

Was kann ein Lehrstuhl für Alternativmethoden zu Tierversuchen bewirken?

Marcel Leist

Doerenkamp-Zbinden Lehrstuhl für In-Vitro-Methoden zum Tierversuchersersatz, Universität Konstanz, Germany

Zusammenfassung

Die DZ Stiftung hat in Zusammenarbeit mit der Thurgauer Stiftung für Kunst und Wissenschaft und dem Land Baden-Württemberg die Etablierung eines Stiftungslehrstuhls für Alternativmethoden zum Tierversuch an der Universität Konstanz ermöglicht.

Dies ist ein Novum in der deutschen Hochschullandschaft, und viele fragen sich, was hier geschieht und erreicht werden soll. Im Gründungsvertrag steht: „... die Stiftungsprofessur wird die 3R-Prinzipien des moderaten rationalen Tierschutzes (reduce, replace, refine) in die theoretische und praktische akademische Lehre einbringen und im Profil der Universität Konstanz vertreten“. Weiterhin wird als Ziel definiert, Alternativmethoden zu Tierversuchen im Bereich des Konsumenten- und Gesundheitsschutzes mit Hilfe von disziplinenübergreifender Forschung zu entwickeln und bewerten. Wird damit die 3R Forschung in Deutschland etabliert – oder hoffähig gemacht? Der erste Teil der Frage muss selbstverständlich verneint werden, denn die 3R Forschung wird bereits in vielen Instituten und Universitäten mit Erfolg betrieben. Der zweite Teil der Frage geht auf einen wichtigen Aspekt ein. Wenn einer der angesehensten Biologiefachbereiche des Landes einen Lehrstuhl zu diesem Thema schafft, dann hat dies eine deutliche Signalwirkung: In Konstanz sieht man die 3R Forschung nicht als einen zufälligen spin-off, eine Pflichtübung innerhalb des Versuchstierkurses, eine belächelte Zweitanwendung eines Zellkultursystems, sondern als ein eigenständiges Fach mit Selbstbewusstsein und Bewusstseinsbildung für andere.

Keywords: 3R, neuroprotection, interdisciplinary, domino effect, blood-brain barrier

Summary: What can a chair on alternatives to animal experimentation effectuate?

The DZ foundation has, together with the Thurgau Foundation for Arts and Science (CH) and the state Baden-Württemberg (D), made it possible for the University of Konstanz to establish an endowed chair for In vitro Alternative Methods. Such a step has never been taken before at a German university, and many may ask what the purpose is, and what this should lead to. The foundation document states: "...the endowed chair will introduce the 3R principles of moderate and rational animal protection (reduce, replace, refine) into the academic curriculum and the profile of the University in practical and theoretical form". Furthermore, the goal is defined to develop and judge alternative methods to animal experiments in the domain of consumer- and health protection with the help of interdisciplinary research. Is therefore the purpose to establish 3R research in Germany – or make it socially acceptable? Of course, a "No" is the answer to the first part of the question, as 3R research is already successfully established and practiced at many universities and institutes. The second part of the question touches an interesting point. If one of the most highly-reputed faculties of the state creates a chair to this topic, then there is a clear signaling effect associated with it: in Konstanz 3R research is not seen as a haphazard spin-off, a compulsory exercise during the animal experimentation course, or a recycled use of an old cell culture system, but it is rather seen as an independent subject with high self-esteem and a function in creating a broad awareness.

1 Bewusstseinsbildung

Ein Lehrstuhl besetzt immer die Schnittflächen von akademischer Lehre und Forschung und Gesellschaft. Dies bildet eine optimale Plattform für die Verbreitung der 3R-Idee. Die Einbindung in die akademische Lehre bietet eine Möglichkeit, Studenten früh mit den Konzepten vertraut zu machen, und was wäre für

einen Multiplikator besser als Studenten, die ein Thema verstehen und sich dafür begeistern. Hier wird auch klar, weshalb der Standort Konstanz für die Etablierung des ersten Lehrstuhls mit dieser Forschungsrichtung besonders geeignet war: Die Multiplikatorfunktion setzt sich über die Schweizer Grenze fort. Dies ist von den Gründern so gewünscht – und ein paralleler erfolgreicher Ansatz ist ein

gemeinsames DFG-Graduiertenkolleg mit der Universität und der ETH Zürich zum Thema „cell-based characterisation of disease mechanisms in tissue destruction and repair“.

