

# Vermeidung von Tierversuchen

Datenbankauszug aus der Umweltforschungsdatenbank UFORDAT





# **Vermeidung von Tierversuchen**

Datenbankauszug aus der Umweltforschungsdatenbank  
UFORDAT

von

**Dirk Groh, Larissa Pipke, Franziska Galander, Sarah Schneider**  
Umweltbundesamt, Dessau

**UMWELTBUNDESAMT**

Diese Publikation ist ausschließlich als Download unter  
<http://www.uba.de/uba-info-medien/4204.html>  
verfügbar.

Stand: Oktober 2011

Herausgeber: Umweltbundesamt  
Wörlitzer Platz 1  
06844 Dessau-Roßlau  
Tel.: 0340/2103-0  
Telefax: 0340/2103 2285  
E-Mail: [info@umweltbundesamt.de](mailto:info@umweltbundesamt.de)  
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>  
<http://fuer-mensch-und-umwelt.de/>

Redaktion: Fachgebiet I 1.5 Sachgebiet Umweltinformationssysteme und -dienste  
Dirk Groh, Larissa Pipke, Franziska Galander, Sarah Schneider

Dessau-Roßlau, November 2011

## Inhaltsverzeichnis

Die Umweltforschungsdatenbank UFORDAT.....	4
Umweltforschung im Überblick.....	4
Zielgruppen und Zielsetzung .....	4
Datenquellen .....	5
UFORDAT im Internet .....	5
Forschungsprojekte melden .....	5
Forschungsprojekte.....	6
Jahr 2011.....	6
Jahr 2010.....	18
Jahr 2009.....	39
Jahr 2008.....	76
Jahr 2007.....	98
Jahr 2006.....	127
Jahr 2005.....	135
Jahr 2004.....	138
Jahr 2003.....	159
Jahr 2002.....	166
Jahr 2001.....	177
Jahr 2000 und früher.....	178
Laufzeit unbekannt.....	232
Institutionenregister .....	247

## Die Umweltforschungsdatenbank UFORDAT

### Umweltforschung im Überblick

Seit 1974 erstellt das Umweltbundesamt die Umweltforschungsdatenbank. Sie enthält Beschreibungen umweltrelevanter Forschungs- und Entwicklungsprojekte aus dem deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz).

Die Datenbank dokumentiert sowohl öffentlich geförderte Forschungsprojekte (Bund, Länder, Kommunen und EU) als auch privat finanzierte Forschung von Firmen, Stiftungen, Vereinen, Verbänden usw.

Es sind alle Umweltthemen in UFORDAT vertreten, von A wie Abfall bis Z wie Zugvogel. Inzwischen geben über 100 000 Projektbeschreibungen von mehr als 10 000 forschenden Institutionen einen umfassenden Überblick auf das Forschungsgeschehen im Umweltbereich.

Die Projektbeschreibungen umfassen u. a. Projekttitle, Kurzbeschreibung, Laufzeit, Institutionen, Projektleiter, Literatur, Internetlinks.

UFORDAT bietet vielfältige Suchmöglichkeiten. Insbesondere Schlagworte aus dem Umweltthesaurus (<http://www.umweltbundesamt.de/service/dokufabib/thes.htm>) und Umweltklassen ermöglichen effiziente Recherchen zu allen Umweltthemen

### Zielgruppen und Zielsetzung

Zielgruppen	Zielsetzungen
Einrichtungen, die Forschung finanzieren	Vermeidung von Doppelforschung durch Überblick über das bisherige Forschungsgeschehen
Umweltverwaltungen	Unterstützung bei der Koordinierung von Forschung und Entwicklung, Formulieren des weiteren Forschungsbedarfs durch Überblick über das bisherige Forschungsgeschehen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler</li> <li>• Private Unternehmen</li> <li>• Interessierte Öffentlichkeit (Nichtregierungsorganisationen (NGOs), Umweltgruppen, Einzelpersonen)</li> </ul>	Deckung des Informationsbedarfs, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wer forscht was zu meinem Thema?</li> <li>• Wurden bzw. werden zu bestimmten Fragestellungen schon Forschungsprojekte durchgeführt?</li> <li>• Welche Ansprechpartner gibt es?</li> </ul>

## Datenquellen

Die Projektbeschreibungen stammen aus

- eigenen Datenerhebungen bei forschenden Institutionen
- Datenlieferungen / Datentausch mit Einrichtungen der Forschungsförderung
- Internetrecherchen, Newslettern, Pressemitteilungen

## UFORDAT im Internet

- a) UFORDAT steht kostenfrei im Internet unter <http://doku.uba.de> zur Verfügung
- b) Unter <http://umweltbundesamt.de/ufordat> finden Sie weitere thematische Auszüge, Formulare zum Melden von Projekten und Kontaktdaten.

## Forschungsprojekte melden

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler können ihre Projekte über das Internet melden:  
<http://www.umweltbundesamt.de/service/dokufabib/projekte.htm>

## Forschungsprojekte

Die Projekte sind nach Laufzeitbeginn absteigend sortiert.

### Jahr 2011

<b>DS-Nummer</b>	01032842
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines In-vitro-Modells der Keratoconjunctivitis sicca als Tierversuchersatz für pharmakologische Screenings</b>
<b>Institution</b>	Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie e.V. (ACTO)
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Schrage, Norbert
<b>Laufzeit</b>	01.07.2011 - 31.12.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	<p>Die Erforschung der auslösenden Faktoren der Keratoconjunctivitis sicca ('trockenes Auge') sowie die Untersuchung von Möglichkeiten zu deren Therapie ist ein Feld intensiver medizinischer und pharmakologischer Forschung. Die Modellierung und Bewertung des 'trockenen Auges' basiert derzeit auf In-vivo-Tiermodellen. Den ethischen Bedenken gegenüber Tierversuchen steht momentan der vollständige Mangel an geeigneten Alternativen für mechanistische und therapeutische Untersuchungen der Keratoconjunctivitis sicca entgegen. Die wichtigsten Kriterien für ein solches Modell sind ein Untersuchungszeitraum von mehreren Tagen und die Analysierbarkeit des Therapieverlaufes. In diesem Forschungsprojekt soll ein von uns bereits realisiertes Schädigungsmodell des trockenen Auges um den entscheidenden Faktor der Heilung ergänzt werden. In Vorarbeiten konnte ein Schädigungsmodell des trockenen Auges basierend auf enukleierten Kaninchenbulbi entwickelt werden. Unter kontrollierten Bedingungen konnte die für das Krankheitsbild typische Belastung der Zellmembranen durch osmotischen Stress realistisch simuliert werden. Dies gelingt durch gezielte Verdunstung des Tränenfilms in Kombination mit einem definierten Benetzungsintervall zur Simulation des Lidschlages. Dabei kommt die optische Kohärenztomographie als Werkzeug zur zeitaufgelösten quantitativen Erfassung der Hornhautschichtdicken zum Einsatz. Dadurch ist eine vollständige Kontrolle der zur Schädigung führenden Prozesse erreichbar. Im Rahmen dieses Projekts soll das Schädigungsmodell erstmals auf eine In-vitro-Plattform basierend auf einer vitalen Organkultur übertragen werden. Wir erwarten, dass damit unterschiedliche Schweregrade der Keratoconjunctivitis sicca reproduzierbar modelliert und deren Heilung unter therapeutischen Bedingungen analysiert werden können. Nach erfolgreicher Etablierung des Modellsystems soll innerhalb des Forschungsvorhabens die Anwendbarkeit des Verfahrens durch einen Vergleich handelsüblicher Tränenersatzstoffe exemplarisch demonstriert werden. Bei erfolgreicher Umsetzung des Vorhabens können signifikante Einsparungen tierexperimenteller Untersuchungen erreicht werden. Darüber hinaus ist eine längerfristige Ausweitung des Modells auch auf andere Hornhauterkrankungen wie Keratitis, Endotheldystrophie und Keratokonus möglich. Dadurch soll der Wissenschaft als Fernziel ein universelles, tierversuchsfreies Werkzeug für die Entwicklung und Bewertung von Therapieverfahren von Hornhauterkrankungen zur Verfügung gestellt werden.</p>
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Anthropogener Faktor; Biotischer Faktor; Geogener Faktor; Ökologischer Faktor; Sozioökonomischer Faktor; Wirtschaftliche Aspekte; Produktionsfaktor; Zeitverlauf; Risikofaktor; Kostenrechnung; Klimafaktor; Belastungsfaktor; Abflussregime; iLUC-Faktor; Auge; Therapie; Modellierung; Ästhetische Bewertung; Betriebswirtschaftliche Bewertung; Mehrdimensionale Bewertung; Monetäre Bewertung; Ökologische Bewertung; Ökotoxikologische Bewertung; Toxikologische Bewertung; Umweltökonomische Bewertung; Gesundheitliche Bewertung; Wirtschaftliche Bewertung; Sone-Bewertung; Probabilistische Methode; Naturraumtypisierung; Emissionsanalyse; Schutzgebiet; Biotopbewertung; Ressource; Lärmbewertung; Umweltrisikobewertung; Flurbereinigung; Standortbewertung; Produktbewertung; Gewässergüte; Kostenanalyse; Stoffbewertung; Geräuschanalyse; Erosion; Technikfolgenabschätzung; In-Vivo; Tierversuch; Biochemische Untersuchung; Empirische Untersuchung; Wirtschaftlichkeitsuntersuchung; Blutuntersuchung; Mensch; Tier; Abwasseruntersuchung; Biologische Untersuchung; Belastungsanalyse; Soziologische Untersuchung; Chemische Analyse; Visuelles Verfahren; Bioelektrisches Verfahren; Meteorologische Analyse; Altlast; Human-Biomonitoring; Grundwasserbeschaffenheit; Chromosomenuntersuchung; Bodenuntersuchung; Trinkwasseruntersuchung; Kosten-Nutzen-Analyse; Abfalluntersuchung
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen



**Projektpartner** RWTH Aachen University, Institut für Halbleitertechnik

**DS-Nummer** 01033376

**Verbundthema** Go3R

**Originalthema** **Entwicklung und Etablierung einer semantischen Suchmaschine für Alternativmethoden zu Tierversuchen - Teilprojekt 4**

**Institution** Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe (BGR), Arbeitsbereich Lagerstätten und Herkunftsnachweis Mineralischer Rohstoffe, Fachbereich B 1.2, Abteilung B 1

**Projektleiter** Dr. Grune, Barbara (030/84122271)

**Laufzeit** 01.06.2011 - 31.05.2012

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Die Tierschutzgesetzgebung fordert die Ausschöpfung der Informationsmöglichkeiten über Alternativmethoden zu Tierversuchen. Die semantische Suchmaschine Go3R bietet Wissenschaftlern und Regulatoren Informationen für Alternativmethoden thematisch bewertet und geordnet an. Sie spiegelt in einem intelligenten Inhaltsverzeichnis transparent die Komplexität der jeweiligen Fragestellung wieder. Das können herkömmliche Suchmaschinen nicht leisten. Basierend auf der Analyse von praktischen Rechercheergebnisse aus dem Bereich der Toxikologie wird die semantische Suchmaschine Go3R weiterentwickelt. Ihre Wissensbasis (Ontologie) wird anhand von konkreten Anwendungsfällen erweitert und verfeinert. Das BfR analysiert im dritten Projektjahr die Anwenderprotokolle. Dazu werden folgende Kriterien herangezogen: Gehalt an Information zum Ersatz, Reduktion und/oder Leidensminderung (3R-Konzept) des Tierversuchs für eine konkrete toxikologische Fragestellung; welche Begriffe der Ontologie sind Indikatoren für Alternativmethoden; was sind 3R-relevante Sachverhalte im Text; welche Informationsquellen im World Wide Web enthalten 3R-relevante Informationen; welche Suchfunktionen und Services benötigen die Wissenschaftler und Regulatoren für ihre Arbeit. Die Weiterentwicklung der semantischen Suchmaschine Go3R für Alternativmethoden für schwerpunktmäßig toxikologische Fragestellungen gibt Wissenschaftlern und Behörden ein Werkzeug an die Hand, das sie in die Lage versetzt, die ständig anwachsende Menge an wissenschaftlicher Information in diesem Bereich intelligent, schnell und umfassend für Alternativmethoden zu erschließen und Tierversuche mit sehr modernen Methoden der Informationswissenschaften zu ersetzen oder zu reduzieren. Das setzt Impulse für den Anspruch der wissenschaftlichen Community, im Rahmen des Vollzugs des Tierschutzgesetzes die wissenschaftlichen Informationsmöglichkeiten auszuschöpfen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

In 2006, over 2.5 Million vertebrate animals were used in animal experiments in Germany. These numbers will further increase within the next years. Alone the new EU Chemicals Regulation REACH is expected to lead to an EU-wide increase in the numbers of animals used for testing of chemicals from 200,000 up to 600,000 animals per year (1), which would result in a financial burden of up to 5.4 Billion Euro (2). In addition EU Directive 86/609/EEC for the protection of laboratory animals obliges scientists to consider whether any planned animal experiment can be substituted by other scientifically satisfactory methods not entailing the use of animals or entailing less animals or less animal suffering, before performing the experiment. Likewise, it must be ensured that the information sought for is not available yet. To meet these regulatory obligations, scientists must consult the relevant scientific literature prior to any experimental study using laboratory animals. Therefore the replacement of animal experiments and the reduction of the numbers of laboratory animals used is a mandatory obligation, both morally and economically, and also legally (3, 4). Thus, the core of any scientific strategy or political incentive to reduce and replace animal experiments lies in the availability of relevant information regarding alternative methods. Thus the following problems arise: P1. The information is spread over the web sites, patent databases, literature databases and intranets P2. The information is distributed throughout over 50 million potentially relevant documents. Their number is growing exponentially. Facts spread over several documents are hard to consider. P3. The amount of available information and the diversity of the research field complicate the search for information on alternative methods. P4. Classical search technologies fail, since they are unable to reveal alternatives that the user has not explicitly searched for. The procedure of application for the authorisation of an animal experiment is complex and not transparent. P5. Scientist in a specific research area are often not aware of the impact of their work on the development of alternative methods in other areas. It is the goal of the Go3R project to develop and establish a semantic search engine for alternative methods, which enables all those involved in the planning, authorisation and performance of animal experiments to determine the indispensability of a given animal experiment in a fast, comprehensive and transparent manner. Go3R has also the goal to discover trends, as well as interconnecting research areas

with significance to the 3Rs principle. This leads to the following detailed goals:

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Toxikologie; Gewebe; Behörde; Werkzeug; Tierschutzgesetz; Globale Aspekte; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315489D
<b>Gesamtsumme</b>	64032 EUR
<b>Literatur</b>	<p>Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. In: Official Journal L 358; 01.-28.12.1986 (1986)(1986) [Buch]</p> <p>Parliamentarian Petition of MP Beate Fauser and others and statement thereupon by the Minister for the Environment regarding the REACH Regulation. Parliament of the Federal State of Baden-Wuerttemberg. In: Antrag der Abgeordneten Beate Fauser u.a. FDP/DVP und Stellungnahme des Umweltministeriums zur REACH Chemikalienverordnung; Landtag von Baden-Wuerttemberg; Drucksache 14 / 1166 14; Wahlperiode, 19.04.2007 (2007)(2007) [Buch]</p> <p>Hoefler, Thomas;Gerner, Ingrid;Gundert-Remy, Ursula;; Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation(2004) Zeitschrift: Archives of Toxicology [Zeitschrift]</p> <p>German Animal Welfare Act. In: Tierschutzgesetz publ. 18.05.2006; BGBl. 1 S. 1206; ber. S. 1313 (2006)(2006) [Buch]</p>

<b>DS-Nummer</b>	01033380
<b>Originalthema</b>	<b>Verbesserung des Network Formations Assay (NFA) zur Reduktion von Tierversuchen im Rahmen der Neurotoxizitätsprüfung von Chemikalien - Teilprojekt 2</b>
<b>Institution</b>	Technische Universität Dortmund, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
<b>Projektleiter</b>	Dr. van Thriel, Christoph (0231/1084407)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2011 - 30.05.2014
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	<p>Mit dem Forschungsvorhaben soll das 'Network Formation Assay' (NFA), eine neue, mikrochipbasierte in vitro Analyseplattform für die Untersuchung neurotoxischer Risiken durch Fremdstoffe, technologisch optimiert und systematisch vorvalidiert werden. Dabei wird angestrebt, den existierenden Ansatz in ein High-Throughput-Verfahren zu überführen. So sollen die technischen und wissenschaftlichen Voraussetzungen geschaffen werden, um den NFA als Ersatzmethode für Tierversuche bei den entsprechenden Stellen (ECVAM, ZEBET) validieren zu können. Die Arbeitsplanung orientiert sich an vier Meilensteinen: Meilenstein 1: Etablierung von Mikrochips für primäre Mausneurone; Meilenstein 2: Etablierung von Mikrochips für stammzellabgeleitete Neurone; Meilenstein 3: Herstellung von haltbaren Mikrochips; Meilenstein 4: Demonstration des prädiktiven Werts des NFA mit bekannten Neurotoxinen. Dazu wird die notwendige Mikrodrucktechnik zur Herstellung der beschichteten Mikrochips kontinuierlich verbessert, das Chip-Layout und die Oberflächenbeschichtung der Mikrochips den Anforderungen der unterschiedlichen Zellsysteme angepasst, unterschiedliche Konservierungstechniken (z.B. Kryotechnik) erprobt und in einer Serie von zellphysiologischen Experimenten wird der prädiktive Wert des optimierten NFA geprüft. In diesen Experimenten wird die Generalisierbarkeit der Ergebnisse durch die parallele Nutzung unterschiedlicher Zellsysteme sichergestellt.</p>
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	<p>In response to REACH but also against the background of a paradigm shift in toxicology (Tox-21c) there is an urgent need for new, faster and more accurate in vitro tests for the toxicological risk assessment of xenobiotics. The 'network formation assay' (NFA) is a new, microchip based platform for the assessment of neurotoxicity 'in vitro' that can reduce animal tests for this type of organ-specific toxicity. Within the joint research project the technology of this test platform will be optimized and pre-validated. Thereby, the existing 'small-scale' approach should be upscaled to a 'high-throughput technology'. In doing so, the technical and scientific foundations will be laid to validate the NFA as an alternative test method at the</p>

respective authorities (ECVAM, ZEBET). The work plan is divided into four milestones, namely the development of suitable microchips for (1) primary mouse neurons and (2) murine stem cell-derived neurons, (3) the fabrication of stable microchips, and (4) the demonstration of the predictive value of the optimized NFA by testing well-known neurotoxins. By continuous optimization of the micro printing technology appropriate surface coating methodologies for different cell types will be developed, the layout of the microchips will be adapted to the needs of the different cellular systems and different techniques (e.g. cryotechnology) to produce stable and shippable microchips. Using preselected neurotoxins with different modes of action a series of experiments will be conducted to demonstrate the predictive value of the NFA. By means of these final experiments in different cell systems the general applicability of the results will be challenged. Aside from the major goal to establish the NFA as an alternative test system in a modular in vitro test battery for reducing replacing animal testing in toxicology, the experiments are thought to be published in high-ranking journals. Thereby, researchers from neurobiology, especially from cognitive and molecular neuroscience might be attracted to the NFA and to study fundamental processes of memory and learning with the NFA platform.

<b>Schlagworte</b>	Netz; In-Vitro; Neurotoxizität; Fremdstoff; Vermeidung von Tierversuchen; Planung; Nervengift; Kontinuierliches Verfahren; Späne; Beschichtung; Oberflächenbehandlung; Tierversuch; Chemikalien;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315545B
<b>Gesamtsumme</b>	395499 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01033379
<b>Originalthema</b>	<b>Verbesserung des Network Formations Assay (NFA) zur Reduktion von Tierversuchen im Rahmen der Neurotoxizitätsprüfung von Chemikalien - Teilprojekt 1</b>
<b>Institution</b>	Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS - e.V.
<b>Projektleiter</b>	Dr. Janasek, Dirk (0231/13924202)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2011 - 30.05.2014
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	1. Vorhabensziel: Mit dem Forschungsvorhaben soll das 'Network Formation Assay' (NFA), eine neue mikrochipbasierte in vitro Analyseplattform für die Untersuchung neurotoxischer Risiken durch Fremdstoffe, technologisch optimiert und systematisch vorvalidiert werden. Dabei wird angestrebt, den existierenden Ansatz in ein High-Throughput-Verfahren zu überführen. So sollen die technischen und wissenschaftlichen Voraussetzungen geschaffen, um den NFA als Ersatzmethode für Tierversuche bei den entsprechenden Stellen (ECVAM, ZEBET) validieren zu können. 2. Arbeitsplanung: Die Arbeitsplanung orientiert sich an vier Meilensteinen: Meilenstein 1: Etablierung von Mikrochips für primäre Mausneurone; Meilenstein 2: Etablierung von Mikrochips für stammzellabgeleitete Neurone; Meilenstein 3: Herstellung von haltbaren Mikrochips; Meilenstein 4: Demonstration des prädiktiven Werts des NFA mit bekannten Neurotoxinen. Dazu wird die notwendige Mikrodrucktechnik zur Herstellung der beschichteten Mikrochips kontinuierlich verbessert, das Chip-Layout und die Oberflächenbeschichtung der Mikrochips den Anforderungen der unterschiedlichen Zellsysteme angepasst, unterschiedliche Konservierungstechniken (z.B. Kryotechnik) erprobt und in einer Serie von zellphysiologischen Experimenten wird der prädiktive Wert des optimierten NFA geprüft. In diesen Experimenten wird die Generalisierbarkeit der Ergebnisse durch die parallele Nutzung unterschiedlicher Zellsysteme sichergestellt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In response to REACH but also against the background of a paradigm shift in toxicology (Tox-21c) there is an urgent need for new, faster and more accurate in vitro tests for the toxicological risk assessment of xenobiotics. The 'network formation assay' (NFA) is a new, microchip based platform for the assessment of neurotoxicity 'in vitro' that can reduce animal tests for this type of organ-specific toxicity. Within the joint research project the technology of this test platform will be optimized and pre-validated. Thereby, the existing 'small-scale' approach should be upscaled to a 'high-throughput technology'. In doing so, the technical and scientific foundations will be laid to validate the NFA as an alternative test method at the respective authorities (ECVAM, ZEBET). The work plan is divided into four milestones, namely the development of suitable microchips for (1) primary mouse neurons and (2) murine stem cell-derived neurons, (3) the fabrication of stable microchips, and (4) the demonstration of the predictive value of the optimized NFA by testing well-known neurotoxins. By continuous optimization of the micro printing technology appropriate surface coating methodologies for different cell types will be developed, the layout

of the microchips will be adapted to the needs of the different cellular systems and different techniques (e.g. cryotechnology) to produce stable and shippable microchips. Using preselected neurotoxins with different modes of action a series of experiments will be conducted to demonstrate the predictive value of the NFA. By means of these final experiments in different cell systems the general applicability of the results will be challenged. Aside from the major goal to establish the NFA as an alternative test system in a modular in vitro test battery for reducing replacing animal testing in toxicology, the experiments are thought to be published in high-ranking journals. Thereby, researchers from neurobiology, especially from cognitive and molecular neuroscience might be attracted to the NFA and to study fundamental processes of memory and learning with the NFA platform.

