

## **Tierversuche am CeMM**

### **Über unsere Forschung**

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften erforscht die Grundlagen von Krebs, Immunerkrankungen und Infektionen mit dem Ziel, den Weg zu neuen diagnostischen und therapeutischen Anwendungen für Patienten zu ebnen. Hierzu verknüpfen wir modernste Techniken wie Sequenzierung, Hochdurchsatz-Tests von tausenden Medikamenten in Zellkultur und Bioinformatik. Diese Methoden sind unersetzliche Werkzeuge für uns Forscher, um Veränderungen im Genom zu verstehen und Vorhersagen über die Vorgänge auf der Ebene von einzelnen Molekülen treffen zu können.

### **Die Rolle von Versuchstieren für unsere Forschung**

Erkrankungen wie Krebs oder Immunstörungen werden durch das Zusammenwirken von verschiedenen Organen und Zellen beeinflusst. In der molekularen Medizin versuchen wir genau diese komplexen Wechselwirkungen im Körper zu verstehen und mögliche Ansatzpunkte für neue Behandlungsmethoden zu entwickeln. Da alternative Methoden wie Zellkultur und Computermodelle die Komplexität eines Gesamtorganismus nach wie vor nicht wiederzugeben vermögen, greifen wir hierzu auch nach sorgfältiger ethischer Abwägung auf Versuchstiere zurück. Ein dafür eingerichtetes Tierschutzgremium sowie eine unabhängige Ethik-Kommission überwachen diesen Prozess (siehe weiter unten für Details). In den meisten Fällen verwenden wir als Versuchstiere für die Forschung gezüchtete Labormäuse, die unter standardisierten Bedingungen und täglicher Betreuung von ausgebildeten Tierpflegern und unter tierärztlicher Aufsicht gehalten werden. Bestmögliche Haltungsbedingungen sind unerlässlich für qualitativ hochwertige wissenschaftliche Ergebnisse. Darüber hinaus haben unsere ForscherInnen am CeMM – Biologen, Mediziner, Chemiker, Bioinformatiker, Tierärzte, Tierpfleger, usw.- oft selber Haustiere und größtes Interesse, dass unsere Versuchstiere möglichst geringer Belastung ausgesetzt sind und mit dem nötigen Respekt behandelt werden.

### **Genehmigung von Tierversuchen**

Die Verwendung von Versuchstieren unterliegt strengen gesetzlichen Bestimmungen durch das Tierversuchsgesetz der Republik Österreich, welches 2010 auf EU-Ebene durch eine Richtlinie zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere neu geregelt wurde (2010/63/EU, TVG 2012 ), s.

<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20008142>. Dieses Gesetz legt fest, unter welchen Bedingungen Versuche an Wirbeltieren zulässig sind, wie der zu erwartende wissenschaftliche Nutzen gegenüber der Beeinträchtigung des Tiers abzuwägen ist, wer Tierversuche durchführen darf, welche Methoden zulässig sind, etc. Hierbei spielen die Leitprinzipien der 3 R`s eine zentrale Rolle zum Schutz der Versuchstiere (siehe nächstes Kapitel).

Bevor ein Tierversuch gestartet werden darf, müssen die ForscherInnen einen umfangreichen Tierversuchsantrag einreichen, der oft mehr als 20 Seiten umfasst. Hierzu muss wissenschaftlich detailliert begründet werden, welcher neue Erkenntnisgewinn erwartet wird, wie der Tierversuch im Detail durchgeführt werden soll und wie den Leitprinzipien der 3 R`s entsprochen wird. Dieser Antrag wird von einer unabhängigen Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Wien beurteilt, welche sich aus WissenschaftlerInnen und insbesondere VeterinärmedizinerInnen und BiostatistikerInnen zusammensetzt. In den meisten Fällen schlägt die Kommission Änderungen vor, die den geplanten Tierversuch im Hinblick auf das 3R Prinzip verbessert. Neben der wissenschaftlichen Qualität wird hierbei insbesondere die Möglichkeit von alternativen Methoden, die Reduzierung der Versuchstieranzahl sowie eine reduzierte Belastung diskutiert.

Erst wenn all diesen Änderungswünschen entsprochen wurde und der Tierversuchsantrag den gesetzlichen Vorgaben entspricht, leitet die Ethik-Kommission den Antrag zur Genehmigung an das Österreichische Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Forschung weiter. Dort wird der Tierversuchsantrag ein weiteres Mal von Fachexperten evaluiert. Erst nach Beantwortung aller offenen Fragen und etwaiger geforderter Überarbeitung des Antrages, erhält der Forscher einen Bescheid, dass der Tierversuch begonnen werden darf. Ansonsten wird der Tierversuchsantrag abgelehnt.