2 Glaubwürdigkeit

Das Thema Tierversuche ist emotional stark beladen und beinhaltet neben der wissenschaftlichen Ebene viele andere Dimensionen wie die politische, die mo-



raletische und fraglos auch die wirtschaftliche. Was kann hier ein Lehrstuhl der Biologie beitragen oder lösen? Der richtige Schritt in eine neue Richtung lautet: Fokus auf die Lösungen anstatt der Probleme. Das Thema „Alternativen zum Tierversuch“ ist insofern sehr klar, als der Gesetzgeber eindeutig verlangt, dass diese in Betracht gezogen und wo möglich benutzt werden, und der gesellschaftliche Konsensus dafür durch alle Gruppierungen sehr hoch ist. Unter diesem Blickwinkel werden Alternativen zum Tierversuch zu einem praktischen wissenschaftlichen Thema wie die Nanotechnologie oder die Kernfusion: Das Ziel ist klar, aber der Weg dorthin erfordert beständige harte Arbeit und neue Lösungen, durch Kreativität, neue Ansätze, aber auch das Ausnutzen einer langen Erfahrung mit Fehlschlägen. Diese Forschung an einem Universitätslehrstuhl ist unabhängig von der politischen Grundhaltung und wird nicht davon getrieben, ideologisch vorgeformte Standpunkte zu beweisen. Vielmehr geht es um die wissenschaftlich anspruchsvolle Frage, wie können wir ohne Tiere oder mit weniger Tieren zu besseren Daten kommen, die relevant für den Konsumenten- und Gesundheitsschutz sind. Der Anspruch besteht klar darin, nicht nur die entsprechenden Tierversuche gleichwertig zu ersetzen, sondern wenn möglich bessere Daten mit Alternativsystemen zu erhalten. Dazu sind interdisziplinäre Ansätze notwendig, und wichtige neue Impulse können vor allem durch die Einbindung in grössere Forschungsverbände kommen. Zum einen können andere Forschungsgebiete die 3R Forschung befruchten, während umgekehrt ein 3R Lehrstuhl z. B. anderen Gruppen neue experimentelle Systeme zur Verfügung stellen könnte, die zur Lösung deren Probleme beitragen. Neben dem weiteren Multiplikatoreffekt wird hier wertvolles Land gewonnen für die Etablierung der 3R Forschung als Disziplin mit wissenschaftlicher Tiefe und Glaubwürdigkeit.

3 Domino-Effekt

Die Einrichtung eines Lehrstuhls ist ein kleiner Schritt vor dem Hintergrund der grossen wissenschaftlichen Aufgaben im

3R Bereich. Sieht man nur auf den Fachbereich Biologie in Konstanz, so ist dort z.B. ein einzelnes Fach wie Limnologie mit dem vielfachen an Ressourcen ausgestattet und wird an vielen Universitäten vertreten. Sieht man auf den 3R Bereich, so ist z.B. ein einziges Institut wie ECVAM mit einem mehrere dutzendfach höheren Budget ausgestattet. Um vor diesem Hintergrund den Lehrstuhl auch von seinen Ressourcen her konkurrenzfähig zu machen, gehen die Pläne davon aus, die Effektivität durch breite Netzwerkbildung zu vermehren. Ein erster wichtiger Schritt ist die volle Einbindung in die Strukturen eines hochleistungsfähigen biologischen Fachbereichs mit einem breiten Methodenspektrum, das ein einzelner Lehrstuhl nie aufbauen könnte, und mit Forschungsverbünden, in denen neue Ideen ausgetauscht und entwickelt werden. Ein weiteres wichtiges Standbein sind die guten Kontakte mit ECVAM, die z.B. auch durch Austausch von Studenten weiter ausgebaut werden sollten. Eine weitere Stärkung ist auch zu erwarten, falls sich die Pläne zum Aufbau eines Standortes im Thurgau umsetzen lassen. Hier ist beispielsweise ein starker Fokus auf die Entwicklung von Modellen humaner Zellen und Gewebe als Ersatzmethoden vorstellbar. Nicht zuletzt wird der Lehrstuhl auch eine Rolle als lokale und überregionale Informations- und Ansprechplattform für Presse und Politik übernehmen und auch damit einen Multiplikatoreffekt und Dominoeffekt erzielen.