<b>Schlagworte</b>	Netz; In-Vitro; Neurotoxizität; Fremdstoff; Vermeidung von Tierversuchen; Planung; Nervengift; Kontinuierliches Verfahren; Späne; Beschichtung; Oberflächenbehandlung; Tierversuch; Chemikalien;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315545A
<b>Gesamtsumme</b>	363881 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01032844
<b>Originalthema</b>	<b>Humane Thrombozytenextrakte als Serum-Ersatz in der Kultivierung von Stammzellen in In-vitro-Toxizitätstests</b>
<b>Institution</b>	Medizinische Universität Innsbruck, Sektion für Physiologie, Renal Biochemistry - Molecular Physiology of the Kidney
<b>Projektleiter</b>	Univ.-Prof. Dr. Gstraunthaler, Gerhard
<b>Laufzeit</b>	01.05.2011 - 30.04.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	<p>Die Verwendung von Seren als Zusatz zu Wachstumsmedien ist Routine in der Zell- und Gewebekultur. Seren versorgen die Kulturen mit Hormonen, Wachstums- und Anheftungsfaktoren, Bindungs- und Transportproteinen, zusätzlichen Aminosäuren, anorganischen Salzen, Spurenelementen sowie Puffer- und Neutralisationssystemen (z. B. Proteaseinhibitoren). Ferner werden mit dem Serum auch Fettsäuren und Lipide in das Kulturmedium eingebracht. Die Verwendung von fetalem Kälberserum birgt aber Nachteile. Seren können toxische Stoffe (z. B. Umweltgifte), bakterielle Toxine (Endotoxine) und unerwünschte Mikroorganismen wie Pilze (Hefen), Bakterien (einschließlich Mycoplasmen), Viren und Prionen enthalten. Darüber hinaus finden sich jahreszeitliche und geographische Schwankungen in der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung einzelner Serum-Chargen. Der gravierendste Nachteil ist allerdings die Methode der Serumgewinnung. Fetales Kälberserum wird von Föten trächtiger Kühe gewonnen. Es wird angenommen, dass weltweit jährlich ca. 500.000 Liter fetales Kälberserum benötigt werden, was der Tötung von rund 1 Mio. Rinderföten entspricht. In den letzten Jahren sind die ethischen Bedenken gegenüber der Serumgewinnung immer lauter geworden und es wurden eine Reihe an Alternativen aufgezeigt, um durch eine Verringerung im Verbrauch bzw. durch den vollständigen Ersatz von fetalem Kälberserum die jährlichen Verbrauchszahlen an Rinderföten im Sinne der 3R zu senken. Wir konnten kürzlich in einem umfangreichen Projekt zeigen, dass Extrakte humaner Thrombozyten als vollwertiger Ersatz für fetales Kälberserum in einer Vielzahl unterschiedlicher Kultursysteme dienen können. Thrombozyten (Blutplättchen) produzieren eine Reihe von Wachstumsfaktoren, die sie in ihren α-Granula speichern und nach Aktivierung freisetzen. Der hohe Gehalt an spezifischen Wachstumsfaktoren macht humane Thrombozytenextrakte zu einem hervorragenden Ersatzprodukt für die Zell- und Gewebekultur, besonders für Zellen humanen Ursprungs und in der Stammzellkultur. Im vorliegenden Projekt sollen die von uns erarbeiteten Methoden zur Gewinnung geeigneter Thrombozytenextrakte an Stammzellkulturen unterschiedlicher Provenienz (humane mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark bzw. Fettgewebe, embryonale Mausstammzellen) ausgetestet werden. In weiterer Folge sollen die unter den gewählten Bedingungen kultivierten Stammzellen auf ihre Eignung als innovative in vitro-Testsysteme geprüft werden. Folgende Fragen stehen dabei im Vordergrund: - Können Stammzellen mit Thrombozytenextrakten als Serumersatz kultiviert werden? - Können Stammzellen mit Thrombozytenextrakten im undifferenzierten, pluripotenten bzw. oligopotenten Stadium gehalten werden? - Können Stammzellen mit Thrombozytenextrakten in verschiedene, spezialisierte Zelltypen (tissue lineages) ausdifferenzieren? - Kann z. B. der Embryonale Stammzelltest (EST) unter den obengenannten Kulturbedingungen durchgeführt werden? Sind die Ergebnisse vergleichbar?</p>

---

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Biologisches Gewebe; Hormon; Aminosäure; Anorganische Salze; Spurenelement; Fettsäure; Lipid; Schadstoff; Bakterientoxin; Endotoxin; Mikroorganismen; Hefe; Bakterien; Virus; Geographie; Fötus; Mensch; Zelle; Landbau; Sportanlage; Mittel; Graben; In-Vitro; Toxikologische Bewertung;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

<b>DS-Nummer</b>	01032846
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines 3D-Durchfluss-Modells zur längeren In-vitro-Kultivierung von polarisierten Hepatozyten (-ähnlichen Zellen)</b>
<b>Institution</b>	Universität Tübingen, Medizinische Fakultät
<b>Projektleiter</b>	Dr. Ehnert, Sabrina
<b>Laufzeit</b>	01.04.2011 - 31.03.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projekts ist die Bereitstellung eines standardisierten und kontinuierlich verfügbaren In-vitro-Modells zur Messung unter anderem von chronischen Inflammationsreaktionen und Toxizität, drug-drug-Interaktionen sowie von CYP-Induktionsstudien im Menschen. Um speziesbedingte Falschaussagen zu vermeiden, sollen dazu primäre humane Hepatozyten verwendet werden. Eine 3-dimensionale Ausrichtung der primären Hepatozyten soll die längerfristige Kultivierung ermöglichen. Dafür sollen die Zellen in einem 3D-Durchfluss-Modell, in einem sogenannten 'my-Slide', kultiviert werden, um die Ausbildung der Gallengänge sowie deren Entleerung zu ermöglichen. Der damit verbundene stetige Austausch des Mediums bietet eine optimale Versorgung der Zellen mit Nährstoffen und die kontrollierte Applikation der Testsubstanzen ähnlich der Kultur in einem Bioreaktor. Allerdings wird zur Füllung eines 'my-Slides' nur ein Bruchteil der Zellen benötigt, wodurch Screenings mit humanen Hepatozyten möglich werden. Durch die transparente Bauart der 'my-Slides' können morphologische Veränderungen während der Kultur beobachtet werden. Zudem können die Zellen nach Versuchsende im 'my-Slide' gefärbt werden. Neben primären Hepatozyten ist der Einsatz von zwei verschiedenen humanen Hepatozyten-ähnlichen Zellen geplant, die beide gute metabolische Eigenschaften aufweisen, um eine kontinuierliche Verfügbarkeit des Systems zu gewährleisten. Die verschiedenen Zelltypen werden bei kurzer und längerfristiger Kultivierung in dem vorhandenen System auf ihre Morphologie und Funktionalität untersucht, mit besonderem Augenmerk auf ihre metabolische Kompetenz. Zur internen Validierung werden die Daten mit eigenen In-vitro-Daten aus 2D-Kultursystemen sowie In-vivo-Daten aus öffentlichen Datenbanken verglichen. Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass das neuentwickelte System zu einer effektiveren Nutzung humaner Hepatozyten führt und dadurch speziesbedingte Falschaussagen reduziert. Ferner ist zu erwarten, dass das System zusätzliche Informationen hinsichtlich der Aufklärung sekundärer Wirkmechanismen liefert und somit die Sicherheit neu entwickelter Substanzen verbessert.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; In-Vitro; Chronische Toxizität; Arzneimittel; Leber; Zelle; Ausbildung; Mittel; Nährstoff; Testsubstanz; Bioreaktor; Rechengut; Änderung; Stoffwechsel; Landbau; Morphologie; Validierung; In-Vivo; Informationen des öffentlichen Sektors; Datenbank; Mensch;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

<b>DS-Nummer</b>	01032843
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines auf Stammzellen basierten Modells des Innenohres: In-vitro-Modell für die Prüfung von Medikamenten zur Behandlung von Innenohrerkrankungen</b>
<b>Institution</b>	Universität Tübingen, HNO-Klinik, Hörforschungszentrum
<b>Projektleiter</b>	PD Dr. Löwenheim, Hubert
<b>Laufzeit</b>	01.04.2011 - 30.09.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Innenohrschwerhörigkeit ist die häufigste Sinneserkrankung und die dritthäufigste chronische Erkrankung der Menschheit. isher konnten keine Medikamente zur Behandlung der sensorischen Schwerhörigkeit

entwickelt werden. Die heutigen Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf die im Ergebnis häufig unbefriedigende prothetische Versorgung mit Hörgeräten. Auf pharmakologischen Wirkstoffen basierende Therapien, die auf die zugrunde liegenden biologischen Ursachen abzielen, gibt es nicht. Diesem erheblichen Forschungsbedarf zur Wirkstoffentwicklung steht ein ebenso erheblicher Mangel an validierten Ersatzmethoden für Tierversuche gegenüber. Die wenigen Ansätze zur Wirkstoffentwicklung finden daher bereits auf der Ebene des Screenings und meist nur im Rahmen von Tierversuchen statt. Die Gründe hierfür liegen in Lage und Bau des Innenohres selbst begründet. Das Innenohr liegt im Knochen des Felsenbeins und ist anatomisch sehr schwer zugänglich. Darüber hinaus stehen die Zellen des Innenohres in einer nur sehr geringen Anzahl zur Verfügung. Insgesamt ist Forschung am Innenohr also technisch deutlich erschwert. Seit einigen Jahren ist jedoch bekannt, dass aus dem Innenohr Stammzellen isoliert werden können. Diese otischen Stammzellen können in vitro vermehrt und zu bestimmten Zelltypen des Innenohres differenziert werden. Hieraus ergibt sich ein Lösungsansatz, der mit Fortschritten im Sinne des 3R Prinzips einhergeht. Das Projekt zielt darauf ab, ein auf otischen Stammzellen des Innenohres basierendes In-vitro-Modell zu entwickeln und zu standardisieren. Dieses In-vitro-Modell wird als 'Mini-Ohr' bezeichnet. In diesem Projekt soll eine systematische Suche nach Zelloberflächen-Markern durchgeführt werden, die es ermöglichen sollen, otische Stammzellen anzureichern und anschließend zu Innenohrzellen zu differenzieren. Hierzu soll das Verfahren der magnetisch aktivierten Zellsortierung verwendet werden (engl. MACS, Magnetic Activated Cell Sorting). Als Parameter wird zum einen die Kapazität zur Bildung von Stammzellsphären untersucht. Zum anderen soll das Differenzierungspotential der sortierten Zellen vergleichend analysiert werden. In Bezug auf das 3R-Konzept ergeben sich durch die Entwicklung des Verfahrens folgende Verbesserungen: (1) Replacement: Wegfall von Tierversuchen, um die Wirksamkeit eines Medikaments im Screening nachzuweisen. (2) Reduction: Reduktion des Tierversuchs durch eine effizientere Nutzung der isolierten Zellen für die Stammzellkultur. (3) Refinement: Durch die Ermittlung pharmakologischer Daten in vitro lassen sich Überdosierungen und damit unerwünschte Nebenwirkungen im Tierversuch vermeiden. Darüber hinaus können die Versuchsbedingungen in vitro im Vergleich zur In-vivo-Situation gezielter kontrolliert werden und kommen dennoch den In-vivo-Bedingungen sehr nahe. Das Verfahren soll einen Beitrag zur Entwicklung von Methoden leisten, die eine Wirkstoffentwicklung für die Innenohrschwerhörigkeit nach dem 3R-Konzept erlauben.

**Schlagworte**

Vermeidung von Tierversuchen; Rechengut; Therapie; Gehörschädigung; Arzneimittel; Wirkstoff; FuE-Bedarf; Gehörorgan; Tierversuch; Knochen; Architektur; Sinnesorgan; Zelle; In-Vitro; Sortierung; Kenngröße; Tracer; Bundesrepublik Deutschland; Ohre;

**Finanzierung**

Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**DS-Nummer**

01032845

**Originalthema**

**Vermeidung unnötiger Tierversuche durch einen Vergleich europäischer Rechtsakte bezüglich Konsistenz und Aktualität bei der Verankerung von Alternativmethoden zu Tierversuchen in die Datenanforderungen**

**Institution**

Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz

**Projektleiter**

Dipl.-Biol. Kolar, Roman

**Laufzeit**

01.04.2011 - 30.09.2011

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Sowohl die zukünftige als auch die momentan gültige europäische Richtlinie zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere verlangen, dass verfügbare, nach Unionsrecht anerkannte 3R-Methoden anstelle von Tierversuchen eingesetzt werden müssen. Dieser Grundsatz wird allerdings nicht konsequent umgesetzt. Vor deren Zulassung sind für Chemikalien, Wirkstoffe und neue Produkte wie Biozide und Pflanzenschutzmittel und zur Wahrung der Lebensmittelsicherheit in einer Reihe der aktuellen oder geplanten EU-weit gültigen betreffenden Gesetzgebungen Sicherheitsprüfungen vorgeschrieben. In diesen Sicherheitsprüfungen sind für die Überprüfung vieler sogenannter toxikologischer Endpunkte Tierversuche noch vorgesehen. Bereits im Vorfeld unseres Projektes hatte sich gezeigt, dass viele dieser Anforderungen nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen, da sie die 40 derzeit vorliegenden Alternativmethoden, die auf OECD- und EU-Ebene anerkannt sind (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods, ICCVAM, März 2011) nicht oder nur teilweise berücksichtigen. Laut der neuesten EU-Statistik, die im Sechsten Bericht der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament über die statistischen Angaben zur Anzahl der in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union für Versuchs- und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere veröffentlicht wurde, wurden im

Erfassungszeitraum 8,7% der insgesamt 12 Millionen verwendeten Tiere für toxikologische und sonstige Unbedenklichkeitsprüfungen verwendet. Unser Projekt soll dazu beitragen, dass diese Anzahl der Tiere und das Leid, das ihnen in den Versuchen widerfährt, drastisch reduziert werden. Das Vorhaben soll auch zu einer Einsparung von Kosten sowie zu einer Vereinheitlichung der Datenanforderungen für Sicherheitsprüfungen auf europäischer Ebene und somit zu einer einfacheren Umsetzung dieser Maßgaben in die Praxis und mehr Verbrauchersicherheit beitragen. In dem Projekt soll deshalb eine Begutachtung und ein Vergleich der Datenanforderungen in relevanten EU-Gesetzgebungen erfolgen, die Tierversuche zur Sicherheitsprüfung von Chemikalien, Wirkstoffen und Produkten vorsehen (REACH, Biozide, Pflanzenschutzmittel, Lebensmittelsicherheit) und eine Überprüfung, ob zum Zeitpunkt der Prüfung anerkannte Alternativmethoden berücksichtigt wurden, unnötige Tierversuche identifizieren. Um die Zahl der Tierversuche für Sicherheitsprüfungen zu verringern und um für den bestmöglichen Schutz von Mensch, Tier und Umwelt Sorge zu tragen, möchten wir als Ziel unseres Projektes eine möglichst einheitliche Prüfstrategie für alle relevanten EU-Rechtsakte erarbeiten, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht und anerkannte Alternativmethoden berücksichtigt. Diese Strategie soll abschließend den zuständigen EU-Institutionen (EU-Kommission, zugehörige Generaldirektionen Gesundheit und Verbraucherschutz, Umwelt) vorgelegt werden.<BR>

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Tierversuch; Zulassung; Chemikalien; Wirkstoff; Biozid; Pflanzenschutzmittel; Lebensmittelhygiene; Europäische Union; Gesetzgebung; Sicherheitsüberprüfung; OECD; Mensch; Begriffsdefinition; Tier; Behörde; Antragsteller; Statistik; Europäisches Parlament; Verbraucherschutz; Gutachten; Europa;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

<b>DS-Nummer</b>	01033384
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung einer Strategie zur Bildung von Kategorien und Definitionen neuer Kategorien für die Endpunkte der subakuten, subchronischen und chronischen Toxizität zur Minimierung von Tierversuchen unter REACH - Teilprojekt 4</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH - Part 4
<b>Institution</b>	Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Stahlmann, Ralf (030/450525571)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2011 - 28.02.2014
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	1. Vorhabensziel: Zur Risikobewertung von Chemikalien im Rahmen von REACH sind umfangreiche tierexperimentelle Prüfungen erforderlich. Die europaweite rechtliche Regelung sieht vor, so weit wie möglich auf Tierversuche zu verzichten. Dafür besteht Bedarf an Methoden, welche die toxischen Eigenschaften chemischer Stoffe vorhersagen können. Das Projekt soll für die Abschätzung der Toxizität nach wiederholter Gabe eine innovative Strategie zur Bildung von Kategorien erarbeiten. Chemikalien werden aufgrund von gemeinsamen toxikologischen Eigenschaften mit chemischer Strukturähnlichkeit kombiniert und in Kategorien zusammengefasst. Mit Hilfe dieser Matrix können die toxischen Eigenschaften von ungetesteten Stoffen abgeschätzt werden. 2. Arbeitsplanung Die Verwendung von Substanzkategorien setzt voraus, dass toxikologische Eigenschaften von bestimmten chemischen oder physikalischen Eigenschaften der Stoffe abhängen. Die Datenbank RepDose mit Daten zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung für mehr als 600 Stoffe dient als Trainingsdatensatz für die Bildung von Kategorien an Hand von toxikologischen Profilen, zusammengesetzt aus Zielorganen, Effekten und Wirkmechanismen der Chemikalien. Zur Gruppierung werden Cluster-Verfahren angewendet. Diese können sehr empfindlich auf sogenannte Ausreißer reagieren, In Vorarbeiten wurde versucht, cut-off Kriterien zu finden. Nun soll toxikologisches Vorwissen einfließen, und das Clustering mittels spezieller Effekte und toxikologischer Wirkmechanismen verfeinert werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH Chemical risk assessment under REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) requires extensive testing of the substances to be evaluated in animal experiments. In Germany, the pan-European regulation has been implemented in the form of the REACH chemicals regulation (REACH-VO),

which stipulates that animal experiments are to be avoided whenever possible. As a result, there is a need for methods that allow the inherent toxic properties of chemical substances to be predicted. The aim of this project is to develop an innovative strategy for setting up categories that will enable an estimate of repeated-dose toxicity. Based on published in vivo studies, identical toxicological properties of chemicals (toxicological fingerprinting) in combination with similarity in the chemical structure shall be used to group substances in categories. This 2-dimensional matrix will then allow the toxic properties of untested chemical materials to be estimated. The prediction rules shall be implemented in a product that will be able to automatically assign chemicals to categories and identify (Q)SARs and thus make toxicity predictions (lazar).

<b>Schlagworte</b>	Risikoanalyse; Stoffbewertung; Tierversuch; Toxizität; Chemischer Stoff; Vorhersage; Chemikalien; Planung; Datenbank; Statistische Auswertung; Begriffsdefinition; Chronische Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315546D
<b>Gesamtsumme</b>	99694 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01033381
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung einer Strategie zur Bildung von Kategorien und Definition neuer Kategorien für die Endpunkte der Subakuten, Subchronischen Toxizität zur Minimierung von Tierversuchen unter REACH - Kategorien REACH II - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH - Part 1
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
<b>Projektleiter</b>	Dr.rer.nat. Bitsch, Annette (0511/5350302)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2011 - 31.01.2014
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Im Projekt REACH sind umfangreiche tierexperimentelle Prüfungen erforderlich. Die europaweite rechtliche Regelung sieht vor, so weit wie möglich auf Tierversuche zu verzichten. Dafür besteht Bedarf an Methoden, welche die toxischen Eigenschaften chemischer Stoffe vorhersagen können. Das Projekt soll für die Abschätzung der Toxizität nach wiederholter Gabe eine innovative Strategie zur Bildung von Kategorien erarbeiten. Chemikalien werden aufgrund von gemeinsamen toxikologischen Eigenschaften mit chemischer Strukturähnlichkeit kombiniert und in Kategorien zusammengefasst. Mit Hilfe dieser Matrix können die toxischen Eigenschaften von ungetesteten Stoffen abgeschätzt werden. Die Verwendung von Substanzkategorien setzt voraus, dass toxikologische Eigenschaften von bestimmten chemischen/physikalischen Eigenschaften der Stoffe abhängen. Die Datenbank RepDose mit Daten zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung dient als Trainingsdatensatz für die Bildung von Kategorien an Hand von toxikologischen Profilen, zusammengesetzt aus Zielorganen, Effekten und Wirkmechanismen der Chemikalien. Zur Gruppierung werden Cluster-Verfahren angewendet. In Vorarbeiten wurden Ausschlusskriterien für das Clustering bestimmt. Im Vorhaben wird nun toxikologisches Vorwissen einfließen, und das Clustering mittels spezieller Effekte und toxikologischer Wirkmechanismen durchgeführt und iterativ im Abgleich mit den Clustern zur chemischen Struktur verfeinert um toxikologisch sinnvolle Kategorien zu definieren.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH Chemical risk assessment under REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) requires extensive testing of the substances to be evaluated in animal experiments. In Germany, the pan-European regulation has been implemented in the form of the REACH chemicals regulation (REACH-VO), which stipulates that animal experiments are to be avoided whenever possible. As a result, there is a need for methods that allow the inherent toxic properties of chemical substances to be predicted. The aim of this project is to develop an innovative strategy for setting up categories that will enable an estimate of repeated-dose toxicity. Based on published in vivo studies, identical toxicological properties of chemicals (toxicological fingerprinting) in combination with similarity in the chemical structure shall be used to group substances in categories. This 2-dimensional matrix will then allow the toxic properties of untested



chemical materials to be estimated. The prediction rules shall be implemented in a product that will be able to automatically assign chemicals to categories and identify (Q)SARs and thus make toxicity predictions (lazar).