### **Die Leitprinzipien der 3 R`s**

Zum Schutz von Versuchstieren wurde in den letzten 50 Jahren das sogenannte Prinzip der 3 R`s entwickelt, um den Anforderungen an einen tierschutzkonformen und unter ethischen Aspekten gerechtfertigtem Einsatz von Versuchstieren zu entsprechen. Diese zentralen Leitprinzipien der 3 R`s verpflichten die ForscherInnen zur

- + Anwendung von Ersatzmethoden, wann immer dies möglich ist (**R**eplacement bzw. Vermeidung)
- + Verringerung der Zahl der verwendeten Tiere auf das unbedingt erforderliche Minimum (**R**eduction bzw. Verminderung)
- + Minimierung der Belastungen und Verbesserung der Haltungsbedingungen der verwendeten Tiere (**R**efinement bzw. Verbesserung)

Diese 3 R`s bilden die Grundlage für alle internationalen und nationalen Regelungen zum Schutz von Versuchstieren. Unsere Forscher am CeMM befolgen diese Regelungen und unterrichten NachwuchswissenschaftlerInnen in den Leitprinzipien der 3 R`s. Darüber hinaus ist das CeMM ein weltweit führendes Institut bei der Entwicklung von alternativen Methoden, die zum Teil schon gänzlich auf Versuchstiere verzichten. Beispielsweise haben CeMM Forscher die Entwicklung von Computer-basierter Netzwerk-Medizin pioniert, mit deren Hilfe große Datenmengen von Zellkulturexperimenten und Patienten verknüpft werden, um die Krankheit besser zu verstehen. Darüber hinaus werden am CeMM neue Techniken entwickelt, welche es in Zukunft ermöglichen sollen, anhand der Blutzellen eines Krebspatienten abzulesen, welches Medikament am erfolgversprechendsten ist für eine personalisierte Therapie.

Für weiterführende Informationen zum Thema Tierversuche in Österreich empfehlen wir eine aktuelle Broschüre der Veterinärmedizinischen Universität Wien (link:

[https://www.vetmeduni.ac.at/fileadmin/v/z/forschung/infobroschuere\\_terversuche\\_06-2016.pdf](https://www.vetmeduni.ac.at/fileadmin/v/z/forschung/infobroschuere_terversuche_06-2016.pdf)) sowie ein Video (link: [https://www.youtube.com/watch?v=fTLCXZ\\_3Bn8](https://www.youtube.com/watch?v=fTLCXZ_3Bn8)).

### **Nutzen von Tierversuchen für die Medizin**

Versuchstiere stellen in der Regel ein Modell für eine humane Krankheit dar. Unseren ForscherInnen ist es dabei bewusst, dass jedes Modell Einschränkungen besitzt. Beispielsweise entspricht die durchschnittliche Lebensdauer einer Labormaus nur 2-3 Prozent des Menschen und Gene können zwischen Maus und Mensch unterschiedlich reguliert sein. Dennoch besitzen Mäuse dieselben Organe, Zelltypen und auch die meisten Gene und spielen gemeinsam mit alternativen Methoden wie Zellkultur und Computermodellen eine wichtige Rolle für das Verständnis humaner Erkrankungen. Dies stellt die Voraussetzung für die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien dar.

### **Konkretes Beispiel: Immuntherapie von Krebs**

In den letzten Jahren hat die moderne Immuntherapie große Erfolge gegen Krebsarten wie das metastatische Melanom, Blasenkrebs oder das nichtkleinzellige Lungenkarzinom erzielt und zu einem Paradigmenwechsel in der Onkologie geführt. Die Wurzeln dieser erfreulichen Entwicklung liegen in der Grundlagen-Immunologie der letzten 20 Jahre begründet, als man in Labormäusen entdeckt hatte, dass T Zellen in chronischen Infektionen oder bei Krebs "überfordert" werden und ihre Aktivität verlieren können (Ref 1). T Zellen stellen eine der wichtigsten Zellpopulationen des Immunsystems dar, da sie infizierte oder entartete Zellen direkt erkennen und bekämpfen können. In weiterer Folge konnte man in Mäusen zeigen, dass diese Überforderung der T Zellen ursächlich von hemmenden Rezeptor-Molekülen wie CTLA-4 und PD-1 beeinflusst wird (Refs 2, 3). In einem nächsten Schritt wurden sogenannte Antikörper entwickelt, die diese inhibitorischen Rezeptoren blockieren und damit den T Zellen ermöglichen, ihre Arbeit wieder auf zu nehmen. Dieses Prinzip wurde zuerst im Mausmodell erfolgreich erprobt (Refs 4, 5) und in weiterer Folge für die Behandlung von Krebspatienten weiterentwickelt. In den letzten Jahren zeigt diese Immuntherapie mit Antikörpern gegen CTLA-4 oder PD-1 ("Immuncheckpoint Inhibitoren") ungeahnte Erfolge gegen eine Reihe von davor tödlichen Krebserkrankungen (Ref 6, 7). Ohne Tierversuche wären diese Errungenschaften der modernen Krebstherapie nicht möglich gewesen. Leider ist jedoch heute schon absehbar, dass diese Therapien nicht bei allen Krebsarten wirksam sind. Es benötigt daher weiterer Grundlagenforschung zur Entwicklung weiterer innovativer Therapiemöglichkeiten.

Wissenschaftliche Literaturstellen:

1) Wherry EJ and Kurachi M. Nat Rev Immunol 2015; 2) Waterhouse P et al. Science 1995; 3) Intlekofer AM and Thompson CB J Leukoc Biol 2013; 4) Leach DR et al. Science 1996; 5) Barber DL et al. Nature 2006; 6) Pardoll DM Nat Rev Canc 2012; 7) Ribas A. N Engl J Med 2015

Weitere Quellen: Babraham Institute, England; Tierversuche-verstehen, Deutschland; Understanding Animal Research, England; Universität Würzburg, Deutschland, Veterinärmedizinische Universität Wien, Österreich.