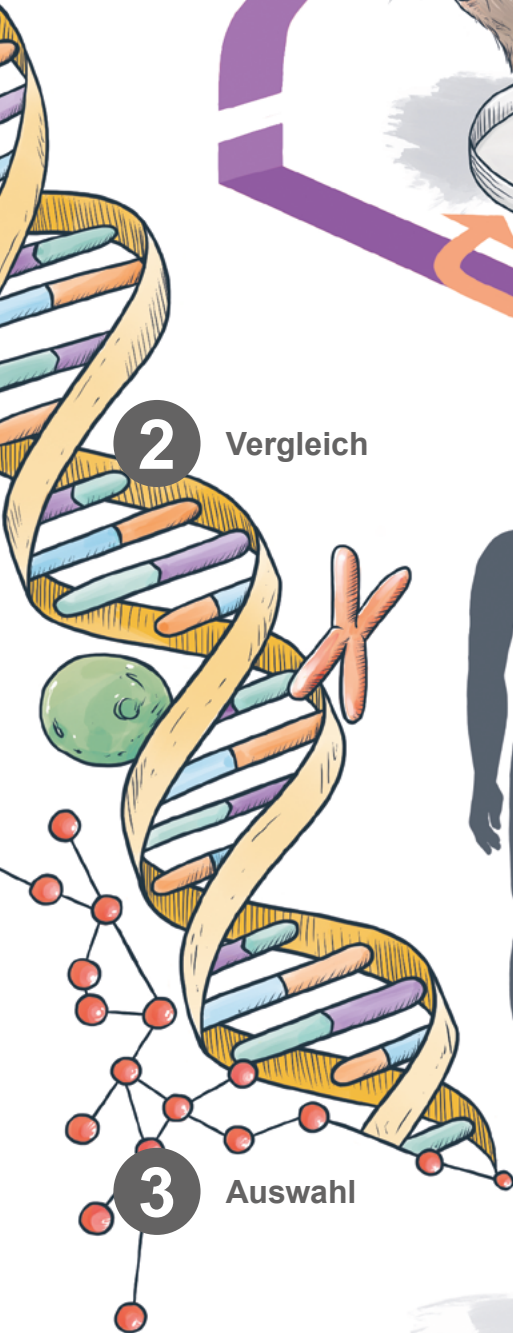
An Tiermodellen werden zahlreiche biologische Prozesse und Krankheiten wie Wundheilung, Diabetes, Tumoren oder entzündliche Erkrankungen erforscht. Durch den Vergleich der Omics-Expressionsdaten von Tiermodell und Mensch können geeignete Modelle für die jeweilige Fragestellung identifiziert werden.

1 Fragestellung



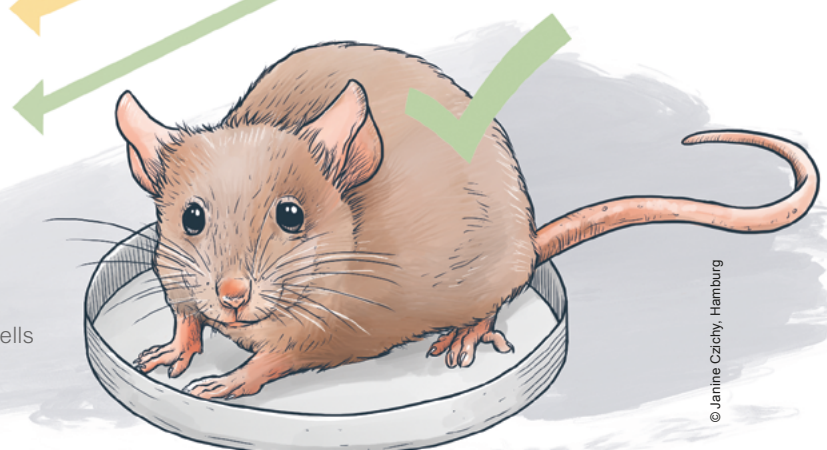
z. B.: „Mit welchem Mausmodell können die Ursachen von Alzheimer erforscht werden?“