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Toxizität; Chemischer Stoff; Vorhersage; Chemikalien; Datenbank; Statistische Auswertung; Struktur-Wirkung-Beziehung; Begriffsdefinition; Chronische Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315546A
<b>Gesamtsumme</b>	203201 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01034416
<b>Originalthema</b>	<b>Weiterentwicklung des LCSA unter Einbeziehung einer spezifischen T-Zell-Antwort</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Further development of LCSA including a specific T-cell response
<b>Institution</b>	Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Stahlmann, Ralf (030/450525571) - ralf.stahlmann@charite.de
<b>Laufzeit</b>	01.02.2011 - 31.01.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	LCSA steht für loose-fit coculture-based sensitization assay. Mit diesem vom Antragsteller entwickelten Testverfahren lässt sich in-vitro das irritative und sensibilisierende Potential von Testsubstanzen quantifizieren. Der Test basiert auf der Kokultur primärer humaner Keratinozyten und Dendritischer Zellen. Die Aktivierung von Dendritischen Zellen stellt nur die Initialphase der Sensibilisierung dar. Im weiteren Verlauf kommt es zur Aktivierung von T-Lymphozyten und erst damit zur Ausbildung einer Allergie. Eine Substanz, die zwar Dendritische Zellen aktiviert, aber keine T-Zell-Antwort auslöst, würde daher im LCSA falsch-positive Ergebnisse liefern. In der Weiterentwicklung des LCSA sollen im aktuellen Vorhaben T-Zell-Antworten als zusätzliche Endpunkte des Tests etabliert werden. Es sollen allogene T-Lymphozyten in das bestehende Testsystem integriert und nach Stimulation mit bekannten Allergenen über spezifische Antikörperfärbung differenziert und ihr Aktivierungsgrad bestimmt werden. Zudem soll eigenen experimentellen Hinweisen nachgegangen werden, nach denen auch die im LCSA bereits enthaltenen autologen T-Zellen über die Aktivierung der Keratinozyten zu einer Antwort stimuliert werden können.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	LCSA is the abbreviation for loose-fit coculture-based sensitization assay. This assay was developed in the applicants group. Using the assay it is possible to quantify the sensitising and irritative potential of substances in vitro. The assay is based on a coculture of human primary keratinocytes and dendritic cells. The activation of dendritic cells represents only the initial phase of sensitization. During the next steps towards an allergy T-cells are activated. A substance which activates dendritic cells, but does not trigger a T-cell response will therefore give false-positive results when tested in the LCSA. Within the further development of the LCSA T-cell responses shall be established as additional endpoints. Allogenic T-lymphocytes shall be integrated into the existing test system. The degree of their differentiation and activation state after stimulation with known contact allergens will be assessed by antibody staining. In addition, it is our aim to pursue preliminary experimental evidences from our laboratory that autologous T-lymphocytes - which are already included in the LCSA - could be stimulated to a response by activation through keratinocytes. As a consequence of the REACH-regulation more than 30.000 substances have to be tested for their safety over the next years. These tests include assessment of the risk to induce a contact allergy. For cosmetic products animal testing is forbidden by 2013. It is thus the extended objective of this project to develop an alternative for the LLNA - the murine local lymph node assay - which is currently used for assessment of sensitising potential of xenobiotics.
<b>Schlagworte</b>	Antragsteller; Prüfverfahren; In-Vitro; Testsubstanz; Mensch; Zelle; Lymphozyten; Ausbildung; Allergie; Allergen; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315544
<b>Gesamtsumme</b>	107589 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01033382
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung einer Strategie zur Bildung von Kategorien und Definition neuer Kategorien für die Endpunkte Subakute, Subchronische und Chronische Toxizität zur Minimierung von Tierversuchen unter REACH - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH - Part 2
<b>Institution</b>	Universität Freiburg, Physikalisches Institut
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Timmer, Jens (0761/2035829)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2011 - 31.01.2014
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zur Risikobewertung von Chemikalien im Rahmen von REACH sind umfangreiche tierexperimentelle Prüfungen erforderlich. Die europaweite rechtliche Regelung sieht vor, so weit wie möglich auf Tierversuche zu verzichten. Dafür besteht Bedarf an Methoden, welche die toxischen Eigenschaften chemischer Stoffe vorhersagen können. Das Projekt soll für die Abschätzung der Toxizität nach wiederholter Gabe eine innovative Strategie zur Bildung von Kategorien erarbeiten. Chemikalien werden aufgrund von gemeinsamen toxikologischen Eigenschaften mit chemischer Strukturähnlichkeit kombiniert und in Kategorien zusammengefasst. Mit Hilfe dieser Matrix können die toxischen Eigenschaften von ungetesteten Stoffen abgeschätzt werden. Das vom Antragsteller entwickelte Programm lazar sucht im Datenbanken mit experimentellen Daten nach Gruppen ähnlicher Substanzen aus denen mit Hilfe lokaler QSAR Modellen Vorhersagen für deren toxische Aktivität abgeleitet werden. Die Datenbank RepDose wird als Trainingsdatensatz für die Erstellung von lazar Modellen dienen, Zur Bestimmung der Ähnlichkeit können unterschiedliche Methoden eingesetzt werden (z.B. strukturelle Ähnlichkeit, Ähnlichkeit bezüglich physikalisch/chemischer oder biologischer Eigenschaften). Diese Ähnlichkeitsmasse sollen systematisch miteinander verglichen und auf ihre Eignung für die Vorhersage (sub)chronischer Effekte überprüft werden. Dabei werden die Erkenntnisse aus den Clusteringversuchen in die Methodenentwicklung einfließen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH Chemical risk assessment under REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) requires extensive testing of the substances to be evaluated in animal experiments. In Germany, the pan-European regulation has been implemented in the form of the REACH chemicals regulation (REACH-V0), which stipulates that animal experiments are to be avoided whenever possible. As a result, there is a need for methods that allow the inherent toxic properties of chemical substances to be predicted. The aim of this project is to develop an innovative strategy for setting up categories that will enable an estimate of repeated-dose toxicity. Based on published in vivo studies, identical toxicological properties of chemicals (toxicological fingerprinting) in combination with similarity in the chemical structure shall be used to group substances in categories. This 2-dimensional matrix will then allow the toxic properties of untested chemical materials to be estimated. The prediction rules shall be implemented in a product that will be able to automatically assign chemicals to categories and identify (Q)SARs and thus make toxicity predictions (lazar).
<b>Schlagworte</b>	Risikoanalyse; Stoffbewertung; Tierversuch; Toxizität; Chemischer Stoff; Vorhersage; Chemikalien; Antragsteller; Datenbank; QSAR-Modell; Begriffsdefinition; Chronische Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315546B
<b>Gesamtsumme</b>	199573 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01033383
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung einer Strategie zur Bildung von Kategorien und Definition neuer Kategorien für die Endpunkte der Subakuten, Subchronischen und Chronischen Toxizität zur Minimierung von Tierversuchen unter REACH - Teilprojekt 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints

	subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH - Part 3
<b>Institution</b>	Technische Universität München, Institut für Informatik/I12, Lehrstuhl für Bioinformatik
<b>Projektleiter</b>	Univ.-Prof.Dr. Kramer, Stefan (089/28919411)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2011 - 31.01.2014
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	1. Vorhabensziel: Die Risikobewertung von Chemikalien im Rahmen von REACH sind umfangreiche tierexperimentelle Prüfungen erforderlich. Die europaweite rechtliche Regelung sieht vor, so weit wie möglich auf Tierversuche zu verzichten. Dafür besteht Bedarf an Methoden, welche die toxischen Eigenschaften chemischer Stoffe vorhersagen können. Das Projekt soll für die Abschätzung der Toxizität nach wiederholter Gabe eine innovative Strategie zur Bildung von Kategorien erarbeiten. Chemikalien werden aufgrund von gemeinsamen toxikologischen Eigenschaften mit chemischer Strukturähnlichkeit kombiniert und in Kategorien zusammengefasst. Mit Hilfe dieser Matrix können die toxischen Eigenschaften von ungetesteten Stoffen abgeschätzt werden. 2. Arbeitsplanung: In dem Projekt wird die bislang erarbeitete prototypische Lösung für ein nicht-vollständiges, nicht-disjunktes, strukturelles Clustering von Molekülen wesentlich verbessert und einer Anwendbarkeit zwecks Kategorienbildung für REACH zugeführt. Bezüglich der Repräsentation der chemischen Stoffe werden die Effekte von Vorverarbeitungsschritten untersucht, beispielsweise reduzierte Graphrepräsentationen, Erkennung von Aromatenstrukturen, etc. Darüber hinaus wird die Berücksichtigung physikalisch-chemischer Eigenschaften für die Kategorienbildung optimiert. Für eine Abgleich mit rein toxikologischen Kategorien werden Methoden wie Multi-View Clustering und Constrained Clustering verwendet, um später eine neue Struktur einer toxikologischen Kategorie zuordnen zu können.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Development of a strategy for setting up categories and definitions of new categories for the endpoints subacute, subchronic, and chronic toxicity in order to minimize animal experiments under REACH Chemical risk assessment under REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) requires extensive testing of the substances to be evaluated in animal experiments. In Germany, the pan-European regulation has been implemented in the form of the REACH chemicals regulation (REACH-V0), which stipulates that animal experiments are to be avoided whenever possible. As a result, there is a need for methods that allow the inherent toxic properties of chemical substances to be predicted. The aim of this project is to develop an innovative strategy for setting up categories that will enable an estimate of repeated-dose toxicity. Based on published in vivo studies, identical toxicological properties of chemicals (toxicological fingerprinting) in combination with similarity in the chemical structure shall be used to group substances in categories. This 2-dimensional matrix will then allow the toxic properties of untested chemical materials to be estimated. The prediction rules shall be implemented in a product that will be able to automatically assign chemicals to categories and identify (Q)SARs and thus make toxicity predictions (Iazar).
<b>Schlagworte</b>	Risikoanalyse; Stoffbewertung; Tierversuch; Toxizität; Chemischer Stoff; Vorhersage; Chemikalien; Planung; Begriffsdefinition; Chronische Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315546C
<b>Gesamtsumme</b>	183016 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01034462
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines in vitro Modellsystems für die Charakterisierung der Sinusknotenfunktion bei intakter und gestörter Herzschrittmacherfunktion</b>
<b>Institution</b>	Universität Heidelberg, Institut fuer Anthropologie und Humangenetik
<b>Laufzeit</b>	01.01.2011 -
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	58000 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Karlsruhe, Institut für Biologische Grenzflächen 1

---

**Jahr 2010**

<b>DS-Nummer</b>	01029686
<b>Originalthema</b>	<b>Revision der Prüfmethode 305: 'Bioakkumulationsprüfung am Fisch' zur verbesserten Identifizierung von PBT-Stoffen und zur Reduzierung der eingesetzten Versuchstiere</b>
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung, Zentralverwaltung
<b>Laufzeit</b>	10.12.2010 - 30.04.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ausgangslage/Zielstellung/Methodik des Vorhabens: Die OECD-Richtlinie 305 (Flow-Through Fish Test) von 1996 bedarf wegen der zwischenzeitlichen Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Grundlagen einer Überarbeitung um sicherzustellen, dass die harmonisierte Bewertung von Chemikalien diesem Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse angepasst wird und im Vollzug zu adäquaten Entscheidungen führt. Darüber hinaus soll die Zahl von Tierversuchen reduziert werden, DB, NL und UK haben diese Aufgabe gemeinsam übernommen. Ziel ist 1. die Überarbeitung des derzeitige Flow-through Fish Tests dahingehend, dass weniger Fische benötigt werden (Tierschutzrelevanz) und 2. die Erarbeitung eines zusätzlichen Testprotokolls für eine Exponierung von Fischen für das Futter. Dies wird insbesondere für solche Stoffe benötigt, die aufgrund ihrer sehr geringen Wasserlöslichkeit nicht valide mit dem bisherigen Test getestet werden konnten. Insbesondere sind dies viele Industriechemikalien, die im Verdacht stehen, bioakkumulierend zu sein (PBT-Verdachtsstoffe). PBT-Stoffe sind unter REACH zulassungsbedürftig, weil von ihnen besonders große Umweltgefährdung ausgeht. Die derzeitigen Anforderungen der Prüfrichtlinie müssen auf der Grundlage der durchzuführenden Tests so überarbeitet werden, dass die neue Richtlinie auf möglichst viele Stoffgruppen anwendbar ist. Das überarbeitete und erweiterte Testprotokoll wird in einem weiteren Schritt experimentell validiert, um die Voraussetzung zu schaffen, dass es als OECD-Richtlinie anerkannt werden kann.
<b>Schlagworte</b>	OECD; Fischtest; Stoffbewertung; Tierversuch; Umweltgefährdung; Fisch; Futtermittel; Industriechemikalien; PBT-Stoffe; Prüfvorschrift; Richtlinie; Prüfverfahren; Versuchstier; Wasserlöslichkeit; Bioakkumulation; Vermeidung von Tierversuchen; Chemikalienprüfung; Validierung; REACH-System; Exposition; Berichtswesen; Niederlande; Bundesrepublik Deutschland; Vereinigtes Königreich;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH10 - Chemikalien/Schadstoffe in der Umwelt: Herkunft, Verhalten, Ausbreitung, Vorkommen in Medien und Organismen, Abbau und Umwandlung WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit/Umweltbundesamt <Bonn / Berlin>
<b>Förderkennzeichen</b>	3710634022
<b>Gesamtsumme</b>	128364 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01032849
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines in vitro-Testsystems zur Prüfung der Kanzerogenität von Chemikalien im hohen Durchsatz</b>
<b>Institution</b>	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik, Abteilung Lebensmitteltoxikologie und Ersatz- / Ergänzungsmethoden zum Tierversuch
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Steinberg, Pablo
<b>Laufzeit</b>	01.12.2010 - 30.11.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ob Chemikalien krebserregend wirken, wird in Kanzerogenitätsstudien ermittelt. Solche Studien klären, ob eine Substanz über einen Zeitraum von zwei Jahren zur Ausbildung von Krebserkrankungen in einem Nagetier führt. Der Aufwand solcher Studien ist beträchtlich, denn deren Vorbereitung, Durchführung und Auswertung dauern etwa drei Jahre bei einem Finanzbedarf von durchschnittlich 1 Mio. € pro Studie. Nach der EU-Chemikalienverordnung (REACH) wird eine Bewertung vieler Chemikalien hinsichtlich ihres kanzerogenen Potenzials in den nächsten Jahren notwendig sein, so dass man mit einer steigenden Zahl an Kanzerogenitätsstudien in Säugetieren rechnen muss. Abhilfe könnten in diesem Zusammenhang in vitro-

Tests liefern, die reproduzierbar bestimmte Kriterien der malignen Transformation prüfen. Der BALB/c-3T3-Zelltransformationstest und der Weichagar-Assay sind zwei gut etablierte in vitro-Systeme, die kombiniert eine einfache quantitative Analyse des krebserregenden Potenzials von Chemikalien ermöglichen könnten. Der BALB/c-3T3-Zelltransformationstest basiert darauf, dass BALB/c-3T3 Zellen, die durch eine Inkubation mit Chemikalien transformiert werden, nach Verlust der Zell-Zell-Kontaktinhibition Herde bilden. Dabei dient die Zahl der gebildeten Zellherde als Maß für das transformierende Potenzial der jeweils getesteten Substanz. Mit Hilfe des Weichagar-Assays kann eindeutig festgestellt werden, ob Epithelzellen maligne transformiert sind. Nicht transformierte Epithelzellen benötigen zum Überleben den Kontakt zu benachbarten Zellen sowie zu einem Wachstumssubstrat. Beim Wegfallen dieser Bedingungen wird in den nicht transformierten eine bestimmte Form von programmiertem Zelltod, die Anoikis, ausgelöst. Dagegen können sich maligne transformierte Epithelzellen ohne weiteres in Weichagar vermehren. Obwohl der Weichagar-Koloniebildungs-Assay als 'Gold-Standard' für den Nachweis einer malignen Zelltransformation gilt, wurde er bisher nicht in Testsysteme zur Prüfung der krebserregenden Wirkung von Chemikalien integriert. Eine Vielzahl von potenziell krebserregenden Chemikalien entfaltet erst nach einer metabolischen Aktivierung, die durch verschiedene fremdstoffmetabolisierende Enzyme katalysiert werden kann, ihr tumorigenes Potenzial. Somit sollten neu zu entwickelnde in vitro-Testverfahren, die die in vivo-Situation aus metabolischer Sicht weitestgehend wiedergeben sollen, unbedingt einen solchen Metabolisierungsschritt beinhalten. Ziel des Gesamtvorhabens ist, den BALB/c-3T3-Zelltransformationstest mit dem Weichagar-Assay zu kombinieren. Dabei soll in einem ersten Schritt ein Metabolisierungssystem an den BALB/c-3T3-Zelltransformationstest gekoppelt werden. Die anschließende Kombination der zwei oben genannten Assays soll erstmalig die in vitro-Prüfung von Chemikalien hinsichtlich ihres krebserregenden Potenzials in hohem Durchsatz ermöglichen und dadurch zu einer wesentlichen Reduktion der Zahl der Tierversuche führen.

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Tumorgenese; Zelle; Quantitative Analyse; Kanzerogenität; Toxische Substanz; Tumor; Chemikalienprüfung; In-Vitro; Epithel; Prüfverfahren; REACH-System; Stoffbewertung; Zellphysiologie; Stoffwechsel; Verfahrenskombination; Zytotoxizität; Schadstoffwirkung; Zellteilung; Kanzerogener Stoff; Toxikologische Bewertung;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen Doerenkamp-Zbinden Stiftung

<b>DS-Nummer</b>	01032847
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung einer In-vitro-Methode zur Bestimmung von Tetanus-Toxizität in Tetanus-Impfstoffen</b>
<b>Institution</b>	Paul-Ehrlich-Institut
<b>Projektleiter</b>	Dr. Weisser, Karin
<b>Laufzeit</b>	01.12.2010 - 30.04.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tetanusimpfstoffe werden aus dem Neurotoxin des Bakteriums Clostridium tetani durch chemische Inaktivierung hergestellt. Nach den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs muss das bei der Inaktivierung entstandene Toxoid durch in vivo-Toxizitätstests auf die Abwesenheit von Tetanustoxin und die Irreversibilität des Toxoids geprüft werden. Dabei werden Proben von jeder hergestellten Tetanustoxoid-Charge in 15 (für Humanimpfstoffe) bzw. 10 Meerschweinchen (für Veterinärimpfstoffe) injiziert, und die Tiere werden 3 Wochen in Bezug auf Symptome von Tetanus-Toxizität beobachtet. Das Projektziel besteht in der Entwicklung eines in vitro-Testsystems zum Nachweis bzw. Ausschluss von aktivem Tetanus-Neurotoxin (TeNT), das diese Tierversuche ersetzen kann. Da Zellkultur-basierte Modelle zur Detektion von Tetanus-Toxizität keine ausreichende Sensitivität bieten, konzentriert sich unser Projekt auf den funktionellen Nachweis von TeNT mit biochemischen Methoden. TeNT-Moleküle bestehen aus zwei Untereinheiten: Die schwere Kette vermittelt die Bindung und Aufnahme des Toxins in Nervenzellen, während die leichte Kette eine Proteasedomäne enthält, die in den Zellen spezifisch das Protein Synaptobrevin spaltet. Diese Spaltung hemmt die Freisetzung inhibitorischer Neurotransmitter und stellt den entscheidenden Schritt im Wirkmechanismus des Toxins dar. Frühere Ergebnisse unserer Projektgruppe hatten gezeigt, dass Methoden, die entweder ausschließlich auf dem Nachweis der Proteaseaktivität oder der Bindungsfähigkeit des Toxins beruhen, für eine sichere Bestimmung von Tetanus-Toxizität ungeeignet sind. Deshalb haben wir

ein kombiniertes Testsystem entwickelt, das durch die funktionelle Verknüpfung von zwei Methoden beide für die Toxizität relevanten Eigenschaften von TeNT berücksichtigt. Die Besonderheit dieses Testsystems besteht darin, dass Toxinmoleküle nur dann ein Signal erzeugen, wenn sie sowohl eine funktionsfähige Bindungsdomäne als auch eine aktive Proteasedomäne besitzen - und wenn sich zudem diese Domänen auf separaten, durch Reduktion trennbaren Untereinheiten befinden. Wir konnten bereits zeigen, dass das kombinierte Testsystem zwischen giftigem TeNT und ungiftigem Tetanustoxoid unterscheiden kann. Außerdem kann aktives TeNT, das zu Impfstoff-Toxoiden künstlich zugesetzt wurde, mit diesem Testsystem detektiert werden. Das bisher entwickelte Testsystem ist demnach für den funktionellen Nachweis von Tetanustoxin geeignet. Vor allem die Sensitivität der Methode muss jedoch weiter verbessert werden. Das Ziel der derzeitigen Arbeiten besteht deshalb in der Optimierung diverser experimenteller Parameter, um die Nachweisgrenze der Methode an diejenige des Tierversuchs anzunähern. Weiterhin soll getestet werden, ob die Methode für die Prüfung von Tetanustoxoiden aller relevanten Impfstoffhersteller anwendbar ist. Längerfristig streben wir eine Aufnahme des kombinierten Testsystems in das Europäische Arzneibuch als Ersatz für die oben genannten Tierversuche an.<BR>