4 Forschungspläne

Unter den obengenannten Bedingungen drängt es sich auf, ein Forschungsgebiet zu wählen, das nicht durch Masse gelöst werden kann, und in dem auf lange Sicht ein hohes Potenzial für Alternativmethoden liegt. Hier wurde das Nervensystem als Zielorgan gewählt. Ein grosser Teil der tiermodellbasierten Forschung beschäftigt sich mit neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimerscher Krankheit, Parkinsonscher Krankheit und verschiedenen Infektionen des Nervensystems. Bisher ist es relativ unklar, wie weit die Tiermodelle die Situation im Menschen widerspiegeln. In diesem Be-

reich stehen derzeit besonders wenig Alternativmethoden zur Verfügung. Oft wird gar kategorisch behauptet, dass hier aufgrund der Komplexität der Tierversuch nie ersetzbar sei. Wie in anderen Systemen lässt sich auch für das Gehirn die Komplexität je nach Fragestellung und Ansatz reduzieren, und dies bietet dann Möglichkeit für den Aufbau alternativer Systeme. Dabei ist derzeit an folgende Ansätze gedacht: Für die Beurteilung der Neurotoxizität, Neuroinfektivität oder für eine ZNS-deprimierende Wirkung ist es erst einmal wichtig, Daten zu bekommen, ob ein Agens überhaupt die sogenannte Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann. Zur Entwicklung von *in vitro* Blut-Hirnschrankenmodellen gibt es bereits intensive Forschungsaktivitäten, und hier soll die Interaktion von Gliazellen und Endothelzellen weiter optimiert und auch die Möglichkeit der Metabolitbildung von Stoffen ins System miteingebaut werden. Kommen Stoffe an Neuronen an, so können sie diese auf verschiedene Weise schädigen. Besonders relevant sind hier drei Bereiche, exzitotoxische Effekte, chronischer Stress und Schädigung des Wachstums, der Funktion oder der Struktur von Neuriten (langen Neuronenfortsätzen). Die Messung exzitotoxischer Effekte ist bisher fast nur in primär isolierten Neuronen möglich, da sich der dafür verantwortliche NMDA Rezeptor in Zelllinien nur schwer exprimieren lässt. Hier sollen bereits begonnene Arbeiten weitergeführt werden, um ein reines *in vitro* System ohne primäre Neuronen aufzubauen. Auch für Modelle zur Schädigung von Neuriten werden bisher grosse Tierzahlen benötigt, um Neuronenkulturen zu gewinnen. Diese Modelle sollen zunächst verfeinert werden, um dann auf alternative Systeme übertragen zu werden, die auf Stammzellen aufbauen, bzw. letztendlich zu menschlichen Neuronenkulturen führen.

Eine Alternative zu den Tiermodellen stellen *in vitro* Systeme dar. Diese werden derzeit oft mit primären Nagerzellen etabliert, aber es gibt bereits Ansätze, permanente Zelllinien menschlichen Ursprungs zu verwenden. Auf längere Sicht könnten solche Modelle in vielen Bereichen den Tierversuch ersetzen oder dessen Umfang reduzieren. Auf dem



Weg dorthin wird es sicher notwendig sein, auch komplexe Systeme wie Hirnschnitte zu verwenden und die Bedingungen *in vitro* so zu optimieren, dass sie mit den beobachteten Reaktionen *in vivo* übereinstimmen. Zu den *in vivo* Bedingungen gehört auch, dass für Tierversuche in diesem Bereich oft transgene Tiere benutzt werden, deren Erzeugung an sich schon ein Tierversuch ist. Zur Modulation krankheitsrelevanter Gene in Neuronen gab es in der Vergangenheit wenig Alternativen zu transgenen/knock-out Tieren. Hier besteht ein grosser Nachholbedarf, und eines der längerfristigen Ziele ist, auch hier Alternativmethoden zu entwickeln, die auf neueren Technologien aufbauen, um Krankheiten *in vitro* zu simulieren und Zellen zu manipulieren.

5 Ausblick

Oft kommt die Frage auf, ob mit den oben angesprochenen Methoden und Plänen ein 1:1 Ersatz von Tierversuchen erreicht werden kann. Die optimistische Antwort ist, dass mehr als das erreicht werden kann. Wie ist das möglich? Tierversuchszahlen sind keine festen Grössen. Über 90% der Tierversuche werden ausserhalb der regulatorischen Toxikologie durchgeführt. Selbst eine kleine Optimierung in diesem Bereich durch bessere Planung, bessere Ausbildung, eine geänderte Einstellung und durch die Kenntnis von Alternativsystemen kann mehr Tiere einsparen als im gesamten Toxikologiesektor gebraucht werden. Ein Beispiel aus der Vergangenheit ist z.B. die Umstellung der Antikörperproduktion von Ascites auf *in vitro* Systeme. Auf solche Erfolge lohnt es sich hinzuarbeiten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Marcel Leist

Doerenkamp-Zbinden-Stiftungslehrstuhl
für *In-Vitro*-Methoden zum

Tierversuchersatz

Universität Konstanz

Postfach

D-78457 Konstanz

Germany

E-Mail: Marcel.Leist@uni-konstanz.de