2 Vergleich



Vergleich von vorhandenen Omics-Expressionsdaten von Mensch und Tier

3 Auswahl



Auswahl des geeigneten Modells

Vergleichbarkeit von Genomdaten fehleranfällig

Als Grundlage für diese Überlegungen dienen Daten aus modernen bioanalytischen Hochdurchsatzverfahren. Immer häufiger setzt die Wissenschaft auf diese sogenannten Omics-Technologien (siehe Seite 6), die die Gesamtheit aller Gene und ihrer Produkte analysieren – sowohl beim Tier als auch beim Menschen. Mit ihnen lassen sich molekulare Prozesse in lebenden Systemen umfassend darstellen, indem sie beispielsweise die Interaktion hunderter bis tausender Genprodukte zeigen. Die Analyse dieser zunehmend komplexen Omics-Datensätze stellt die Wissenschaft jedoch vor Probleme, da das Vorgehen dazu nicht standardisiert ist. Die Interpretation der Ergebnisse ist bisher meist von der Kompetenz der Durchführenden und von der angewandten Methode abhängig. Im Ergebnis war die Entscheidung zur Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen fehleranfällig und die Suche nach geeigneten Tiermodellen erschwert. Die geringe Standardisierung der Interpretation von Omics-Daten führte in Forschungskreisen bereits zu widersprüchlichen Ergebnissen: so zum Beispiel bei zwei Studien aus den Jahren 2013 und 2015, die sich mit der Vergleichbarkeit von entzündlichen Erkrankungen beim Menschen und gängigen Mausmodellen beschäftigten. Während eine Forschungsgruppe im Jahr 2013 schlussfolgerte, dass entzündliche Prozesse zwischen Mensch und Maus nicht vergleichbar seien, kam eine andere Gruppe zwei Jahre später anhand der gleichen Omics-Daten zum gegenteiligen Schluss: Die Maus reagiere auf der molekularen Ebene sehr ähnlich wie der Mensch und sei daher als Tiermodell sehr nützlich für die Erforschung menschlicher Erkrankungen. Zwar ist es nicht ungewöhnlich, dass Ergebnisse von Studien unterschiedlich eingeschätzt werden – allerdings selten auf Basis der gleichen Daten.

Motivation des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) am BfR war es, diese Widersprüche aufzuklären und einen standardisierten und zielgerichteten Analyseansatz zu entwickeln, der die Suche nach geeigneten Tiermodellen vereinfacht und somit unnötige Tierversuche vermeiden hilft. Es gehört zu den Kernaufgaben des Bf3R, bundesweit alle Aktivitäten zu koordinieren mit den Zielen, Tierversuche auf das unerlässliche Maß zu beschränken und für Versuchstiere den bestmöglichen Schutz zu gewährleisten. Die Aufgaben des Bf3R werden vom BfR wahrgenommen.

Genomdaten von Tier und Mensch gezielt vergleichen

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Bf3R haben die Omics-Daten aus den beiden erwähnten widersprüchlichen Studien mithilfe hochperformanter Computer nochmals systematisch ausgewertet. Dabei wurden zunächst die zu vergleichenden Gene gruppenweise biologischen Prozessen zugeordnet, die wesentlich für ein

Entzündungsgeschehen sind. Diese *Gene Set Enrichment Analysis* (GSEA) genannte Methode greift auf umfangreiche, in öffentlichen Datenbanken hinterlegte Genomdaten gängiger Tiermodelle und von Erkrankten zurück. Mit ihrer Herangehensweise konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler anschließend Veränderungen auf der Ebene pathologischer Signalwege erkennen und Unterschiede zwischen Tiermodell und Mensch identifizieren. Da der Großteil der untersuchten Genprodukte häufig nur geringfügig verändert war, konnten bei der Analyse auf Ebene vollständiger biologischer Signalwege alle Gene einbezogen und Änderungen in der Gesamtheit eines biologischen Signalwegs bewertet werden. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu bisherigen Analyseansätzen, da für die Klärung translationaler Fragestellungen bisher häufig willkürlich und subjektiv Gene von Mensch und Tiermodell für einen direkten Eins-zu-eins-Vergleich ausgewählt wurden.