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Bakterientoxin; Toxikologische Bewertung; In-Vitro; Biochemische Methode; Prüfverfahren; Impfstoff; Verfahrenskombination; Speziation; Enzym; Nachweisgrenze; Analysenverfahren; Messgenauigkeit; Verfahrensoptimierung; Nervengift;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen Doerenkamp-Zbinden Stiftung Animalfree Research

<b>DS-Nummer</b>	01031314
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Prävalidierung des HET-MNC (Hen's Egg Test - Mikronukleus Induktion) als Ersatzmethode zur in vivo Mikrokernprüfung am Nage - Teilprojekt 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Pre-validation of the HET-MN (Hen's Egg Test - Micronucleus Induction) as an alternative method for the in vivo micronucleus test (OECD guideline 474) - Part 3
<b>Institution</b>	Harlan Cytotest Cell Research GmbH
<b>Projektleiter</b>	Dr.rer.nat. Poth, Albrecht (06154/807266)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2010 - 31.08.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Verbundvorhabens ist die Prävalidierung eines Ersatz- und Ergänzungsverfahrens (Alternativmethode) im Bereich der Mutagenitätsprüfung, das das Potential besitzt, in vivo Mutagenitätsprüfungen (OECD TG 474 Mammalian Erythrocyte Test und OECD 475 Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test) am Nager zu ersetzen, wobei letztere wesentliche Bestandteil in behördlichen Anmelde- bzw. Zulassungsverfahren darstellen (z.B. bei Industriechemikalien und Arzneimitteln). Mit dem vorliegenden Projekt soll der HET-MN als eine hochempfindliche aber gleichzeitig spezifische Ersatzmethode weiterentwickelt werden, welche klastogene (DNS brechende) und aneugene (Chromosomen-fehlverteilende) Effekte von Prüfsubstanzen zu prognostizieren in der Lage ist. Diese Methode bietet gegenüber den derzeit gängigen behördlich geforderten Tierversuchen weitere Vorteile, was die Vorhersage genotoxischer Eigenschaften verbessert und dadurch den Verbraucherschutz in diesem Bereich stärkt
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In the frame of the new chemical legislation REACH and the 7U' Amendment to the EU Cosmetics Directive the legislator has significantly intensified its efforts to reduce animal testing in the safety assessment of chemicals during recent years. The test methods to be replaced in the near future are mandatory for certain regulatory registration and approval procedures (cosmetics, industry chemicals, pharmaceuticals etc.). For the toxicological endpoint genotoxicity validated in vitro methods are already available. However, they usually suffer from insufficient prediction of the chemical's real, in vivo genotoxic potential. The Hen's Egg Test for Micronucleus Induction (HET-MN) which was developed at the University of Osnabrueck (Wolf et al., 1997, 2002, 2003, 2008) is a promising tool to supplement existing test batteries to obtain results of higher (more precise) predictivity. The method combines the established endpoint 'induction of micronuclei' with the well characterized model of the bred hen's egg which enables metabolic activation, elimination,

and excretion applied since years in accepted in vitro tests like the HET-CAM. The HET-MN detects clastogens (DNA strand breaking agents) and aneugens (chromosomes missegregation inducing agents) respectively. Therefore, the test method is especially considered as an alternative for the in vivo micronucleus test (OECD guideline 474) and the Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test (OECD guideline 475). In a recent project (0315278) the method was successfully transferred from the University of Osnabrueck to the Henkel AG & Co. KGaA as an industrial partner. Subsequently, the protocol has been finalized and further compound testing confirmed the good predictivity of the assay (15 of 16 substances were identified correctly) and also demonstrated a good intra and inter-laboratory reproducibility. Following the steps recommended by ECVAM for the acceptance of an in vitro assay the aim of the current project is to achieve the pre-validation of the HET-MN. The three participating laboratories Henkel, the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) and the research contract organization Harlan together will verify, and if necessary optimize a prediction model by applying coded chemicals not used before in the HET-MN. The long-term aim is to provide a fully validated and regulatory accepted method for the assessment of the toxicological endpoint genotoxicity. The results of the project will be reported to the public via conventional peer-reviewed scientific publication.

<b>Schlagworte</b>	Mutagenitätsprüfung; In-Vivo; OECD; Knochenmark; Chromosomenaberration; Behörde; Zulassungsverfahren; Industriechemikalien; Arzneimittel; DNA; Mutagener Stoff; Chromosomen; Tierversuch; Vorhersage; Genotoxizität; Verbraucherschutz; Hühnerei; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315803C
<b>Gesamtsumme</b>	373500 EUR
<b>Projektpartner</b>	Henkel AG & Co. KGaA Bundesinstitut für Risikobewertung

<b>DS-Nummer</b>	01032201
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Prävalidierung des HET-MN (Hen's Egg Test - Micronucleus Induction) als Ersatzmethode zur in vivo Mikrokernprüfung an Nagern - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Pre-validierung of the HET-MN (Hen's Egg Test - Micronucleus Induction) as an alternative method for the in vivo micronucleus test (OECD guideline 474) - Part 1
<b>Institution</b>	Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research
<b>Projektleiter</b>	Dr. Reisinger, Kerstin (0211/7972979) - kerstin.reisinger@henkel.com
<b>Laufzeit</b>	01.09.2010 - 31.08.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Verbundvorhabens ist die Prävalidierung eines Ersatz- und Ergänzungsverfahrens (Alternativmethode) im Bereich der Mutagenitätsprüfung, das das Potential besitzt, in vivo Mutagenitätsprüfungen (OECD TG 474 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test und OECD 475 Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test) am Nager zu ersetzen, wobei letztere wesentliche Bestandteile in behördlichen Anmelde- bzw. Zulassungsverfahren darstellen (z.B. bei Industriechemikalien und Arzneimitteln). Mit dem vorliegenden Projekt soll der HET-MN als eine hochempfindliche aber gleichzeitig spezifische Ersatzmethode weiterentwickelt werden, welche klastogene (DNS strangbrechende) und aneugene (Chromosomen-fehlverteilende) Effekte von Prüfsubstanzen zu prognostizieren in der Lage ist. Diese Methode bietet gegenüber den derzeit gängigen behördlich geforderten Tierversuchen weitere Vorteile, was die Vorhersage genotoxischer Eigenschaften verbessert und dadurch den Verbraucherschutz in diesem Bereich stärkt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In the frame of the new chemical legislation REACH and the 7U' Amendment to the EU Cosmetics Directive the legislator has significantly intensified its efforts to reduce animal testing in the safety assessment of chemicals during recent years. The test methods to be replaced in the near future are mandatory for certain regulatory registration and approval procedures (cosmetics, industry chemicals, pharmaceuticals etc.). For the toxicological endpoint genotoxicity validated in vitro methods are already available. However, they usually suffer from insufficient prediction of the chemical's real, in vivo genotoxic potential. The Hen's Egg Test for Micronucleus Induction (HET-MN) which was developed at the University of Osnabrueck (Wolf et al, 1997, 2002, 2003, 2008) is a promising tool to supplement existing test batteries to obtain results of higher (more precise) predictivity. The method combines the established endpoint 'induction of micronuclei'

with the well characterized model of the bred hen's egg which enables metabolic activation, elimination, and excretion applied since years in accepted in vitro tests like the HET-CAM. The HET-MN detects clastogens (DNA strand breaking agents) and aneugens (chromosomes missegregation inducing agents) respectively. Therefore, the test method is especially considered as an alternative for the in vivo micronucleus test (OECD guideline 474) and the Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test (OECD guideline 475). In a recent project (0315278) the method was successfully transferred from the University of Osnabrueck to the Henkel AG & Co. KGaA as an industrial partner. Subsequently, the protocol has been finalized and further compound testing confirmed the good predictivity of the assay (15 of 16 substances were identified correctly) and also demonstrated a good intra and inter-laboratory reproducibility. Following the steps recommended by ECVAM for the acceptance of an in vitro assay the aim of the current project is to achieve the pre-validation of the HET-MN. The three participating laboratories Henkel, the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) and the research contract organization Harlan together will verify, and if necessary optimize a prediction model by applying coded chemicals not used before in the HET-MN. The long-term aim is to provide a fully validated and regulatory accepted method for the assessment of the toxicological endpoint genotoxicity. The results of the project will be reported to the public via conventional peer-reviewed scientific publication.

<b>Schlagworte</b>	Mutagenitätsprüfung; In-Vivo; OECD; Knochenmark; Chromosomenaberration; Behörde; Zulassungsverfahren; Industriechemikalien; Arzneimittel; DNA; Mutagener Stoff; Chromosomen; Tierversuch; Vorhersage; Genotoxizität; Verbraucherschutz; Hühnerei; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315803A
<b>Gesamtsumme</b>	357992 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung Harlan Cytotest Cell Research GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01032204
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Prävalidierung des HET-MN (Hen's Egg Test - Micronucleus Induction) als Ersatzmethode zur in vivo Mikrokernprüfung an Nagern - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Pre-validation of the HET-MN (Hen's Egg Test - Micronucleus Induction) as an alternative method for the in vivo micronucleus test (OECD guideline 474) - Part 2
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Abteilung Produktsicherheit, Fachgruppe Experimentelle Forschung
<b>Projektleiter</b>	Dr. Fieblinger, Dagmar (030/184123410)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2010 - 31.08.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Verbundvorhabens ist die Prävalidierung eines Ersatz- und Ergänzungsverfahrens (Alternativmethode) im Bereich der Mutagenitätsprüfung, das das Potential besitzt, in vivo Mutagenitätsprüfungen (OECD TG 474 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test und OECD 475 Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test) am Nager zu ersetzen. Die zu ersetzenden Prüfungen stellen wesentliche Bestandteile in behördlichen Anmelde- bzw. Zulassungsverfahren dar (z.B. bei Industriechemikalien und Arzneimitteln). Durch den Einsatz angebrüteter Hühnereier, wie sie bereits bei anderen, etablierten Alternativmethoden Verwendung finden (z.B. HET-CAM), soll eine hochempfindliche aber gleichzeitig spezifische Ersatzmethode weiterentwickelt werden, welche klastogene (DNS strangbrechende) und aneugene (Chromosomen-fehlverteilende) Effekte von Prüfsubstanzen zu prognostizieren in der Lage ist. Diese Methode bietet gegenüber den derzeit gängigen behördlich geforderten Tierversuchen weitere Vorteile, was die Vorhersage genotoxischer Eigenschaften verbessert und dadurch den Verbraucherschutz in diesem Bereich stärkt. Das Projekt wird sich in zwei Teile gliedern. Hauptziel im ersten Teil ist das Methodentraining, der Methodentransfer und die Etablierung einer Datenbank historischer Daten von Positiv- und Negativkontrollen. Im zweiten Teil erfolgt die eigentliche Prävalidierung der Methode an ausgewählten verblindeten Substanzen, und deren statistische Auswertung sowie ggf. eine Optimierung des Prüfmodells/der Prüfvorschrift. Die Projektergebnisse sollen in wissenschaftlichen Journalen publiziert werden. Das Hauptziel ist die Bereitstellung und Nutzung einer validierten und behördlich anerkannten Prüfmethode für den toxikologischen Endpunkt Mutagenität / Genotoxizität.



<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In the frame of the new chemical legislation REACH and the 7U' Amendment to the EU Cosmetics Directive the legislator has significantly intensified its efforts to reduce animal testing in the safety assessment of chemicals during recent years. The test methods to be replaced in the near future are mandatory for certain regulatory registration and approval procedures (cosmetics, industry chemicals, pharmaceuticals etc.). For the toxicological endpoint genotoxicity validated in vitro methods are already available. However, they usually suffer from insufficient prediction of the chemical's real, in vivo genotoxic potential. The Hen's Egg Test for Micronucleus Induction (HET-MN) which was developed at the University of Osnabrueck (Wolf et al., 1997, 2002, 2003, 2008) is a promising tool to supplement existing test batteries to obtain results of higher (more precise) predictivity. The method combines the established endpoint 'induction of micronuclei' with the well characterized model of the bred hen's egg which enables metabolic activation, elimination, and excretion applied since years in accepted in vitro tests like the HET-CAM. The HET-MN detects clastogens (DNA strand breaking agents) and aneugens (chromosomes missegregation inducing agents) respectively. Therefore, the test method is especially considered as an alternative for the in vivo micronucleus test (OECD guideline 474) and the Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test (OECD guideline 475). In a recent project (0315278) the method was successfully transferred from the University of Osnabrueck to the Henkel AG & Co. KGaA as an industrial partner. Subsequently, the protocol has been finalized and further compound testing confirmed the good predictivity of the assay (15 of 16 substances were identified correctly) and also demonstrated a good intra and inter-laboratory reproducibility. Following the steps recommended by ECVAM for the acceptance of an in vitro assay the aim of the current project is to achieve the pre-validation of the HET-MN. The three participating laboratories Henkel, the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) and the research contract organization Harlan together will verify, and if necessary optimize a prediction model by applying coded chemicals not used before in the HET-MN. The long-term aim is to provide a fully validated and regulatory accepted method for the assessment of the toxicological endpoint genotoxicity. The results of the project will be reported to the public via conventional peer-reviewed scientific publication.
<b>Schlagworte</b>	Mutagenitätsprüfung; In-Vivo; OECD; Knochenmark; Chromosomenaberration; Behörde; Zulassungsverfahren; Industriechemikalien; Arzneimittel; Hühnerei; DNA; Mutagener Stoff; Chromosomen; Tierversuch; Vorhersage; Genotoxizität; Verbraucherschutz; Datenbank; Statistische Auswertung; Prüfvorschrift; Zeitschrift; Prüfverfahren; Mutagenität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315803B
<b>Gesamtsumme</b>	167909 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01031381
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Erweiterte Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsgrenzschicht - Teilprojekt 4</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Extended prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid Interface - Part 4
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
<b>Projektleiter</b>	Dr. Liebsch, Manfred (030/84122275)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2010 - 31.07.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	(1) Ziel: Die Erfordernis eines In-vitro-Testverfahrens zur Untersuchung der akuten Toxizität von inhalativ wirksamen Stoffen ergibt sich aus den aktuell überarbeiteten OECD Prüfrichtlinien 403, 436, dem Guidance Dokument 39 sowie aus der EU-REACH Richtlinie. Danach sind Daten - unter Berücksichtigung der Expositionssituation - soweit möglich aus in-vitro Studien zur Einsparung von Tieren zu erheben. Ziel des Vorhabens ist daher die Reduktion von Tierversuchen bei der Bestimmung der akuten Zyto- und Genotoxizität von inhalierbaren Industriechemikalien durch Prävalidierung der Ali-Liquid-Interface Technologie. (2) Plan: Der Arbeitsplan der aktuellen Studie sieht die Erweiterung der Datenbasis vor. Insgesamt 4 Modellgase mit Toxizitätspotential und 2 Gase als Negativsubstanzen werden ergänzend durch die 4 beteiligten Laboratorien mit der ALI-Technologie untersucht. BfR-ZEBET realisiert Adaption der Endpunktmessung NeutralRed Uptake (NRU) im air-liquid Prüfverfahren; Vergleich der Endpunkte NRU vs.

elektronische Zellzählung (LZZ); Durchführung der Versuche mit Testgasen unter Verwendung der Endpunkte Comet Assay und LZZ, biometrische Analyse der Daten aller vier Projektpartnern (3) Verwertung: Die prävalidierte ALI-Technologie dient zur Erfassung der akuten Toxizität inhalierbarer Stoffe in-vitro. Unter Einbeziehung aller Studiendaten sowie von Tierversuchsdaten (Literatur) soll ein Prädiktionsmodell zur Vorhersage der toxikologischen Wirkung erarbeitet werden.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The acceptance of a more expanded application of a standardized, robust and predictive in vitro methodology for the toxicity evaluation after airborne exposures has improved significantly only in recent times (e.g. Draft proposals of OECD testing guideline 403, 436 and Guidance document 39; REACH regulation). This project aims to extend a current pre-validation study towards an in vitro methodology for the investigation of the toxic and genotoxic potential of inhalable substances by airborne exposure of the human lung cell line A-549 using the ALI technology ('ALI = air-liquid-interface'). Results of the first pre-validation Phase demonstrate a good intra- and inter-laboratory reproducibility. Against this background, the present follow-up project which mainly aims at the database extension, will be performed of the consortium (Fraunhofer-ITEM, Hannover; BAuA, Berlin; BfR-ZEBET, Berlin; UFZ-Leipzig). A total of four test gases with toxic potency and two test gases which serve as a negative control will be investigated. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. Before entering the international validation phase the enlargement of the database will therefore guarantee a secure assessment of this alternative method.

**Schlagworte**

In-Vitro; Prüfverfahren; Humantoxizität; Inhalation; Prüfvorschrift; Genotoxizität; Industriechemikalien; Vorhersage; Toxikologische Bewertung; Gasförmiger Stoff; Exposition; Lunge; Zelle; Akute Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen; Zytotoxizität; Datensammlung; Vergleichsuntersuchung; Statistik; Literaturoberwertung; Prognosemodell; Stoffbewertung; Ringversuch; Toxische Substanz; Biologische Wirkung; Schadstoffwirkung;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
LU20 - Luft: Immissionsbelastungen und Immissionswirkungen, Klimaänderung

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315792D

**Gesamtsumme**

225203 EUR

**DS-Nummer**

01031379

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Erweiterte Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsschicht - Teilprojekt 2**

**Themenübersetzung**

Extended prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid Interface - Part 2

**Institution**

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Biologische Arbeitsstoffe

**Projektleiter**

Dr. Linsel, Gunter (030/515484314)

**Laufzeit**

01.08.2010 - 31.07.2012

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Die Erfordernis eines In-vitro-Testverfahrens zur Untersuchung der akuten Toxizität von inhalativ wirksamen Stoffen ergibt sich aus den aktuell überarbeiteten OECD Prüfrichtlinien 403, 436, dem Guidance Dokument 39 sowie aus der EU-REACH Richtlinie. Danach sind Daten - unter Berücksichtigung der Expositionssituation - soweit möglich aus in-vitro Studien zur Einsparung von Tieren zu erheben. Ziel des Vorhabens ist daher die Reduktion von Tierversuchen bei der Bestimmung der akuten Zyto- und Genotoxizität von inhalierbaren Industriechemikalien durch Prävalidierung der Air-Liquid-Interface Technologie (ALI). Der Arbeitsplan der aktuellen Studie sieht die Erweiterung der Datenbasis vor. Insgesamt 4 Modellgase mit Toxizitätspotential und 2 Gase als Negativsubstanzen werden ergänzend durch die 4 beteiligten Laboratorien mit der ALI-Technologie untersucht. Konsortialpartner 1 (ITEM) realisiert die chemisch-analytische Kontrolle der Gasexpositionen und die Koordination des Projekts. Partner 4 (BAuA)

erfasst neben der Zyto- und Genotoxizität für alle Gase pilothaft für ein Modellgas die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in Zusammenarbeit mit Partner 2 (UFZ). Die prävalidierte ALI-Technologie dient zur Erfassung der akuten Toxizität inhalierbarer Stoffe in-vitro. Unter Einbeziehung aller Studiendaten sowie von Tierversuchsdaten (Literatur) soll ein Prädiktionsmodell zur Vorhersage der toxikologischen Wirkung erarbeitet werden.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The acceptance of a more expanded application of a standardized, robust and predictive in vitro methodology for the toxicity evaluation after airborne exposures has improved significantly only in recent times (e.g. Draft proposals of OECD testing guideline 403, 436 and Guidance document 39; REACH regulation). This project aims to extend a current pre-validation study towards an in vitro methodology for the investigation of the toxic and genotoxic potential of inhalable substances by airborne exposure of the human lung cell line A-549 using the ALI technology ('ALI = air-liquid-interface'). Results of the first pre-validation Phase demonstrate a good intra- and inter-laboratory reproducibility. Against this background, the present follow-up project which mainly aims at the database extension, will be performed of the consortium (Fraunhofer-ITEM, Hannover; BAuA, Berlin; BfR-ZEBET, Berlin; UFZ-Leipzig). A total of four test gases with toxic potency and two test gases which serve as a negative control will be investigated. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. Before entering the international validation phase the enlargement of the database will therefore guarantee a secure assessment of this alternative method.

**Schlagworte**

In-Vitro; Prüfverfahren; Humantoxizität; Inhalation; Prüfvorschrift; Vermeidung von Tierversuchen; Genotoxizität; Industriechemikalien; Vorhersage; Luftschadstoff; Literaturoberprüfung; Datensammlung; Prognosemodell; Schadstoffwirkung; Wirkungsanalyse; Biologische Wirkung; Toxikologische Bewertung; Gasförmiger Stoff; Exposition; Lunge; Zelle; Akute Toxizität; Zytotoxizität; Vergleichsuntersuchung; Stoffbewertung; Ringversuch; Toxische Substanz;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
LU20 - Luft: Immissionsbelastungen und Immissionswirkungen, Klimaänderung

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315792B

**Gesamtsumme**

167332 EUR

**DS-Nummer**

01032298

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Erweiterte Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsgrenzschicht - Teilprojekt 3**

**Themenübersetzung**

Extended prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid Interface - Part 3

**Institution**

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Umweltimmunologie <Leipzig>

**Projektleiter**

Dr. Bauer, Mario (0341/2351053)

**Laufzeit**

01.08.2010 - 31.07.2012

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Ziel dieser Studierenerweiterung ist die Reduktion von Tierversuchen bei der Bestimmung der Zyto- und Genotoxizität von inhalierbaren Industriechemikalien (im Umfeld des Arbeits-, Verbraucher-, Gesundheits- und Umweltschutzes) durch eine standardisierte Alternativmethode. Die ersten Ergebnisse aus dem Vorhaben (FKZ.: 0313963B) zeigten, dass diese in der Prävalidierung befindliche Alternativmethode ein viel versprechendes Untersuchungskonzept darstellt. Andererseits wurde an den Ergebnissen auch deutlich, dass für eine abschließende, solide Beurteilung die Datenbasis erweitert werden muss. Die Studierenerweiterung umfasst die Untersuchung von 5 weiteren Modellgasen (3 mit Toxizitätspotenzial und 2 Negativsubstanzen) und des Nachweises der grundsätzlichen Verwendbarkeit weiterer Endpunkte (Entzündungsmarker) in das zu validierende Prüfverfahren. Zur Erfassung der Intra- und Inter-Laborvariabilität werden die Prüfungen von 4 Laboren (aus den Bereichen des Arbeits-, Gesundheits-,

Verbraucher-, Umweltschutzes und der Risikobewertung) durchgeführt und die erhobenen Daten statistisch zentral aufgearbeitet (BfR, AG Biometrie).

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The acceptance of a more expanded application of a standardized, robust and predictive in vitro methodology for the toxicity evaluation after airborne exposures has improved significantly only in recent times (e.g. Draft proposals of OECD testing guideline 403, 436 and Guidance document 39; REACH regulation). This project aims to extend a current pre-validation study towards an in vitro methodology for the investigation of the toxic and genotoxic potential of inhalable substances by airborne exposure of the human lung cell line A-549 using the ALI technology ('ALI = air-liquid-interface'). Results of the first pre-validation Phase demonstrate a good intra- and inter-laboratory reproducibility. Against this background, the present follow-up project which mainly aims at the database extension, will be performed of the consortium (Fraunhofer-ITEM, Hannover; BAuA, Berlin; BfR-ZEBET, Berlin; UFZ-Leipzig). A total of four test gases with toxic potency and two test gases which serve as a negative control will be investigated. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. Before entering the international validation phase the enlargement of the database will therefore guarantee a secure assessment of this alternative method.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Genotoxizität; Industriechemikalien; Prüfverfahren; Risikoanalyse; Statistische Daten; Akute Toxizität; Inhalation; Toxikologische Bewertung; Gasförmiger Stoff; Grenzschrift; Exposition; Lunge; Zelle; Humantoxizität; In-Vitro; Standardmethode; Datensammlung; Stoffbewertung; Toxische Substanz; Validierung; Tracer; Ringversuch; Arbeitssicherheit; Gesundheitsvorsorge; Verbraucherschutz; Umweltschutz; Zytotoxizität; Vorhersage; Prognosemodell; Schadstoffwirkung; Biologische Wirkung; Luftschadstoff;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) LU20 - Luft: Immissionsbelastungen und Immissionswirkungen, Klimaänderung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315792C
<b>Gesamtsumme</b>	182221 EUR
<b>Projektpartner</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung, Zentralverwaltung Bundesinstitut für Risikobewertung Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin <Dortmund>

---

<b>DS-Nummer</b>	01032232
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Erweiterte Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsschicht - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Extended prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid Interface - Part 1
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Knebel, Jan (0511/5350273)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2010 - 31.07.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Erfordernis eines In-vitro-Testverfahrens zur Untersuchung der akuten Toxizität von inhalativ wirksamen Stoffen ergibt sich aus den aktuell überarbeiteten OECD Prüfrichtlinien 403, 436, dem Guidance Dokument 39 sowie aus der EU-REACH Richtlinie. Danach sind Daten - unter Berücksichtigung der Expositionssituation - soweit möglich aus in-vitro Studien zur Einsparung von Tieren zu erheben. Ziel des Vorhabens ist daher die Reduktion von Tierversuchen bei der Bestimmung der akuten Zyto- und Genotoxizität von inhalierbaren Industriechemikalien durch Prävalidierung der Ali-Liquid-Interface Technologie. Der Arbeitsplan der aktuellen Studie sieht die Erweiterung der Datenbasis vor. Insgesamt 4 Modellgase mit Toxizitätspotential und 2 Gase als Negativsubstanzen werden ergänzend durch die 4

	beteiligten Laboratorien mit der ALI-Technologie untersucht. Konsortialpartner I (ITEM Hannover) realisiert die Entwicklungsarbeiten zur Generierung der Testgase, das Monitoring der Expositionsatmosphären sowie erste orientierende Experimente zur Eingrenzung der Konzentrationsbereiche. Der Transfer der erarbeiteten Verfahren und Methoden in die Partnerlaboratorien, die Rotation der Aufbauten im Projektverlauf unter den 4 beteiligten Laboren, die Durchführung der Prüfung der Testgase am Fh-ITEM sowie die Koordination des Projektes werden vom ITEM Hannover (Partner I) durchgeführt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The acceptance of a more expanded application of a standardized, robust and predictive in vitro methodology for the toxicity evaluation after airborne exposures has improved significantly only in recent times (e.g. Draft proposals of OECD testing guideline 403, 436 and Guidance document 39; REACH regulation), This project aims to extend a current pre-validation study towards an in vitro methodology for the investigation of the toxic and genotoxic potential of inhalable substances by airborne exposure of the human lung cell line A-549 using the ALI technology ('ALI = air-liquid-interface'). Results of the first pre-validation Phase demonstrate a good intra- and inter-laboratory reproducibility. Against this background, the present follow-up project which mainly aims at the database extension, will be performed of the consortium (Fraunhofer-ITEM, Hannover; BAuA, Berlin; BfR-ZEBET, Berlin; UFZ-Leipzig). A total of four test gases with toxic potency and two test gases which serve as a negative control will be investigated. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. Before entering the international validation phase the enlargement of the database will therefore guarantee a secure assessment of this alternative method.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Prüfverfahren; Inhalation; Prüfvorschrift; Genotoxizität; Industriechemikalien; Vorhersage; Vermeidung von Tierversuchen; Stoffbewertung; Toxische Substanz; Toxikologische Bewertung; Lunge; Zelle; Gasförmiger Stoff; Grenzschicht; Exposition; Humantoxizität; Akute Toxizität; Zytotoxizität; Validierung; Datensammlung; Vergleichsuntersuchung; Ringversuch; Schadstoffexposition; Schadstoffgehalt; Schadstoffwirkung; Biologische Wirkung; Luftschadstoff;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) LU20 - Luft: Immissionsbelastungen und Immissionswirkungen, Klimaänderung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315792A
<b>Gesamtsumme</b>	586374 EUR
<b>Projektpartner</b>	Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH Bundesinstitut für Risikobewertung Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin <Dortmund>
<hr/>	
<b>DS-Nummer</b>	01034413
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines 'Contact Allergen Activated T-Cell (CAATC)-Assay' mit dendritischen Zellen der Haut: Sensibilisierungsnachweis über den Endpunkt LC-induzierte Expression von linienspezifischen T-Zell-Transkriptionsfaktoren</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a 'Contact Allergen Activated T-Cell (CAATC)-Assay' using dendritic cells from skin: characterization of the sensitizing potency of chemicals via dendritic cell-induced expression of lineage specific T cell transcription factors
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Abteilung Produktsicherheit, Fachgruppe Experimentelle Forschung
<b>Projektleiter</b>	Dr. Peiser, Matthias (030/84123414) - Matthias.Peiser@bfr.bund.de
<b>Laufzeit</b>	01.07.2010 - 30.06.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Im tierversuchsfreien T-Zell-Aktivierungssassay CAATC sollen Kontakt-Allergiereaktionen wie sie in der menschlichen Haut vorkommen in vitro quantitativ erfasst werden. Dafür werden Differenzierung und Proliferation von ursprünglich naiven T-Lymphozyten in qRT-PCR und FACS-Analyse detektiert. Modellzellen für epidermale Langerhans-Zellen (MoLCS) werden im CAATC-Assay mit verschiedenen Kontaktallergenen

und Nicht-Sensitizern stimuliert und nach einem Reifungsprozess, wie er in vivo bei der Migration erfolgt, mit T-Zellen kokultiviert. Ziel ist es, die T-Zell-Antworten Stimulus-spezifisch zu erfassen und voneinander abgrenzen zu können. In diesem Projekt werden die Expressionslevel für Transkriptionsfaktoren und Zytokine für T-Helfer Typ 1 (TH1), TH2, TH17, TH22 und regulatorische T-Zellen (TReg) gemessen und die anteilmäßigen Verteilungen dieser T-Zellen für jeden Stimulus individuell bestimmt. Für die Zellzahlen, Zytokindosen, Kulturbedingungen und FACS-Voranalysen sind Standards bereits definiert. Für die Analyse der T-Zell-Transkriptionsfaktoren werden die Versuchsbedingungen für die qRT-PCR-Analyse bis September 2010 optimiert. In einer Pilotphase über vier Monate wird der CAATC-Assay bis zu den FACS-Voranalysen durchgeführt. Der vollständige Assay wird dann mit sieben Sensitizern und fünf Non-Sensitizern mit Primärzellen von zwanzig Spendern und den Zelllinien wiederholt. In der Simplify 1-Phase werden die Affymetrix Genarrays von Kontaktallergen-stimulierten MoLCs durchgeführt. Nach den Auswertungen der Arrays von 20 Spendern sollen reproduzierbare, neue Biomarker identifiziert werden. In der Simplify 2-Phase soll eine Batterie von neuen Kontaktallergie-Markern auf MoLCs definiert werden. Die Ergebnisse aus dem Projekt CAATC-Assay sollen in wissenschaftlichen Journalen publiziert werden. Nach Validierung sollte dieser Multiparameter in vitro-Assay sehr gute Aussicht haben, in eine verbindliche EU- oder auch OECD-Testmethode umgesetzt zu werden.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

We propose to develop an in vitro testing system capable of characterizing the sensitizing potency of contact allergens through measurement of the intensity of induced immune cell responses via certain biological endpoints, i.e. expression of lineage specific transcription factors in T cell subpopulations. This testing system would allow to detect cell proliferation and differentiation of the true effector cell populations responsible for hypersensitivity reactions, T-helper(TH) cells and cytotoxic T cells (CTLs). To simulate the chemically induced allergy type IV-reaction of human skin in vitro, we will apply dendritic cells as they occur in human epidermis, so called Langerhans cells (LCs), in a T cell activation assay ('Contact Allergen Activated T Cell (CAATC)-Assay'). In individual experiments, monocyte-derived Langerhans Cell-like Cells (MoLCs) will be stimulated with seven sensitizers (classified as strong and less strong) and five nonsensitizers. These cells can be considered as surrogates for LCs in vivo that migrate to the regional lymph nodes as activated cells. In cocultures of LCs together with CD4+ T cells, polarization of naive T cells toward specific effector T cells will be induced after subsequent interaction. The following biological endpoints will be explored in the CAATC-Assay: 1. Chemotactic migration of LCs through a 8 µm porous of a Transwell-system; 2. Flow cytometric characterization of cell surface markers like costimulatory and adhesion molecules on LCs; 3. Expression of transcription factors specific for effector T cell subpopulations by quantitative real-time-PCR. In our in vitro allergy testing system the transcription factors Runx3, T-bet, GATA-3, RORC2, and FOXP3 will be evaluated for the first time according to their eligibility to serve as functional markers for induction of CTLs, TH1, TH2, TH17, or regulatory T cells (TReg). qRT-PCR analyses of the expression of effector T cells are expected to point to specific surface markers on LC-stimulators in coculture and thereby serve as a feedback parameter for the strength of activation. Further markers will subsequently be identified in the 'Simplify phase' through microarray analyses of LCs derived from qRT-PCR analyzed cocultures. Finally the testing system will be adopted to immediately available LC-like cell line MUTZ-3. As a result of our project a robust and animal-free in vitro assay will be available capable of indicating the induction of a differentiated contact allergy response of the immune system that may occur in the human body upon exposure to chemical sensitizers.

**Schlagworte**

Mensch; Haut; In-Vitro; Lymphozyten; Zelle; In-Vivo; Migration; Sieb; Biomarker; Elektrische Batterie; Tracer; Zeitschrift; Validierung; Europäische Union; OECD; Allergen; Vermeidung von Tierversuchen;

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

315724

**Gesamtsumme**

199184 EUR

**DS-Nummer**

01028245

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Prävalidierung des ex vivo Modells Precision cut lung slices (PCLS) zur Prädiktion respirationstoxikologischer Effekte - Teilprojekt 3**

**Themenübersetzung**

Prevalidation of ex vivo model precision-cut lung slices for prediction of respiratory toxicity - Part 3

**Institution**

BASF Societas Europaea, Abteilung GV/TB

**Projektleiter**

Dr.sc.hum. Boehn, Susanne (0621/6056731)

<b>Laufzeit</b>	01.06.2010 - 31.05.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel dieses Vorhabens ist die Entwicklung, Standardisierung und wissenschaftliche Prävalidierung der Precision cut lung slices (PCLS) als ex vivo Ersatzmethode zu den bisher gebräuchlichen Tiervorversuchen der Inhalationstoxikologie (OECD guideline for testing of chemicals 403/433/436, acute inhalation toxicology, adopted 12. May 1981, tracheale toxikologische Instillationsstudien, speziell Expositions-Dosisfindungsstudien). Auf diese Weise soll durch Chemikalien-induzierte lokale Toxizität (Irritation und Inflammation) ex vivo in lebenden Lungengewebe ohne Tierversuche bestimmt werden. Die Prävalidierung soll in drei teilnehmenden Laboren (Partner (P) 1, Fraunhofer ITEM; P2, BASF SE; P3 RWTH Aachen) unter Mitwirkung des BfR, ZEBET (P4) durchgeführt werden. Das Vorhaben dient im Kern der interlaboriellen Prävalidierung der Alternativmethode PCLS in drei teilnehmenden Laboren (P1, Fraunhofer ITEM; P2, BASF SE; P3 RWTH Aachen). Hierzu soll 1. das Modell nach Erstellung einer SOP in jedem Labor etabliert werden und 2. 20 verschiedene Chemikalien auf deren Effekte (1. Zytotoxizität, 2. pro-inflammatorische Zytokine) in PCLS untersucht werden. Die Ergebnisse sollen 3. im Vergleich zu historischen Ergebnissen inhalationstoxikologischer Studien verglichen werden. Die Chemikalien werden von P2 verwaltet und die Ergebnisse werden von P1, P2 und P4 mit in vivo Daten korreliert.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Implementation of the EU regulation on the registration, evaluation, and authorisation of new and existing chemicals (REACH) will increase the number of experimental animals used, unless new in vitro tests and test strategies will be available in time. The 7 <sup>th</sup> amendment to the Cosmetics Directive 76/768/EEC also pushes the development of alternative methods. The imperative to develop alternative methods in the field of respiratory toxicology in the context of the 'three R's' is currently the basis for the employment of organotypic lung cultures. By using live lung tissue (precision-cut lung slices, PCLS) as an ex vivo model (of acute pulmonary injury chemicals can partly be tested for respiratory toxicity without any animal experiments. In this case, it is feasible to obtain results with fewer animals (reduction) and to avoid inhalation exposures of animals in pre-studies (refinement). The impact of in vitro methods in risk assessment, however, is clearly limited, and so far no full replacement of the use of animal models for the evaluation of inhalation exposure to chemicals in regulatory processes can be achieved. The aim of this project is the prevalidation of live lung tissue for determination of toxic thresholds of chemicals in dose range finding (DRF) inhalation studies for regulatory purposes according to guideline OECD 403/433/436 (acute inhalation toxicology, adopted May 12, 1981). Usually three doses of each chemical are tested in animals for 5 or 14 days, with 5 animals/group. Those DRF studies should be replaced by experiments in tissue culture. After validation of the model about 20% of inhalation toxicology studies could be replaced. This equals about 6,000 animals per year. Characteristic features of chemically induced injury to lung tissue are e.g. cellular changes and respiratory inflammation. Both cellular alterations and release of inflammatory cytokines as quantifiable parameters can be assessed simultaneously in the organotypic tissue model (Nassimi et al., 2009, Henjakovic et al., 2008b). Hence, it is possible to characterise local respiratory irritation as well as inflammation induced by chemicals. The use of lung tissue provides the chance to expose alveoli with many cell types to analyse the impact of chemicals directly in tissue. Within the BMBF project, organotypic tissue cultures will be short-term exposed to increasing concentrations of 20 selected chemicals. For each chemical, cell viability (CV <sub>50</sub> ) and induced cytokines will be quantified. A two-tiered approach will be used for the determination of cytotoxicity: (I) simple determination of changes in cell viability, as measured by the leakage of cell components such as lactate dehydrogenase (LDH), and by changes in metabolic enzyme activity (Wst-1 assay), (II) followed by live/dead fluorescence staining.
<b>Schlagworte</b>	Standardisierung; Lunge; In-Vivo; OECD; Richtlinie; Leitfaden; Chemikalienprüfung; Chemikalien; Toxizität; Biologisches Gewebe; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315720C
<b>Gesamtsumme</b>	284216 EUR
<b>Projektpartner</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung, Zentralverwaltung Universitätsklinikum Aachen

<b>DS-Nummer</b>	01028239
<b>Originalthema</b>	<b>Ersatz des Tierbedarfs beim Nachweis von Endotoxinen</b>
<b>Institution</b>	Bundesamt fuer Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung EU Kooperation / Mikrobiologie, Fachgebiet Bakteriologische Sicherheit
<b>Projektleiter</b>	Dr. Montag-Lessing, Thomas (06103/778020) - month@pei.de
<b>Laufzeit</b>	01.06.2010 - 31.05.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Nachdem der Kaninchen-Pyrogentest erfolgreich durch den Monozyten-Aktivierungstest (MAT) ersetzt wurde (EP-Monographie 2009), soll nun der Limulus polyphemus-Amoebocyten-Lysat-Test (LAL-Test) abgelöst werden. Der LAL-Test ist zwar kein Tierversuch im engeren Sinne, jedoch muss den Tieren zur Gewinnung der Reagenzien Hämolymphe entnommen werden, was zu Leiden und Tod der Tiere führt. Beispielsweise wurden im Jahr 2007 allein an der Ostküste der USA 430.000 Pfeilschwanzkrebse zur Entnahme von Hämolymphe gefangen; an dieser Prozedur starben mehr als 60.000 Tiere, was einer Letalität von 14 Prozent entspricht. LAL-Tests werden auch hierzulande in der Pharmaindustrie in enormen Umfang eingesetzt, sodass der Tierschutz in Deutschland betroffen ist. Die Ablösung des LAL-Tests soll durch eine Weiterentwicklung des MAT geschehen: auf der Basis von im PEI entwickelten Technologien sollen innovative Methoden entwickelt werden, welche sowohl die Sensitivität der heutigen LAL-Tests erreichen, als auch innerhalb weniger Stunden durchführbar sind, um eine praxisnahe, für die Industrie akzeptable Alternative zum LAL-Test zu schaffen. Die erforderliche Sensitivität soll über eine Anreicherungstechnik für Endotoxin mittels Beads erreicht werden, welche mit LPS-affinen Liganden beladen sind; dieses Prinzip wurde vom Antragsteller in Vorversuchen bereits erfolgreich erprobt. Natürliche Liganden für Endotoxin (z.B. humanes LPS Binding Protein, humanes CD14) sollen kloniert und gentechnisch hergestellt werden. Die erforderliche Testbeschleunigung soll mittels verschiedener Methoden erreicht werden (z.B. Nachweis der mRNA für die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF mittels Real Time RT-PCR, Nachweis der genannten Zytokine mittels Durchflusszytometrie). Die zu entwickelnden neuartigen Methoden sollen in Zusammenarbeit mit der IPAL GmbH, Berlin (Vertragspartner des PEI in punkto Patentierung und Lizenzierung) patentiert und vermarktet werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Recently, the Rabbit Pyrogen Test has been officially replaced by in vitro assays; the monograph 'Monocyte Activation Test' (MAT) has been implemented via decision by the European Pharmacopoeia Commission in March 2009. However, medicinal products and their starting materials are still being tested for endotoxin impurities using the Limulus polyphemus Amebocyte Lysate Test (LAL test). To collect the starting material, haemolymph has to be drawn from wild living horseshoe crabs. LAL tests are also used by industry and authorities in Germany to a significant extent. Although the determination of endotoxins in the MAT test can be performed without any problems, the MAT test in its current variations cannot replace the LAL tests, since the sensitivity of MAT tests is insufficient and the test procedure is too time-consuming. To create a feasible alternative to the LAL test, the PEI aims at developing innovative methods on the Basis of new technologies which not only reach the sensitivity of the current LAL tests (100 fg/ml) but can also be performed within few hours. The sensitivity required shall be achieved by an enrichment method for endotoxin using beads charged with LPS-affinity ligands; that mechanism was tested successfully in preliminary assays at the PEI. The ligands (e.g. human LPS binding protein, human CD14) will be cloned and produced by genetic engineering. Different methods including mRNA detection coding for cytokines IL-1 beta, IL-6 and TNF-alpha using Real Time RTPCR and detection of the above mentioned cytokines by flow cytometry will be used to perform the tests in a shorter period of time.
<b>Schlagworte</b>	Tierschutz; Endotoxin; Protein; Toxikologische Bewertung; Krustazeen; Chemikalienprüfung; Alternativtechnologie; Biotest; Anreicherung; Klonierung [DNA]; Schnelltest; Stoffbewertung; PCR-Technik; DNA-Analyse; Prüfverfahren; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315709
<b>Gesamtsumme</b>	796886 EUR