Die systematische Auswertung des Bf3R zeigte, dass die Ergebnisse beim vorliegenden Genomdatenvergleich bei einigen Mausmodellen gut mit den beim Menschen ermittelten Daten übereinstimmten. Bei anderen Mausmodellen hingegen war es nicht so. So ähnelt das Entzündungsgeschehen bei Mäusen, die mit *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus-aureus*-Injektionsmodell) infiziert sind oder eine Darmperforation (Cecal-ligation-and-puncture-Modell) erfahren, den meisten klinischen Proben. Hingegen verlaufen Erkrankungen, die durch Lipopolysaccharide (LPS) und *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Mensch und Maus verschieden.

Forschungsansatz hilft, Tierversuche zu reduzieren

Die Methode der Datenanalyse mittels GSEA-Ansatz erleichtert es Forschungsgruppen, zukünftig zielgerichtet und standardisiert das optimale Tiermodell auszuwählen, das am besten die menschliche Situation abbildet. Voraussetzung dafür ist die Existenz von Omics-Daten zur klinischen Fragestellung sowie zu den infrage kommenden Tierversuchen. Dies ist bereits für eine Vielzahl von Tiermodellen sowie von humanen Erkrankungen der Fall, neben Entzündungserkrankungen beispielsweise für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen, Atemwegserkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und neurologische Erkrankungen. Aufgrund der vermehrten Verwendung von Omics-Methoden kann davon ausgegangen werden, dass stetig weitere systembiologische Daten ermittelt und veröffentlicht werden. Die vom Bf3R angewandte Methode wird daher weiterhin bei der gezielten Auswahl von Tiermodellen nützlich sein.

Das Verfahren kann in der Grundlagenforschung sowie in der translationalen und angewandten Forschung eingesetzt werden. Diese Bereiche machten 2015 nach Angaben des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft mit insgesamt 73 Prozent den größten Teil der Tierversuche aus. Ein Großteil davon entfällt auf Mäuse,

Wofür Versuchstiere in Deutschland eingesetzt werden

630.255

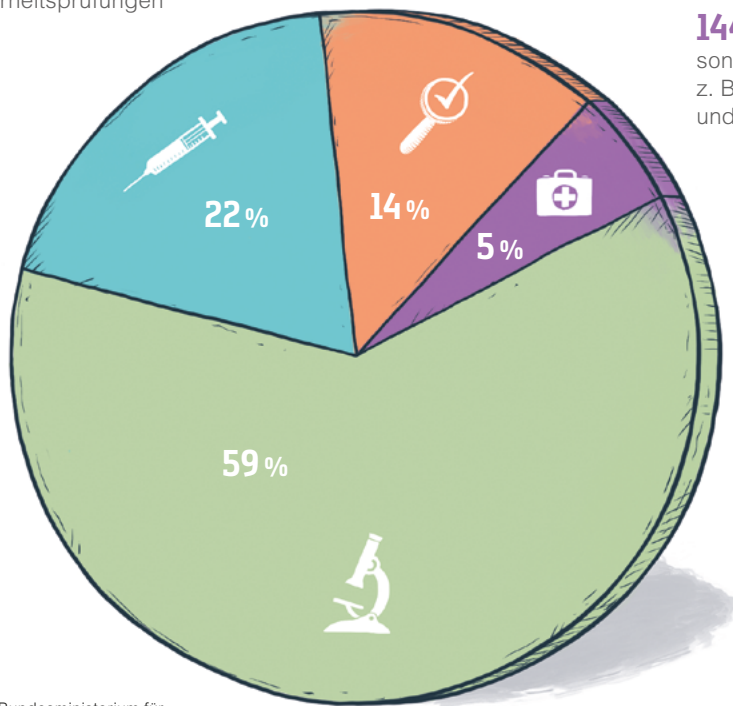
Herstellung und Qualitätskontrolle medizinischer Produkte, toxikologische Sicherheitsprüfungen