---

**DS-Nummer** 01028244



<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Prävalidierung des ex vivo Modells Precision cut lung slices (PCLS) zur Prädiktion respirationstoxikologischer Effekte - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation of ex vivo mode) precision-cut lung slices for prediction of respiratory toxicity - Part 2
<b>Institution</b>	Universitätsklinikum Aachen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	PD.Dr. Martin, Christian (0241/8089122)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2010 - 31.05.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel dieses Vorhabens ist die Entwicklung, Standardisierung und wissenschaftliche Prävalidierung der Precision cut lung slices (PCLS) als ex vivo Ersatzmethode zu den bisher gebräuchlichen Tiervorversuchen der Inhalationstoxikologie (OECD guideline for testing of chemicals 403/433/436, acute inhalation toxicology, adopted 12. May 1981, tracheale toxikologische Instillationsstudien, speziell Expositions-Dosisfindungsstudien). Auf diese Weise soll durch Chemikalien-induzierte lokale Toxizität (Irritation und Inflammation) ex vivo in lebenden Lungengewebe ohne Tierversuche bestimmt werden. Die Prävalidierung soll in drei teilnehmenden Laboren (Partner (P) 1, Fraunhofer ITEM; P2, BASF SE; P3 RWTH Aachen) unter Mitwirkung des BfR, ZEBET (P4) durchgeführt werden. Das Vorhaben dient im Kern der interlaboriellen Prävalidierung der Alternativmethode PCLS in drei teilnehmenden Laboren (P1, Fraunhofer ITEM; P2, BASF SE; P3 RWTH Aachen). Hierzu soll 1. das Modell nach Erstellung einer SOP in jedem Labor etabliert werden und 2. 20 verschiedene Chemikalien auf deren Effekte (1. Zytotoxizität, 2. pro-inflammatorische Zytokine) in PCLS untersucht werden. Die Ergebnisse sollen 3. im Vergleich zu historischen Ergebnissen inhalationstoxikologischer Studien verglichen werden. Die Chemikalien werden von P2 verwaltet und die Ergebnisse werden von P1, P2 und P4 mit in vivo Daten korreliert.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Implementation of the EU regulation on the registration, evaluation, and authorisation of new and existing chemicals (REACH) will increase the number of experimental animals used, unless new in vitro tests and test strategies will be available in time. The 7 <sup>th</sup> amendment to the Cosmetics Directive 76/768/EEC also pushes the development of alternative methods. The imperative to develop alternative methods in the field of respiratory toxicology in the context of the 'three R's' is currently the basis for the employment of organotypic lung cultures. By using live lung tissue (precision-cut lung slices, PCLS) as an ex vivo mode( of acute pulmonary injury chemicals can partly be tested for respiratory toxicity without any animal experiments. In this case, it is feasible to obtain results with fewer animals (reduction) and to avoid inhalation exposures of animals in pre-studies (refinement). The impact of in vitro methods in risk assessment, however, is clearly limited, and so far no full replacement of the use of animal models for the evaluation of inhalation exposure to chemicals in regulatory processes can be achieved. The aim of this project is the prevalidation of live lung tissue for determination of toxic thresholds of chemicals in dose range finding (DRF) inhalation studies for regulatory purposes according to guideline OECD 403/433/436 (acute inhalation toxicology, adopted May 12, 1981). Usually three doses of each chemical are tested in animals for 5 or 14 days, with 5 animals/group. Those DRF studies should be replaced by experiments in tissue culture. After validation of the model about 20% of inhalation toxicology studies could be replaced. This equals about 6,000 animals per year. Characteristic features of chemically induced injury to lung tissue are e.g. cellular changes and respiratory inflammation. Both cellular alterations and release of inflammatory cytokines as quantifiable parameters can be assessed simultaneously in the organotypic tissue model (Nassimi et al., 2009, Henjakovic et al., 2008b). Hence, it is possible to characterise local respiratory irritation as well as inflammation induced by chemicals. The use of lung tissue provides the chance to expose alveoli with many cell types to analyse the impact of chemicals directly in tissue. Within the BMBF project, organotypic tissue cultures will be short-term exposed to increasing concentrations of 20 selected chemicals. For each chemical, cell viability (CV <sub>50</sub> ) and induced cytokines will be quantified. A two-tiered approach will be used for the determination of cytotoxicity: (I) simple determination of changes in cell viability, as measured by the leakage of cell components such as lactate dehydrogenase (LDH), and by changes in metabolic enzyme activity (Wst-1 assay), (II) followed by live/dead fluorescence staining.
<b>Schlagworte</b>	Standardisierung; Lunge; In-Vivo; OECD; Richtlinie; Leitfaden; Chemikalienprüfung; Chemikalien; Toxizität; Biologisches Gewebe; Tierversuch; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315720B

<b>Gesamtsumme</b>	190008 EUR
<b>Projektpartner</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung, Zentralverwaltung Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) BASF Societas Europaea (SE)
<b>DS-Nummer</b>	01028243
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundvorhaben: Prävalidierung des ex vivo Modells Precision cut lung slices (PCLS) zur Prädiktion respirationstoxikologischer Effekte - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation of ex vivo mode) precision-cut lung slices for prediction of respiratory toxicity - Part 1
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Sewald, Katherina (0511/5350323)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2010 - 31.03.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel dieses Vorhabens ist die Entwicklung, Standardisierung und wissenschaftliche Prävalidierung der Precision cut lung slices (PCLS) als ex vivo Ersatzmethode zu den bisher gebräuchlichen Tiervorversuchen der Inhalationstoxikologie (OECD guideline for testing of chemicals 403/433/436, acute inhalation toxicology, adopted 12. May 1981, tracheale toxikologische Instillationsstudien, speziell Expositions-Dosisfindungsstudien). Auf diese Weise soll durch Chemikalien-induzierte lokale Toxizität (Irritation und Inflammation) ex vivo in lebenden Lungengewebe ohne Tierversuche bestimmt werden. Die Prävalidierung soll in drei teilnehmenden Laboren (Partner (P) 1, Fraunhofer ITEM; P2, BASF SE; P3 RWTH Aachen) unter Mitwirkung des BfR, ZEBET (P4) durchgeführt werden. Das Vorhaben dient im Kern der interlaboriellen Prävalidierung der Alternativmethode PCLS in drei teilnehmenden Laboren (P1, Fraunhofer ITEM; P2, BASF SE; P3 RWTH Aachen). Hierzu soll 1. das Modell nach Erstellung einer SOP in jedem Labor etabliert werden und 2. 20 verschiedene Chemikalien auf deren Effekte (1. Zytotoxizität, 2. pro-inflammatorische Zytokine) in PCLS untersucht werden. Die Ergebnisse sollen 3. im Vergleich zu historischen Ergebnissen inhalationstoxikologischer Studien verglichen werden. Die Chemikalien werden von P2 verwaltet und die Ergebnisse werden von P1, P2 und P4 mit in vivo Daten korreliert.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Implementation of the EU regulation on the registration, evaluation, and authorisation of new and existing chemicals (REACH) will increase the number of experimental animals used, unless new in vitro tests and test strategies will be available in time. The 7 <sup>th</sup> amendment to the Cosmetics Directive 76/768/EEC also pushes the development of alternative methods. The imperative to develop alternative methods in the field of respiratory toxicology in the context of the 'three R's' is currently the basis for the employment of organotypic lung cultures. By using live lung tissue (precision-cut lung slices, PCLS) as an ex vivo mode (of acute pulmonary injury chemicals can partly be tested for respiratory toxicity without any animal experiments. In this case, it is feasible to obtain results with fewer animals (reduction) and to avoid inhalation exposures of animals in pre-studies (refinement). The impact of in vitro methods in risk assessment, however, is clearly limited, and so far no full replacement of the use of animal models for the evaluation of inhalation exposure to chemicals in regulatory processes can be achieved. The aim of this project is the prevalidation of live lung tissue for determination of toxic thresholds of chemicals in dose range finding (DRF) inhalation studies for regulatory purposes according to guideline OECD 403/433/436 (acute inhalation toxicology, adopted May 12, 1981). Usually three doses of each chemical are tested in animals for 5 or 14 days, with 5 animals/group. Those DRF studies should be replaced by experiments in tissue culture. After validation of the model about 20% of inhalation toxicology studies could be replaced. This equals about 6,000 animals per year. Characteristic features of chemically induced injury to lung tissue are e.g. cellular changes and respiratory inflammation. Both cellular alterations and release of inflammatory cytokines as quantifiable parameters can be assessed simultaneously in the organotypic tissue model (Nassimi et al., 2009, Henjakovic et al., 2008b). Hence, it is possible to characterise local respiratory irritation as well as inflammation induced by chemicals. The use of lung tissue provides the chance to expose alveoli with many cell types to analyse the impact of chemicals directly in tissue. Within the BMBF project, organotypic tissue cultures will be short-term exposed to increasing concentrations of 20 selected chemicals. For each chemical, cell viability (CV <sub>50</sub> ) and induced cytokines will be quantified. A two-tiered approach will be used for the determination of cytotoxicity: (1) simple determination of changes in cell viability, as measured by the leakage of cell components such as lactate dehydrogenase (LDH), and by

	changes in metabolic enzyme activity (Wst-1 assay), (II) followed by live/dead fluorescence staining.
<b>Schlagworte</b>	Standardisierung; Lunge; In-Vivo; OECD; Richtlinie; Leitfaden; Chemikalienprüfung; Chemikalien; Toxizität; Biologisches Gewebe; Tierversuch; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315720A
<b>Gesamtsumme</b>	292718 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universitätsklinikum Aachen BASF Societas Europaea (SE)
<hr/>	
<b>DS-Nummer</b>	01028241
<b>Verbundthema</b>	<b>Prävalidierung- und Validierung der CULTEX-Methode</b>
<b>Originalthema</b>	<b>In-vitro-Bestimmung der akuten Toxizität inhalativ wirkender Feinstäube und Nanopartikel nach Direktexposition kultivierter Zellen vom Respirationstrakt des Menschen, Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation and validation of the CULTEX method. In vitro analysis of the acute toxicity of inhalable fine dusts and nanoparticles after direct exposure of cultivated human cells from the respiratory tract. Subproject 2
<b>Institution</b>	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pathologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Pohl, Christine (06131/174204)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2010 - 30.04.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel dieses Vorhabens ist die Reduktion von Tierversuchen im Bereich der akuten Inhalationstoxikologie durch Einsatz einer standardisierten in vitro Direktexpositionsmethode zur Untersuchung partikelhaltiger Atmosphären und Bestimmung des zytotoxischen und inflammatorischen Potentials der betreffenden Teststäube. Die Daten werden zur Beurteilung der Intra- und Inter-Laboratoriumsvariabilität herangezogen und müssen sowohl Aufschluss über deren Reproduzierbarkeit, Robustheit und Stabilität geben, als auch die Grundlage für die Prävalidierung der Methode liefern. Zu Projektbeginn werden die experimentellen Voraussetzungen geschaffen, um die unter den prüfungsspezifischen Bedingungen notwendigen Anforderungen an das In-vitro-System zu realisieren. Gleichzeitig werden Methoden etabliert und evaluiert, die zur Exposition der kultivierten Zellen mit Partikeln, der Charakterisierung der Expositionsatmosphäre sowie der Bestimmung der biologischen Endpunkte notwendig sind. Im nächsten Schritt werden Expositionen mit ausgewählten Partikeln (DQ12, TiO <sub>2</sub> -P25, CB14, ZnO, BaSO <sub>4</sub> , ALOOH I, CeO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub> , CuO nano und CuO micro) in den 3 Expositions laboratorien durchgeführt. Die Auswahl der Stoffe richtet sich nach deren Toxizität, Verfügbarkeit, dem Handling und ihrem Status als Referenzsubstanzen für inhalationstoxikologische Untersuchungen. Abschließend erfolgt anhand der ermittelten Datenlage eine Bewertung der In-vitro-Methode (Prävalidierung) und die Erstellung eines Prädiktionsmodells.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The aim of the research project is the reduction of animal studies in the field of acute inhalation toxicology by a standardized in-vitro direct exposure method for studying particulate atmospheres. In view of the upcoming implementation of the new European chemical legislation REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) and the current discussion about hazardous effects of inhalable particles, it is expected that this standardized in-vitro method will be included in the OECD Test Guideline 403. For this purpose, three laboratories with corresponding expertise (cell biology of the respiratory tract, exposure of cultivated cells directly at the air/liquid interface) will generate data, e.g. with regard to cytotoxicity (Table 1), on human lung cells (e.g. A549) after exposure to selected particles. Special emphasis will be placed on dosimetric aspects for the relative comparison of the toxicological potency of different dusts. The data will be used for the evaluation of the inter- and intra-laboratory variability, providing information on the reproducibility, robustness and stability of the method and a basis for the respective formal validation requirements. In compliance with the requirements of the project, the methods will be established in the individual laboratories at the beginning of the project and subsequently harmonized between the groups

with a focus on cultivation, cell exposure and data aspects. The endpoints marked with red asterisks will be performed by all laboratories according to harmonized Standard Operating Procedures, whereas the other parameters may be used for confirmation of the data. Exposure experiments will be carried out with selected particles (DQ12, TiO2-P25, CB14, ZnO, BaSO4, ALOOH 1, CeO2, ZrO2, CuO nano and CuO micro) in all three laboratories. The generated results will be mainly compared to data available from animal experiments. This allows the assessment of the relevance of the in-vitro method and the development of a preliminary prediction model (PM). In a second phase, based on the prevalidation concept of ECVAM, the results of the study will be validated according to the scientific requirements of the OECD. A separate application for funding (2 years) will then be submitted for this period.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; In-Vitro; Zytotoxizität; In-Vivo; Exposition; Zelle; Cerdioxid; Toxizität; Referenzmaterial; Inhalation; Toxikologie; Nanopartikel; Atemtrakt; Validierung; Akute Toxizität; Schadstoffwirkung; Feinstaub; Staubexposition; Kulturtechnik; Mensch; Minderungspotenzial; Nanotoxikologie; Standardmethode; Partikelförmige Luftverunreinigung; Biologische Wirkung; Wirkungsanalyse; Lungenerkrankung; Datengewinnung; Stoffbewertung; Prognosemodell; Korrelationsanalyse; Biotest; Prüfverfahren; Toxikologische Bewertung; Zinkoxid; Bariumsulfat; Kupferoxid; Zirkoniumdioxid; Aluminiumhydroxid; Kohlenstoff; Ruß; Titandioxid; Quarz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) LU22 - Luftschadstoffe: Wirkung auf den Menschen über die Luft CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315710B
<b>Gesamtsumme</b>	230519 EUR
<b>Projektpartner</b>	CULTEX Laboratories GmbH Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr

<b>DS-Nummer</b>	01028242
<b>Verbundthema</b>	<b>Prävalidierung- und Validierung der CULTEX-Methode</b>
<b>Originalthema</b>	<b>In-vitro-Bestimmung der akuten Toxizität inhalativ wirkender Feinstäube und Nanopartikel nach Direktexposition kultivierter Zellen vom Respirationstrakt des Menschen; Teilprojekt 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation and validation of the CULTEX method. In vitro analysis of the acute toxicity of inhalable fine dusts and nanoparticles after direct exposure of cultivated human cells from the respiratory tract. Subproject 3
<b>Institution</b>	Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
<b>Projektleiter</b>	Dr.med. Kehe, Kai (089/31682931)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2010 - 30.04.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel dieses Vorhabens ist es unter anderem die Reduktion von Tierversuchen zu erreichen und nach Bestimmung des zytotoxischen und inflammatorischen Potentials (Effekt- und Biomarker) partikelhaltige Atmosphären mit einer standardisierten In-vitro-Methode zu untersuchen. Gedacht ist dabei - in Anlehnung an In-vivo-Studien' an eine Direktexposition von Lungenzellen vom Menschen mit relevanten Aerosolen zu exponieren um deren biologische Reaktion zu beurteilen. Zu Projektbeginn werden die experimentellen Voraussetzungen geschaffen, um die unter den prüfungsspezifischen Bedingungen notwendigen Anforderungen an das in-vitro-System zu ermöglichen. Gleichzeitig werden Methoden etabliert und evaluiert, die zur Exposition der Partikeln und Charakterisierung der Expositionsatmosphäre bzw. zur Bestimmung der biologischen Endpunkte notwendig sind. Im nächsten Schritt werden Untersuchungen mit ausgewählten Partikeln (Quarz, Titandioxid fein und ultrafein) und Reinluft als Negativkontrolle durchgeführt. Die Auswahl der Stoffe richtet sich nach deren Toxizität, Verfügbarkeit, dem Handling und ihrem Status als Referenzsubstanzen für inhalationstoxikologische Untersuchungen mit Partikeln. Andere noch in Absprache mit der ZEBET zu bestimmende Partikelstäube, sollen schließlich zur Bestätigung der erarbeiteten Standardprotokolle und verfahren untersucht werden. Abschließend erfolgt anhand der ermittelten Datenlage eine Risikoabschätzung und Bewertung der in-vitro-Methode. Im Bereich der

Industriechemikalien besteht ein großes Interesse an aussagekräftigen Prüfmethode zur Beurteilung des zytotoxischen Potentials luftgetragener Substanzen. Hier bieten sich in-vitro-Testmethoden mit menschlichen Zellen an, die aufgrund neuer innovativer Expositionstechniken direkt mit den Stoffen in Kontakt gebracht werden. Unter der Voraussetzung einer positiven Validierung, kann ein solches Verfahren der Industrie zur Erhebung toxikologisch anerkannter Ergebnisse angeboten werden.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The aim of the research project is the reduction of animal studies in the field of acute inhalation toxicology by a standardized in-vitro direct exposure method for studying particulate atmospheres. In view of the upcoming implementation of the new European chemical legislation REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) and the current discussion about hazardous effects of inhalable particles, it is expected that this standardized in-vitro method will be included in the OECD Test Guideline 403. For this purpose, three laboratories with corresponding expertise (cell biology of the respiratory tract, exposure of cultivated cells directly at the air/liquid interface) will generate data, e.g. with regard to cytotoxicity (Table 1), on human lung cells (e.g. A549) after exposure to selected particles. Special emphasis will be placed on dosimetric aspects for the relative comparison of the toxicological potency of different dusts. The data will be used for the evaluation of the inter- and intra-laboratory variability, providing information on the reproducibility, robustness and stability of the method and a basis for the respective formal validation requirements. In compliance with the requirements of the project, the methods will be established in the individual laboratories at the beginning of the project and subsequently harmonized between the groups with a focus on cultivation, cell exposure and data aspects. The endpoints marked with red asterisks will be performed by all laboratories according to harmonized Standard Operating Procedures, whereas the other parameters may be used for confirmation of the data. Exposure experiments will be carried out with selected particles (DQ12, TiO<sub>2</sub>-P25, CB14, ZnO, BaSO<sub>4</sub>, ALOOH 1, CeO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub>, CuO nano and CuO micro) in all three laboratories. The generated results will be mainly compared to data available from animal experiments. This allows the assessment of the relevance of the in-vitro method and the development of a preliminary prediction model (PM). In a second phase, based on the prevalidation concept of ECVAM, the results of the study will be validated according to the scientific requirements of the OECD. A separate application for funding (2 years) will then be submitted for this period.

**Schlagworte**

Tierversuch; Zytotoxizität; In-Vitro; In-Vivo; Aerosol; Exposition; Quarz; Titandioxid; Toxizität; Referenzmaterial; Inhalation; Toxikologie; Risikoanalyse; Industriechemikalien; Prüfverfahren; Mensch; Zelle; Validierung; Nanopartikel; Atemtrakt; Akute Toxizität; Schadstoffwirkung; Feinstaub; Staubexposition; Kulturtechnik; Minderungspotenzial; Nanotoxikologie; Standardmethode; Partikelförmige Luftverunreinigung; Biologische Wirkung; Wirkungsanalyse; Lungenerkrankung; Datengewinnung; Stoffbewertung; Korrelationsanalyse; Biotest; Toxikologische Bewertung; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
LU22 - Luftschadstoffe: Wirkung auf den Menschen über die Luft  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315710C

**Gesamtsumme**

230519 EUR

**DS-Nummer**

01028240

**Verbundthema**

Prävalidierung- und Validierung der CULTEX-Methode

**Originalthema**

**Teilprojekt 1: In-vitro-Bestimmung der akuten Toxizität inhalativ wirkender Feinstäube und Nanopartikel nach Direktexposition kultivierter Zellen vom Respirationstrakt des Menschen**

**Themenübersetzung**

Prevalidation and validation of the CULTEX method: in vitro analysis of the acute toxicity of inhalable fine and nanoparticles after direct exposure of cultivated cells of the human respiratory tract

**Institution**

CULTEX Laboratories GmbH

**Projektleiter**

Prof.Dr.rer.nat. Aufderheide, Michaela (0511/56358611) - m.aufderheide@cultex-laboratories.com

**Laufzeit**

01.05.2010 - 30.04.2012

**Kurzbeschreibung**

Ziel dieses Vorhabens ist die Reduktion von Tierversuchen im Bereich der akuten Inhalationstoxikologie

<b>Deutsch</b>	<p>mittels einer standardisierten in vitro Direktexpositionsmethode zur Untersuchung partikelhaltiger Atmosphären. Bestimmung des zytotoxischen und inflammatorischen Potentials der Teststäube. Die Daten werden zur Beurteilung der Intra- &amp; Inter-Laboratoriumsvariabilität herangezogen und müssen Aufschluss über deren Reproduzierbarkeit, Robustheit und Stabilität geben sowie die Grundlage für die Prävalidierung der Methode liefern. Die Daten fließen in ein Prädiktionsmodell ein, das Aufschluss über die In-vitro-/In-vivo-Korrelation gibt. Zu Projektbeginn werden die experimentellen Voraussetzungen geschaffen, um die prüfungsspezifischen Anforderungen an das In-vitro-System zu realisieren. Gleichzeitig werden Methoden etabliert, die zur Exposition der kultivierten Zellen, der Charakterisierung der Expositionsatmosphäre sowie der Bestimmung der biologischen Endpunkte notwendig sind. Dann werden Expositionen mit ausgewählten Partikeln (DQ12, TiO<sub>2</sub>-P25, CB14, ZnO, BaSO<sub>4</sub>, ALOOH I, CeO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub>, CuO nano und CuO micro) in den 3 Expositionslaboratorien durchgeführt. Die Auswahl der Stoffe richtet sich nach deren Toxizität, Verfügbarkeit, dem Handling und ihrem Status als Referenzsubstanzen für inhalationstoxikologische Untersuchungen. Abschließend erfolgt anhand der ermittelten Datenlage eine Bewertung der In-vitro-Methode (Prävalidierung) und die Erstellung eines Prädiktionsmodells. Im Bereich der Industriechemikalien, aber auch bei Verbraucherprodukten und Umweltstoffen besteht ein erhebliches Interesse an einfachen, aber dennoch aussagekräftigen Prüfmethoden zur Beurteilung des zytotoxischen Potentials luftgetragener Substanzen (Partikeln). Hier bieten sich In-vitro-Methoden mit Zellen des Respirationstraktes vom Menschen an, die aufgrund neuer innovativer Expositionstechniken direkt mit den Stoffen im Kontakt gebracht werden und analog zur In-vivo-Situation ihre biologischen Wirkung entfalten können. Unter der Voraussetzung einer positiven Prävalidierung mit sich anschließender Validierungsphase, kann ein solches Verfahren in andere Laboratorien transferiert und der Industrie zur Erhebung toxikologisch anerkannter Ergebnisse angeboten werden.</p>
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	<p>The aim of the research project is the reduction of animal studies in the field of acute inhalation toxicology by a standardized in-vitro direct exposure method for studying particulate atmospheres. In view of the upcoming implementation of the new European chemical legislation REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) and the current discussion about hazardous effects of inhalable particles, it is expected that this standardized in-vitro method will be included in the OECD Test Guideline 403. For this purpose, three laboratories with corresponding expertise (cell biology of the respiratory tract, exposure of cultivated cells directly at the air/liquid interface) will generate data, e.g. with regard to cytotoxicity (Table 1), on human lung cells (e.g. A549) after exposure to selected particles. Special emphasis will be placed on dosimetric aspects for the relative comparison of the toxicological potency of different dusts. The data will be used for the evaluation of the inter- and intra-laboratory variability, providing information on the reproducibility, robustness and stability of the method and a basis for the respective formal validation requirements. In compliance with the requirements of the project, the methods will be established in the individual laboratories at the beginning of the project and subsequently harmonized between the groups with a focus on cultivation, cell exposure and data aspects. The endpoints marked with red asterisks will be performed by all laboratories according to harmonized Standard Operating Procedures, whereas the other parameters may be used for confirmation of the data. Exposure experiments will be carried out with selected particles (DQ12, TiO<sub>2</sub>-P25, CB14, ZnO, BaSO<sub>4</sub>, ALOOH 1, CeO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub>, CuO nano and CuO micro) in all three laboratories. The generated results will be mainly compared to data available from animal experiments. This allows the assessment of the relevance of the in-vitro method and the development of a preliminary prediction model (PM). In a second phase, based on the prevalidation concept of ECVAM, the results of the study will be validated according to the scientific requirements of the OECD. A separate application for funding (2 years) will then be submitted for this period.</p>
<b>Schlagworte</b>	<p>Tierversuch; In-Vitro; Zytotoxizität; In-Vivo; Exposition; Zelle; Cerdioxid; Toxizität; Referenzmaterial; Inhalation; Toxikologie; Nanopartikel; Atemtrakt; Validierung; Akute Toxizität; Schadstoffwirkung; Feinstaub; Staubexposition; Kulturtechnik; Mensch; Minderungspotenzial; Nanotoxikologie; Standardmethode; Partikelförmige Luftverunreinigung; Biologische Wirkung; Wirkungsanalyse; Lungenerkrankung; Datengewinnung; Stoffbewertung; Prognosemodell; Korrelationsanalyse; Biotest; Prüfverfahren; Toxikologische Bewertung; Zinkoxid; Bariumsulfat; Kupferoxid; Zirkoniumdioxid; Aluminiumhydroxid; Kohlenstoff; Ruß; Titandioxid; Quarz; Vermeidung von Tierversuchen;</p>
<b>Umweltklassen</b>	<p>CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  LU22 - Luftschadstoffe: Wirkung auf den Menschen über die Luft  CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)</p>
<b>Finanzierung</b>	<p>Bundesministerium für Bildung und Forschung &lt;Bonn&gt;</p>
<b>Förderkennzeichen</b>	<p>0315710A</p>

<b>Gesamtsumme</b>	288606 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Mainz Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
<b>DS-Nummer</b>	01028246
<b>Originalthema</b>	<b>Evaluation der Förderaktivität Ersatzmethoden zum Tierversuch</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Evaluation of promotion of methods to replace animal experiments
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung
<b>Projektleiter</b>	Dr. Hüsing, Bärbel (0721/6809210)
<b>Laufzeit</b>	01.04.2010 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projekts ist es, die im Zeitraum 2001 - 2008 im Rahmen der Förderrichtlinien 'Ersatzmethoden zum Tierversuch' durchgeführten Projekte einer retrospektiven und prognostizierenden Evaluation zu unterziehen und dabei zu klären, 'welche Beiträge durch die geförderten Projekte zum 3R-Konzept geleistet wurden,' inwieweit die Forschungsergebnisse in die Praxis umgesetzt werden konnten,' welche Auswirkungen die Förderung auf die Tierversuchszahlen in Deutschland hatte,' inwieweit die Fördermodalitäten geeignet waren,' welche Handlungsoptionen für die künftige Ausgestaltung der Förderrichtlinien abzuleiten sind. Hierfür werden die Projektanträge und -berichte systematisch ausgewertet, die Geförderten telefonisch befragt, Interviews mit Experten geführt und Fachliteratur und Statistiken ausgewertet. In einem Expertenworkshop werden die Informationen bewertet und Handlungsoptionen erarbeitet.
<b>Schlagworte</b>	Interview; Statistik; Evaluation; Vermeidung von Tierversuchen; Bestandsaufnahme; Tierversuch; Bundesrepublik Deutschland;
<b>Umweltklassen</b>	NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315795
<b>Gesamtsumme</b>	68312 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01033083
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines in vitro Modells der Blut-Rückenmarkschranke zur Untersuchung der Pathomechanismen des Schrankenversagens und pharmakologischer Interventionsmöglichkeiten</b>
<b>Institution</b>	Universität Mainz, Universitätsmedizin, Institut für Physiologie und Pathophysiologie
<b>Laufzeit</b>	01.02.2010 - 01.02.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Störungen der Blut- und Rückenmarkschranke sind häufige Komplikationen von Rückenmarksverletzungen, die bis heute ausschließlich in Tierversuchen an Ratten, Mäusen und Kaninchen untersucht werden. Bei diesen Versuchen wird das Rückenmark meist mechanisch verletzt, so dass diese Versuche mit erheblichen Leiden, Schmerzen und Schäden verbunden sind. Die Überlebensrate der Tiere schwankt zwischen Stunden und Wochen. Diese belastenden Versuche sollen langfristig durch Versuche mit Zellen ersetzt werden. Eine besondere Rolle im Krankheitsgeschehen spielen Zellen, mit den Gefäße ausgekleidet sind (Endothelzellen). Ziel der auf ein Jahr angelegten Untersuchung ist die Entwicklung einer äußerst langlebigen Endothelzelllinie. Hierzu sollen bestimmte Zellen von Mäusen isoliert und kultiviert und mit diesen Zellen ein Modell entwickelt werden, um die Mechanismen der Schrankenstörung und deren pharmakologische Beeinflussung untersuchen zu können.
<b>Schlagworte</b>	Blut; Tierversuch; Maus; Tier; Zelle; Biologisches Gewebe; Reaktionsmechanismus; In-Vitro; Vermeidung von

	Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Forsten und Verbraucherschutz Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	40000 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01028674
<b>Originalthema</b>	<b>Accelerating the transition to a toxicity pathway-based paradigm for chemical safety assessment through internationally coordinated research and technology development (AXLR8)</b>
<b>Institution</b>	Universität Berlin, Institut für Pharmazie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Spielmann, Horst
<b>Laufzeit</b>	01.01.2010 - 30.04.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Europäische Union hat sich zum Ziel gesetzt, die Anzahl der Tierversuche zu reduzieren und bessere Testverfahren zu entwickeln. Nach der EU-Kosmetikverordnung müssen Kosmetikfirmen bei der Entwicklung neuer Produkte von 2013 an auf Tierversuche verzichten, und auch die EU-Chemikalienrichtlinie (REACH) schreibt den Ersatz von Tierversuchen durch moderne, tierversuchsfreie Methoden vor. Das Projekt soll die Aktivitäten und Forschungsprojekte bündeln und die Umsetzung der Forschung in die Praxis voranbringen: Seit Anfang dieses Jahres werden die europaweiten Forschungsprojekte zum Ersatz von Tierversuchen koordiniert. Durch jährliche Workshops mit Vertretern der Einzelprojekte sollen neue, vielversprechende tierversuchsfreie Methoden frühzeitig und gezielt gefördert und damit als Routine-Testung etabliert werden. Der erste Workshop fand vom 31. Mai bis 2. Juni 2010 an der Freien Universität Berlin statt. Es wurden u. a. folgende Fragen erörtert: Wie können Tierversuche in der Arzneimittelforschung und der Kosmetikindustrie ersetzt werden? An welchen Methoden zum Ersatz von Tierversuchen wird in Europa geforscht? Und welche dieser Verfahren lassen sich als Routinetests in der Praxis einsetzen?
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Objective: Conventional approaches to toxicity testing and risk assessment are often decades old, costly and low-throughput, and of dubious relevance to humans. These factors have prompted leading scientific bodies to call for a transition to a 21st century paradigm, including a move away from apical outcomes at high doses in whole animals, and toward a mechanistic understanding of the source-to-outcome continuum between xenobiotic exposure and adverse health effects. Such a shift will require a robust understanding of the cellular response/toxicity pathways which that can lead to adverse effects when perturbed; appropriate in vitro systems to study chemical interactions at key targets along a pathway; and computational systems biology models to describe the circuitry underlying each pathway as a basis for creating biologically realistic dose-response models. The AXLR8 project aims to support the transition to a toxicity pathway-based paradigm for quantitative risk assessment, and to this end will: - Organise a series of scientific workshops and expert meetings to map and catalogue research progress, gaps and needs in the above areas. - Provide a range of tools and opportunities for enhanced interdisciplinary and international communication, coordination and collaboration in order to maximise the impact of available resources. - Work to streamline regulatory acceptance procedures to provide for the expeditious uptake of validated 3Rs methods, including a smooth transition to 21st century systems as they become available. - Produce an authoritative report on the state of the science, including a practical roadmap detailing priority research and funding targets, in order to ensure a prominent role for European science in this rapidly developing global research area.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Prüfverfahren; Vermeidung von Tierversuchen; Stoffsicherheitsbeurteilung; Chemikalienprüfung; Toxikologische Bewertung; Internationale Zusammenarbeit; REACH-System; Forschungscoordination; Kosmetikindustrie; Arzneimittel; Kosmetika; Pharmazeutische Industrie; Xenobiotika; In-Vitro; Europa;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	241958
<b>Gesamtsumme</b>	607480 EUR
<b>Projektpartner</b>	Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek The Humane Society International



URL <http://axlr8.eu/>

## Jahr 2009

<b>DS-Nummer</b>	01024354
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität - Phase II, Teilprojekt 5</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing - Phase II, Subproject 5
<b>Institution</b>	Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik
<b>Projektleiter</b>	Prof. Egert, Ulrich (0761/2037524)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2009 - 31.08.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	<p>Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel der geplanten Phase II des Projektes ist nach wie vor die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen wie bereits in Phase I des Projektes verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung in vitro erfassen: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen und (3) humane Teratocarcinoma Zellen. Zudem sollen für die verschiedenen Zellsysteme funktionelle Endpunkte zur elektrischen Aktivität und Netzwerkbildung unter Einsatz von Mikroelektroden-Arrays etabliert werden. Für die verschiedenen Zellsysteme wurden in der letzten Förderperiode biochemische und funktionelle Assays zur Testung auf Entwicklungsneurotoxizität etabliert. Des weitern wurde in einem ersten 'Proof-of-concept' gezeigt, dass die Testsysteme in der Lage sind, Entwicklungsneurotoxizität zu erkennen. In der kommenden Antragsphase sollen nun die Protokolle hinsichtlich der Zeitkinetik sowie der Substanzauswahl optimiert werden. Diese Versuche werden am Ende der Förderperiode dazu führen, dass ausgewählte Assays für die Prävalidierung als Tierversuchersatzmethoden zur Testung von Chemikalien auf Entwicklungsneurotoxizität bereit sind. Die neue in diesem Vorhaben etablierte in vitro Testbatterie soll zukünftig dazu benutzt werden, negative Stoffe sicher zu erkennen bzw. Substanzen mit Entwicklungsneurotoxizität 'auszufiltern', die dann nicht mehr oder nicht im vollen Umfang im in vivo Test untersucht werden müssen.</p>
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	<p>Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with the development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate the use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the test. Moreover, the study design is complex and clear and straight-forward recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are not available to date. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound and triggered DNT studies are recommended under REACH (ECHA, May, 2008). This situation certainly will dramatically increase the number of laboratory animals used for toxicity testing. Conversely, validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are still not available to date. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity soon need to be made available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using existing guidelines. The overall goal of this grant renewal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. In the frame of the already approved and accomplished 1st phase of our research project, different complementary cell models representing selected developmental stages of the developing brain in vivo have been investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are (1) murine and human stem cells, (Dr. A. Seiler, PD Dr. Dr. Andreas Luch; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schratzenholz, Dr. M. Klemm-Manns; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Prof. Dr. E. Fritsche; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche</p>

Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. U. Egert, Institut für Mikrosystemtechnik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg). To assess developmental neurotoxicity, molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation have been successfully established in the frame of the first grant application. Furthermore, the different models seemed applicable to detect a diverse group of positive and negative developmental neurotoxicants.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Neurotoxizität; Chemikalienprüfung; Prüfverfahren; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Mensch; Zelle; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Zeitverlauf; Verfahrensoptimierung; Toxikologische Bewertung; Biologische Wirkung; Pharmakokinetik; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315522B
<b>Gesamtsumme</b>	198160 EUR
<b>Projektpartner</b>	ProteoSys AG Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover <Hannover> Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH Bundesinstitut für Risikobewertung

<b>DS-Nummer</b>	01026547
<b>Originalthema</b>	<b>Weltweites Risiko-Management von Chemikalien und Produkten (RISKCYCLE)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Risk-based management of chemicals and products in a circular economy at a global scale (RISKCYCLE)
<b>Institution</b>	Technische Universität Dresden, Institut für Abfallwirtschaft und Altlasten, Professur für Abfallwirtschaft
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.-Ing.habil.Dr.h.c. Bilitewski, Bernd (03501/530030; Fax: 03501/530022) - abfall@rcs.urz.tu-dresden.de
<b>Laufzeit</b>	01.09.2009 - 31.08.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Im zur Zeit laufenden Koordinatorenprojekt 'RISKCYCLE sollen, durch die Zusammenarbeit mit internationalen, europäischen und nationalen Experten, die künftigen Bedürfnisse von Forschung und Entwicklung im Bereich des Risiko-Managements von Chemikalien und Produkten untersucht und definiert werden. Im Fokus der Untersuchungen liegt dabei besonders das Verhalten von Additiven in den Fraktionen Textilien, Elektronik, Kunststoffe, Leder, Papier und Schmierstoffe. Außerdem soll durch die Erarbeitung von alternativen Teststrategien die Anwendung von Tierversuchen gemindert werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Objective: Many potentially hazardous compounds are traded as chemicals or incorporated as additives in products. Their release to the environment has been a concern of EC, UNO, WHO and OECD. The discussion of the assessment and management of chemicals and products led to the OECD program Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). The World Summit encouraged countries to implement GHS with a view of having the system operating by 2008. The need to form GHS on a global scale is part of EU policy. GHS aims to have the same criteria worldwide to classify the responsible trade and handling of chemicals and at the same time protect human health. The EU will ensure transition from the current EU Classification & Labelling (C+L) to the GHS which harmonizes with REACH. Countries like Japan and the USA announced to implement GHS in the near future. UNITAR supports other countries. However, a complete picture on the global state of implementation is not available. With the growing level of worldwide trade we however face unsafe products on the market. Only last year reports about toys releasing hazardous components made it to headlines. Vietnam reported that all kind of plastic gets recycled and sold back to the market. This shows that global trade in a circular economy is not acceptable without globally agreed assessment methods and harmonised C+L. A ECB study revealed that the EU regulation REACH will require 3.9 mill. additional test animals if no alternative methods are accepted. The number of additional tests are unknown when GHS is implemented in a global scale. The CA RISKCYCLE will include experts from OECD, UNEP, SusChem, country experts from Asia, America and Europe. The overall objective of the project is to define with international experts future needs of R+D contributions for innovations in the field of risk-based management of chemicals and products in a global perspective using alternative

testing strategies to minimize animal tests.

<b>Schlagworte</b>	Internationale Zusammenarbeit; FuE-Bedarf; Bedarfsanalyse; Chemikalien; Zusatzstoff; Textilien; Elektronik; Kunststoff; Leder; Papier; Schmierstoff; Tierversuch; Umweltbelastendes Produkt; Umweltfreundliches Produkt; Produktkennzeichnung; Lebenszyklus; Produktbewertung; Globale Aspekte; Stoffbewertung; Risikomanagement; Chemikalienprüfung; Umweltrisikobewertung; Prüfverfahren; Beimischung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) UA30 - Übergreifende Bewertung - Prüfungen und Methoden (Ökobilanzierung, Öko-Auditierung, Produktbewertung, Politikbewertung, Umweltindikatoren)
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	226552
<b>Gesamtsumme</b>	1992296 EUR
<b>Projektpartner</b>	Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg Universidad Politecnica Barcelona Leiden University, Institute of Environmental Sciences <Leiden> Swedish Environmental Research Institute Ltd., Göteborg branch University Reus
<b>URL</b>	<a href="http://www.wadef.com/projects/riskcycle/">http://www.wadef.com/projects/riskcycle/</a>

<b>DS-Nummer</b>	01024353
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität - Phase II, Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing - Phase II, Subproject 1
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung
<b>Projektleiter</b>	Dr. Seiler, Andrea (030/84122278)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2009 - 31.08.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel der geplanten Phase II des Projektes ist nach wie vor die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen wie bereits in Phase I des Projektes verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung in vitro erfassen: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen und (3) humane Teratocarcinoma Zellen. Zudem sollen für die verschiedenen Zellsysteme funktionelle Endpunkte zur elektrischen Aktivität und Netzwerkbildung unter Einsatz von Mikroelektroden-Arrays etabliert werden. Für die verschiedenen Zellsysteme wurden in der letzten Förderperiode biochemische und funktionelle Assays zur Testung auf Entwicklungsneurotoxizität etabliert. Des weitern wurde in einem ersten 'Proof-of-concept' gezeigt, dass die Testsysteme in der Lage sind, Entwicklungsneurotoxizität zu erkennen. In der kommenden Antragsphase sollen nun die Protokolle hinsichtlich der Zeitkinetik sowie der Substanzauswahl optimiert werden. Diese Versuche werden am Ende der Förderperiode dazu führen, dass ausgewählte Assays für die Prävalidierung als Tierversuchersatzmethoden zur Testung von Chemikalien auf Entwicklungsneurotoxizität bereit sind. Die neue in diesem Vorhaben etablierte in vitro Testbatterie soll zukünftig dazu benutzt werden, negative Stoffe sicher zu erkennen bzw. Substanzen mit Entwicklungsneurotoxizität 'auszufiltern', die dann nicht mehr oder nicht im vollen Umfang im in vivo Test untersucht werden müssen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with the development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate the use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from

different litters available to the test. Moreover, the study design is complex and clear and straight-forward recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are not available to date. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound and triggered DNT studies are recommended under REACH (ECHA, May, 2008). This situation certainly will dramatically increase the number of laboratory animals used for toxicity testing. Conversely, validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are still not available to date. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity soon need to be made available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using existing guidelines. The overall goal of this grant renewal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. In the frame of the already approved and accomplished 1st phase of our research project, different complementary cell models representing selected developmental stages of the developing brain in vivo have been investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are (1) murine and human stem cells, (Dr. A. Seiler, PD Dr. Dr. Andreas Luch; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schratzenholz, Dr. M. Klemm-Manns; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Prof. Dr. E. Fritsche; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. U. Egert, Institut für Mikrosystemtechnik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg). To assess developmental neurotoxicity, molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation have been successfully established in the frame of the first grant application. Furthermore, the different models seemed applicable to detect a diverse group of positive and negative developmental neurotoxicants.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Teststrategie; Neurotoxizität; Chemikalienprüfung; Prüfverfahren; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Mensch; Zelle; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Zeitverlauf; Verfahrensoptimierung; Toxikologische Bewertung; Biologische Wirkung; Pharmakokinetik; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315522A
<b>Gesamtsumme</b>	262123 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01024345
<b>Originalthema</b>	<b>Organotypische Schnittkulturen humaner Tonsillen: Etablierung eines dem Tierversuch überlegenen Modellsystems für die immunologische Grundlagenforschung und die Zulassungsprüfung neuer Pharmaka, Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Organotypic slice cultures of human tonsils: Establishment of a model system, superior to that for animal tests, for basic immunological research and authorization of new drugs. Subproject 1
<b>Institution</b>	Universität Frankfurt am Main, Dr. Senckenbergische Anatomie, Anatomie I Klinische Neuroanatomie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. med Bechmann, Ingo (069/630187126)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2009 - 31.07.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist es, ein Prüfsystem für neue 'Biologicals' zu schaffen. Dieses Prüfsystem kann den prädiktiven Wert insbesondere von Affenexperimenten für die Zulassung von 'first-in-human' Phase I-Studien vor Versuchsbeginn bestimmen. Darüber hinaus kann dieses System auch für die bislang meist in Mäusen durchgeführte immunologische Grundlagenforschung eingesetzt werden, um nicht von Speziesunterschieden verfälschte Konzepte für das humane Immunsystem zu entwickeln. Schließlich können sich Hinweise für prinzipielle Wirkunterschiede bestimmter Antikörpersubklassen im Primaten versus Menschen ergeben, so dass es wenig Sinn macht, solche Pharmaka zukünftig überhaupt in Affen zu testen. Der methodische Ansatz ist dabei so gewählt, dass durch die Kombination der Methoden (Live-

Imaging, Zellisolation aus Schnittkulturen, MACS, FACS, ELISA, Gen-Array) völlig neue, im Tierexperiment nicht durchführbare Analysen möglich werden. Humane Tonsillenkulturen werden zunächst TGN1412, dann mit weiteren mAbs behandelt und die Effekte mittels ELISA anhand der Überstände, die sequentiell über mehrere Tage aus derselben Kultur gewonnen werden, analysiert. Als Kontrollsubstanz kommt das klinisch schon eingesetzte Muronomab zum Einsatz. Zusätzlich werden durchflußzytometrische Veränderungen der Expression von Oberflächenproteinen auf verschiedenen Leukozytenpopulationen dargestellt. Durch Arrays, von aus der Schnittkultur isolierten Zellen, werden Expressionveränderungen von Kandidatengen untersucht, aber auch unerwartete Gene erfaßt, die dann alle durch qPCR validiert werden. Die Verwertung der angestrebten Innovation liegt in der Grundlagenforschung und Zulassung für die klinische Prüfung von Pharmaka. Aufgrund unserer bisherigen Erfahrung können wir davon ausgehen, dass sich unsere Methode wegen der dem Tierexperiment weit überlegenen Analysemöglichkeiten nach entsprechenden Publikationen verbreiten wird. Nach der Validierungsphase möchten wir die Methode gezielt verbreiten

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The 'London Tragedy' in which a novel drug (TGN1214) caused toxic shock in six volunteers emphasizes the existence of highly relevant species differences: the drug had been well tolerated by monkeys. Since then, several committees of experts stated the need for safe test systems using human tissues. One such system is the organotypic slice culture, which has several advantages over animal experiments. It allows open access for adding drugs and observing their effects using live-imaging with two-photon microscopy over long time periods and at extremely high resolution. Moreover, distinct cellular populations can be isolated for genetic analysis. Strikingly, slice cultures can be prepared from human tissues offering a unique test system for a variety of applications. We have established slice cultures of human lymph nodes and tonsils, which now can serve to identifying immunological effects of novel biological drugs such as monoclonal antibodies (mAbs). Currently new mAbs are tested in rodents and monkeys. Usually, at least 80 animals are included in studies per new mAb with currently approximately 350 drugs under testing in the EU. Using TGN1412 and as a control reagent anti-CD3 antibodies that is used in the clinics, we want to generate a test system allowing for detection of toxic effects such as cytokine storm before the respective drug is tested in animals or humans. Besides liveimaging, drug effects can be studied at the transcriptional levels. This system may also serve basic scientists to study many aspects of immunology in a human system rather than in animal experiments. Certain antibody families such as immunoregulators act in a species-specific manner as immunological master switches. Rendering animal experiments is in principle questionable for the prediction of their effects in humans.