381.450

translationale und angewandte Forschung

144.997

sonstige Zwecke, z. B. Zucht, Aus- und Weiterbildung



© Janine Cziethy, Hamburg

Quelle: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Versuchstierzahlen 2015

1.643.259

Grundlagenforschung

Omics

Der Terminus beschreibt Methoden zur Analyse komplexer biologischer Proben auf der Ebene des gesamten Genoms, von Transkripten, Proteinen oder Metaboliten.

Ratten und zunehmend auch auf Fische. Grundsätzlich kann die neue Methode zur Auswahl des geeigneten Versuchstiermodells bzw. zum Ausschluss nicht geeigneter Versuchstiermodelle bei jeglichen Tierversuchen in diesen Bereichen genutzt werden. Analog zu den Versuchstierzahlen liegen derzeit die meisten Omics-Daten für Maus und Ratte vor. So sind beispielsweise allein in der öffentlichen NCBI/GEO-Datenbank (*National Center for Biotechnology Information/Gene Expression Omnibus*) derzeit Daten zu ca. 340.000 Maus-Proben und 75.000 Ratte-Proben gelistet.

Methode identifiziert geeignete Zellkulturmodelle

Dabei ist die Methode des Bf3R nicht auf humane und murine Datensätze beschränkt, sondern kann auf alle weiteren Spezies angewandt werden, für die umfangreiche Datenbanken zu biologischen Signalwegen oder Gengruppen vorliegen. Auch für die Beurteilung von zellbasierten Alternativmethoden kann der neue Forschungsansatz herangezogen werden. Durch einen systembiologischen Abgleich der klinischen Daten mit

Omics-Daten aus beispielsweise neuartigen 3D-Zellkulturen oder organähnlichen Mikrostrukturen wird die Charakterisierung und Verifizierung von zellbasierten Alternativmethoden ermöglicht.

Prämierte Forschungsleistung

Für ihre Forschung erhielten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BfR 2016 den Hamburger Forschungspreis zur Förderung der Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden. Die Auszeichnung wurde zum ersten Mal von den Hamburger Behörden für Gesundheit und Verbraucherschutz sowie für Wissenschaft, Forschung und Gleichstellung mit einem Förderpreis in Höhe von 20.000 Euro ausgeschrieben. Der Preis wird für Arbeiten vergeben, die einen Beitrag leisten, Tierversuche zu ersetzen oder zu minimieren. ■

Mehr erfahren:

Weidner et al. 2016. Defining the optimal animal model for translational research using gene set enrichment analysis. *EMBO Molecular Medicine* 8: 8, 831–838.

Spektrum

Alternativen zu Tierversuchen: Forschung regional bündeln

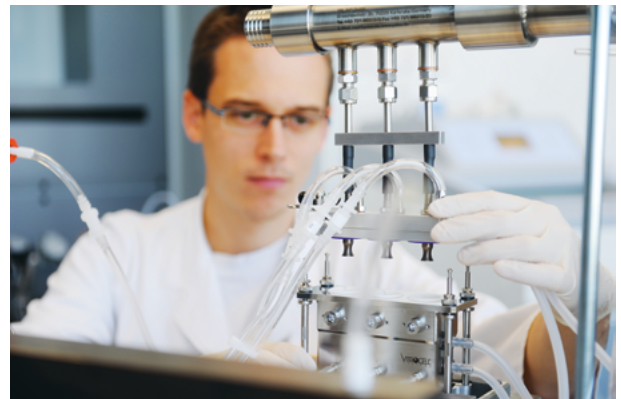
Eine individualisierte Schmerztherapie für Versuchsmäuse und eine Verringerung von Tierexperimenten zum *Test der Inhalationstoxizität von Nanomaterialien* (siehe rechte Spalte) – hierzu sollen die ersten Arbeitsergebnisse des BfR im Berlin-Brandenburgischen Verbundprojekt BB3R zukünftig beitragen. Das Netzwerk aus Universitäten und Bundesinstitutionen forscht, um Tierversuche zu vermeiden (*Replacement*) bzw. zu verringern (*Reduction*) sowie das Leiden von Versuchstieren zu vermindern (*Refinement*). Das BfR ist als einer von sechs Verbundpartnern in den Bereichen der Refinement- und Replacement-Forschung beteiligt. Das Bundesforschungsministerium fördert das mit BB3R abgekürzte Projekt für vier Jahre bis Frühjahr 2018; es ist als Plattform für den wissenschaftlichen Austausch konzipiert und integriert ein Graduiertenkolleg.

Mehr erfahren:

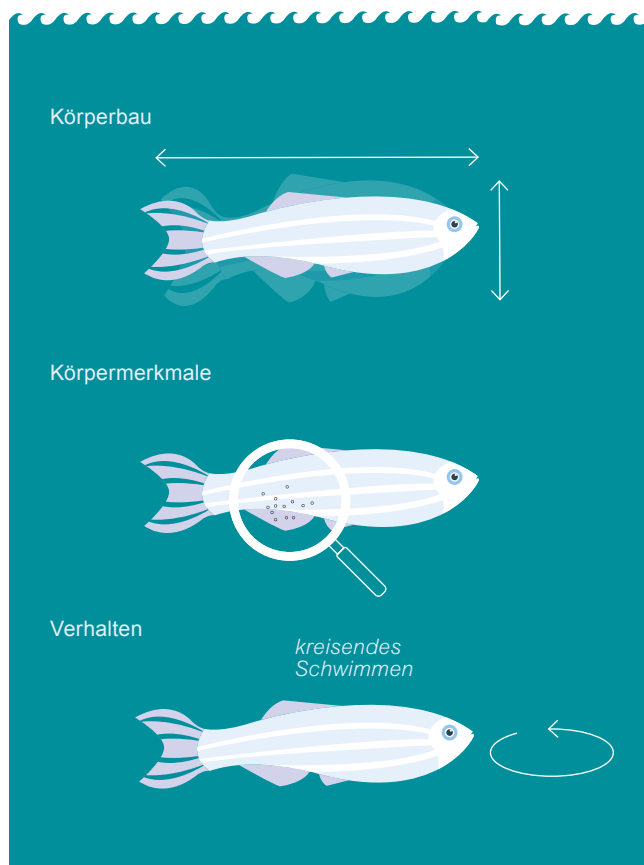
www.bfr.bund.de > Forschung
www.bb3r.de

Test der Inhalationstoxizität von Nanomaterialien

Die Einatmung gilt als wichtigster Aufnahmeweg für Nanomaterialien. Im Rahmen der BB3R-Forschung bildet das BfR diese Art der Exposition mit *In-vitro*-Atemwegsepithelmodellen an ihrer Grenzfläche zur Luft ab. Dieser Ansatz zum Test der Inhalationstoxizität hilft, Anzahl und Umfang von Tierversuchen zu verringern.



Versuchsaufbau: Drei Röhren leiten ein Testaerosol mit luftgetragenen Nanomaterialien auf Epithelzellen.



Belastung von Laborfischen erkennen

Ob Laborfische Schmerzen empfinden oder leiden, lässt sich mithilfe konkreter Kriterien beurteilen. Die Vorarbeiten hierzu koordinierte der „Nationale Ausschuss zum Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren“ am BfR gemeinsam mit externen Sachverständigen und Beauftragten von Genehmigungsbehörden. Die erstmals definierten Kriterien bewerten unter anderem Auffälligkeiten im Körperbau sowie im Verhalten der Tiere. Schmerzen und Leiden können so gezielt behandelt und gelindert werden. Da die Frage der Belastung der Tiere anhand der Kriterien eindeutig geklärt werden kann, dienen sie zudem als Entscheidungshilfe für Behörden, welche die Zucht belasteter genetisch veränderter Tiere genehmigen müssen. Fische, insbesondere Zebrafische, sind nach Mäusen und Ratten die am dritthäufigsten verwendete Versuchstierart. Die Zahl der Versuchsfische hat in den letzten Jahren stetig zugenommen.

Mehr erfahren:

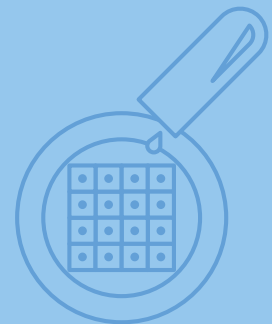
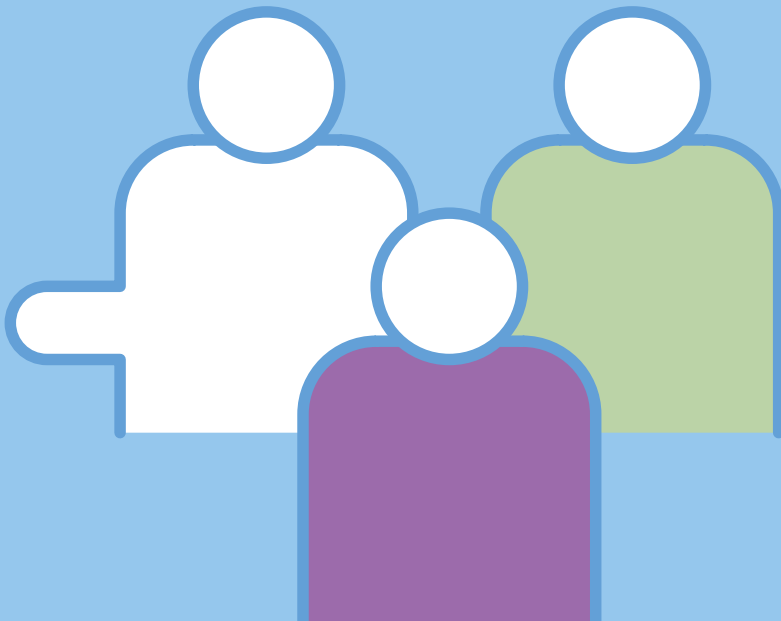
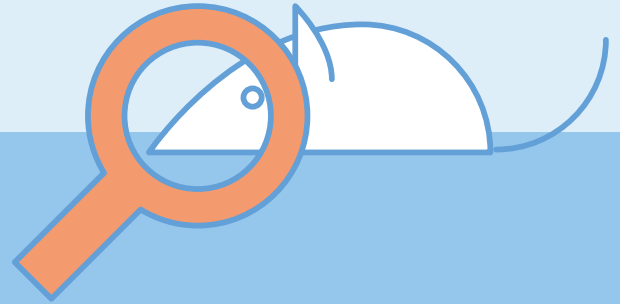
Bert et al. 2016. Considerations for a European animal welfare standard to evaluate adverse phenotypes in teleost fish. *EMBO J.* 35: 11, 1151–1154.
Empfehlung des Nationalen Ausschusses TierSchG Nr. 001/2015



Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Max-Dohrn-Straße 8–10
10589 Berlin

Tel. 030 18412-0
Fax 030 18412-4741
bfr@bfr.bund.de
www.bfr.bund.de



Das Wissenschaftsmagazin
des Bundesinstituts
für Risikobewertung