**Schlagworte**

Maus; Grundlagenforschung; Speziesunterschiede; Immunsystem; Menschenaffe; Tierversuch; Oberflächenprotein; Zelle; Prüfverfahren; Organ; Immunologie; Arzneimittelzulassung; Humanarzneimittel; Mensch; Antikörper; Verfahrenskombination; Wirkungsanalyse; Stoffbewertung; Kulturtechnik; Genexpression; Zytologie; Leukozyten; Population; Probenaufbereitung; Gen; PCR-Technik; Biotest; Zellkultur; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315498A

**Gesamtsumme**

375125 EUR

**Projektpartner**

TWINCORE Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH

**DS-Nummer**

01024346

**Originalthema**

**Organotypische Schnittkulturen humaner Tonsillen: Etablierung eines dem Tierversuch überlegenen Modellsystems für die immunologische Grundlagenforschung und die Zulassungsprüfung neuer Pharmaka, Teilprojekt 2**

**Themenübersetzung**

Organotypic slice cultures of human tonsils: Establishment of a model system, superior to that for animal tests, for basic immunological research and authorization of new drugs. Subproject 2

**Institution**

TWINCORE Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH

**Projektleiter**

Prof.Dr.rer.nat. Kalinke, Ulrich (0511/220027100)

<b>Laufzeit</b>	01.08.2009 - 31.07.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist es, ein Prüfsystem für neue 'Biologicals' zu schaffen. Dieses Prüfsystem kann den prädiagnostischen Wert insbesondere von Affenexperimenten für die Zulassung von 'first-in-human' Phase I-Studien vor Versuchsbeginn bestimmen. Darüber hinaus kann dieses System auch für die bislang meist in Mäusen durchgeführte immunologische Grundlagenforschung eingesetzt werden, um nicht von Speziesunterschieden verfälschte Konzepte für das humane Immunsystem zu entwickeln. Schließlich können sich Hinweise für prinzipielle Wirkunterschiede bestimmter Antikörpersubklassen im Primaten versus Menschen ergeben, so dass es wenig Sinn macht, solche Pharmaka zukünftig überhaupt in Affen zu testen. Der methodische Ansatz ist dabei so gewählt, dass durch die Kombination der Methoden (Live-Imaging, Zellisolation aus Schnittkulturen, MACS, FACS, ELISA, Gene Array) völlig neue, im Tierexperiment nicht durchführbare Analysen möglich werden. Humane Tonsillenkulturen werden zunächst TGN1412, dann mit weiteren mAbs behandelt und die Effekte mittels ELISA anhand der Überstände, die sequentiell über mehrere Tage aus derselben Kultur gewonnen werden, analysiert. Als Kontrollsubstanz kommt das klinisch schon eingesetzte Muronomab zum Einsatz. Zusätzlich werden durchflusszytometrische Veränderungen der Expression von Oberflächenproteinen auf verschiedenen Leukozytenpopulationen dargestellt. Durch Arrays, von aus der Schnittkultur isolierten Zellen, werden Expressionsveränderungen von Kandidatengenen untersucht, aber auch unerwartete Gene erfasst, die dann alle durch qPCR validiert werden. Die Verwertung der angestrebten Innovation liegt in der Grundlagenforschung und Zulassung für die klinische Prüfung von Pharmaka. Aufgrund unserer bisherigen Erfahrung können wir davon ausgehen, dass sich unsere Methode wegen der dem Tierexperiment weit überlegenen Analysemöglichkeiten nach entsprechenden Publikationen verbreiten wird. Nach der Validierungsphase möchten wir die Methode verbreiten
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The 'London Tragedy' in which a novel drug (TGN1214) caused toxic shock in six volunteers emphasizes the existence of highly relevant species differences: the drug had been well tolerated by monkeys. Since then, several committees of experts stated the need for safe test systems using human tissues. One such system is the organotypic slice culture, which has several advantages over animal experiments. It allows open access for adding drugs and observing their effects using live-imaging with two-photon microscopy over long time periods and at extremely high resolution. Moreover, distinct cellular populations can be isolated for genetic analysis. Strikingly, slice cultures can be prepared from human tissues offering a unique test system for a variety of applications. We have established slice cultures of human lymph nodes and tonsils, which now can serve to identifying immunological effects of novel biological drugs such as monoclonal antibodies (mAbs). Currently new mAbs are tested in rodents and monkeys. Usually, at least 80 animals are included in studies per new mAb with currently approximately 350 drugs under testing in the EU. Using TGN1412 and as a control reagent anti-CD3 antibodies that is used in the clinics, we want to generate a test system allowing for detection of toxic effects such as cytokine storm before the respective drug is tested in animals or humans. Besides liveimaging, drug effects can be studied at the transcriptional levels. This system may also serve basic scientists to study many aspects of immunology in a human system rather than in animal experiments. Certain antibody families such as immunoregulators act in a species-specific manner as immunological master switches. Rendering animal experiments is in principle questionable for the prediction of their effects in humans.
<b>Schlagworte</b>	Maus; Grundlagenforschung; Speziesunterschiede; Immunsystem; Menschenaffe; Tierversuch; Oberflächenprotein; Zelle; Prüfverfahren; Organ; Immunologie; Arzneimittelzulassung; Humanarzneimittel; Mensch; Antikörper; Verfahrenskombination; Wirkungsanalyse; Stoffbewertung; Kulturtechnik; Genexpression; Zytologie; Leukozyten; Population; Probenaufbereitung; Gen; PCR-Technik; Biotest; Zellkultur; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315498B
<b>Gesamtsumme</b>	134658 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Frankfurt am Main

---

**DS-Nummer** 01024342

<b>Verbundthema</b>	<b>Bewertung von Irritation und Toxizität durch Chemikalien an der Hornhaut des Auges mit dem Ex Vivo Eye Irritation Test</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilvorhaben I - Rating Eye exposure by an Advanced self-healing Culture Test (REACT)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Evaluation of chemical-related corneal irritation and toxicity using the 'ex vivo eye irritation test'. Subproject 1: Rating eye exposure by an advanced self-healing culture test (REACT)
<b>Institution</b>	Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie e.V. (ACTO)
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.med. Schrage, Norbert (0241/9974180) - schrage@acto.de
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 31.10.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Durch die Weiterentwicklung des Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) soll eine allgemein zugängliche in vitro Methode für die Gefährdungsbeurteilung am Auge etabliert werden, welche Tierversuche für diese Fragestellung erstmalig vollständig ersetzen kann. Das hier beantragte Teilprojekt hat die Entwicklung und Erforschung des multilokalen Test im Vergleich zur ECETOC Datenbank zum Ziel. Innerhalb des beantragten Teilprojektes wird das vorhandene EVEIT System in ein multilokales Testsystem weiterentwickelt, die Stabilität, analytische Bandbreite und ein Bewertungsschema (SOP) parallel zu den von ECETOX geprüften Substanzen entwickelt und validiert sowie Integration der erweiterten Analytik von OCT und multilokalem Tests durchgeführt. In labortechnischen Untersuchungen werden die Entwicklungsarbeiten der Partner präparatorisch unterstützt, Einweisungsprotokolle erarbeitet und geprüft. Mit Hilfe dieses Analysesystems wird durch das Konsortium ein Bewertungsschema sowie Standardarbeitsanweisungen für den EVEIT erarbeitet und ein Interlaborvergleich des so standardisierten EVEIT-Testsystems durchgeführt, der die Grundlage für die zu beantragende Validierung des EVEIT durch das European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) bildet. Direkt im Anschluss an die Projektlaufzeit ist die Beantragung der Prä-Validierung des EVEIT durch die ECVAM vorgesehen. Diese Ergebnisverwertung im Sinne eines open source Zuganges zur Methodik besitzt große gesellschaftliche Bedeutung aufgrund des hohen Einsparpotentials von Tierversuchen. Darüber hinaus ist eine wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse durch Gründung eines Dienstleistungsunternehmens durch die Projektpartner vorgesehen, welches Konzepte zum Outsourcing sowie zum Insourcing von Untersuchungen - etwa bei der Umsetzung der EU-Chemikalienverordnung REACH - anbietet.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) is a novel in vitro test method which enables the investigation of chemical, physical and medical toxicity in single and repeated exposures at the eye. It is based on living rabbit corneas from animals slaughtered for food production which are cultured for long term. In contrast to tests like the Bovine Cornea Opacity and Permeability test (BCOP) or Isolated Rabbit Eye test (IRE) with the EVEIT an observation period of the metabolic stability over more than 21 days is possible. This enables the observation of biochemical and morphological changes after specific chemical exposures including the evaluation of recovery after chemical or mechanical trauma. In contrast to the cell and tissue culture of corneal tissue engineered constructs which need to give proof of the similarity to the real cornea, the EVEIT system a priori contains the metabolic, functional and anatomic features of the living organ. Thus this alternative test is closely comparable to animal experiments and human cornea. The intention of the proposed collaborative project is to establish a test method that is universally applicable for evaluation of eye-specific exposure by chemicals and pharmaceuticals without the need for animal tests. Therefore optical coherence tomography (OCT) as an innovative, non-invasive, cross-sectional imaging modality will be integrated within the test procedure. This will enhance the process monitoring from static invasive endpoint analysis to also critical in time dynamic observations. This step will enable in situ monitoring of the area and depth of damages, the progress of healing as well as the amount of endothelium or stem cell damage over time. A multi-local exposure modality within the EVEIT will also be further developed within the project. This allows for the investigation of acute as well as chronic toxicities of different substances or concentrations on a single cornea using intra-individual referencing as a systematic advantage in reliability. Additionally the multi-local exposure setup enables high throughput testing with statistical relevance at moderate costs. Beginning with improvements in the culturing technique up to the development of standardized processes, the combination of the multi-local EVEIT and OCT will be analysed within an interlaboratory test. Thereby it is intended to establish an innovative and universal platform that allows for research without animal experiments in terms of the 3R principle of Russell & Burch. Special focus is on the applicability of the test platform within the REACH regulations or the EU directive for the evaluation of cosmetics or pharmaceutical products.
<b>Schlagworte</b>	Augenreizung; In-Vitro; Auge; Tierversuch; Datenbank; Bewertungsverfahren; Validierung; Minderungspotenzial; EU-Chemikalien-Verordnung; Toxizität; Chemikalien; Standardmethode; Vergleichsuntersuchung; Chemikalienprüfung; Schadstoffexposition; Biologisches Gewebe;

	Gefährdungspotenzial; Substituierbarkeit; Prüfverfahren; Biologische Schadstoffwirkung; Gesundheitsgefährdung; Humantoxizität; Wirkungsanalyse; Organschädigung; Optisches Gerät; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315491A
<b>Gesamtsumme</b>	211626 EUR
<b>Projektpartner</b>	RWTH Aachen University, Institut für Halbleitertechnik Innolabtec GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01024347
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: 'Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung - 2. Teilphase'</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Joint project: 'Prevalidation of a bioconstructed cornea model for pharmacokinetic and toxicological safety assessment - Second subphase'
<b>Institution</b>	Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz
<b>Projektleiter</b>	Dr. Rusche, Brigitte (089/6002910)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Inhalt des hier beantragten Vorhabens ist eine Bewertung der Zuverlässigkeit und Relevanz in der Herstellung und Testung von humanen Hemi-Korneamodellen, die sowohl für die toxikologische Sicherheitsprüfung als auch für die korneale Permeation von Arzneimitteln entwickelten wurden. Die entwickelten Testmethoden zielen auf eine Schließung der vorhandenen Lücke in der sequentiellen Teststrategie (Annex OECD TG 405) zur Bewertung des augenreizenden Potentials von Substanzen und auf den Ersatz von Tierversuchen in präklinischen, pharmakokinetischen Untersuchungen zur transkornealen Absorption von Arzneistoffen. Für die Durchführung des Vorhabens sind 15 Monate geplant. Das Vorhaben gliedert sich in folgende Arbeitsschritte: 1. Den Methodentransfer der Konstruktion der Hemi-Kornea nach der erstellten SOPHK bzw. SOPPM in jeweils ein weiteres Hochschul- und ein Industrielabor. Auf der Basis der erzielten Ergebnisse werden Akzeptanzkriterien für die Herstellung definiert. 2. Protokolltransfer für die Ermittlung der Endpunkte nach dem Standardprotokoll für die Irritation (SOPirr) sowie die Durchführung der Permeationsstudien (SOPperm). 3. Basierend auf einer vom ECVAM empfohlenen Chemikalienliste werden in allen Laboren Daten für die Bewertung der Reproduzierbarkeit und der Relevanz der Testmethoden, sowie für die Definition eines Prädiktionsmodells, generiert. Die wirtschaftliche Bedeutung liegt in der kostengünstigeren und schnelleren Durchführung der In-vitro-Experimente im Vergleich zu den Tierversuchen. Die Beteiligung von Serviceunternehmen und Entwicklungslaboren der Großindustrie mit langjähriger Erfahrung in Studien zur Prävalidierung von In-vitro- Alternativen soll die Praxistauglichkeit und Umsetzung der Methoden sichern. Die Realisierung eines Endproduktes wie z.B. in Form eines kommerziellen Hornhautmodells ist nicht Teil des Verbundprojektes, sondern gegebenenfalls Aufgabe der industriellen Partner.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The work of the first phase of project for the development of a replacement alternative to the Draize eye irritation test (BMBF-FKZ 0313913A-D - Phase 1) resulted in the construction of a hemi-cornea model based on immortalised, human cell lines under serum-free culture conditions. Adequate endpoints for the application of this bioengineered cornea model for the classification of eye irritant chemicals and for permeation studies have been defined and corresponding standard protocols have been developed. The aims of the second phase are the method transfer for the hemi-cornea construction and the evidence of its reproducibility according to standard operation procedures and acceptance criteria. Another aim is the assessment of the reliability and relevance of the test methods in different laboratories. The test systems developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. We aim at positioning our test method subsequently to the ex vivo tests within the sequential testing strategy (Annex OECD TG 405) for the prediction eye



irritation. In addition, the bioengineered cornea construct should replace the numerous animal experiments which are obligatory in preclinical trials and are used within pharmacokinetic studies for the determination of the trans-corneal absorption/permeation behaviour of ophthalmic drugs.

<b>Schlagworte</b>	Zuverlässigkeit; Permeabilität; Arzneimittel; Teststrategie; OECD; Augenreizung; Tierversuch; Pharmakokinetik; Absorption; Arzneistoff; In-Vitro; Biotechnologie; Auge; Toxikologische Bewertung; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Wirkungsanalyse; Minderungspotenzial; Arzneimittelprüfung; Biologische Wirkung; Akzeptanz; Chemikalienprüfung; Schadstoffverhalten; Schadstoffwirkung; Prognosemodell; Eignungsfeststellung; Zellkultur; Grundlagenforschung; Arzneimittelsicherheit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315504A
<b>Gesamtsumme</b>	86330 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Across Barriers GmbH Henkel AG & Co. KGaA Technische Universität Braunschweig

<b>DS-Nummer</b>	01024355
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität - Phase II, Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing - Phase II, Subproject 2
<b>Institution</b>	ProteoSys AG
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Schrattenholz, Andrè (06131/5019215)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.06.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potenzials von Chemikalien und Wirkstoffen sind kostenintensiv und zeitaufwändig; gleichzeitig ist die Anzahl an Versuchstieren meist sehr hoch. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel der geplanten Phase II des Projektes ist die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Wie bereits in Projekt-Phase I sollen verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung erfassen: 1) embryonale Stammzellen, 2) humane fetale neurale Progenitorzellen und 3) humane Teratocarcinoma Zellen. Zudem sollen für die verschiedenen Systeme funktionelle Endpunkte zur elektrischen Aktivität und Netzwerkbildung unter Einsatz von Mikroelektroden-Arrays etabliert werden. Für die erwähnten Zellsysteme wurden bereits Assays zur Testung auf Entwicklungsneurotoxizität etabliert. Des Weiteren wurde gezeigt, dass man mit Hilfe der Testsysteme Entwicklungsneurotoxizität nachweisen kann. In Phase II sollen nun die Protokolle hinsichtlich der Zeitkinetik sowie der Substanzauswahl optimiert werden, um einen spezifisch entwicklungsneurotoxischen Effekt von allgemeinen zytotoxischen Effekten deutlich unterscheiden zu können. Ziel ist die Bereitstellung ausgewählter Assays für die Prävalidierung als Ersatzmethode zum Test von Chemikalien auf Entwicklungsneurotoxizität
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with the development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate the use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the test. Moreover, the study design is complex and clear and straight-forward recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are not available to date. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects

is a key feature in the toxicological profile of a compound and triggered DNT studies are recommended under REACH (ECHA, May, 2008). This situation certainly will dramatically increase the number of laboratory animals used for toxicity testing. Conversely, validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are still not available to date. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity soon need to be made available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using existing guidelines. The overall goal of this grant renewal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. In the frame of the already approved and accomplished 1st phase of our research project, different complementary cell models representing selected developmental stages of the developing brain in vivo have been investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are (1) murine and human stem cells, (Dr. A. Seiler, PD Dr. Dr. Andreas Luch; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schratzenholz, Dr. M. Klemm-Manns; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Prof. Dr. E. Fritsche; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. U. Egert, Institut für Mikrosystemtechnik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg). To assess developmental neurotoxicity, molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation have been successfully established in the frame of the first grant application. Furthermore, the different models seemed applicable to detect a diverse group of positive and negative developmental neurotoxicants.

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Teststrategie; Neurotoxizität; Chemikalienprüfung; Prüfverfahren; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Mensch; Zelle; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Zeitverlauf; Verfahrensoptimierung; Toxikologische Bewertung; Biologische Wirkung; Pharmakokinetik;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315522C
<b>Gesamtsumme</b>	207884 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universitaet Freiburg Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover <Hannover> Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH Bundesinstitut für Risikobewertung

<b>DS-Nummer</b>	01024356
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität - Phase II, Teilprojekt 4</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing - Phase II, Subproject 4
<b>Institution</b>	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Physiologisches Institut
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Bicker, Gerd (0511/8567765)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.06.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel der geplanten Phase II des Projektes ist nach wie vor die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen wie bereits in Phase I des Projektes verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung in vitro erfassen: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen und (3) humane Teratocarcinoma Zellen. Zudem sollen für die verschiedenen Zellsysteme funktionelle Endpunkte zur elektrischen Aktivität

und Netzwerkbildung unter Einsatz von Mikroelektroden-Arrays etabliert werden. Für die verschiedenen Zellsysteme wurden in der letzten Förderperiode biochemische und funktionelle Assays zur Testung auf Entwicklungsneurotoxizität etabliert. Des weitern wurde in einem ersten 'Proof-of-concept' gezeigt, dass die Testsysteme in der Lage sind, Entwicklungsneurotoxizität zu erkennen. In der kommenden Antragsphase sollen nun die Protokolle hinsichtlich der Zeitkinetik sowie der Substanzauswahl optimiert werden. Diese Versuche werden am Ende der Förderperiode dazu führen, dass ausgewählte Assays für die Prävalidierung als Tierversuchersatzmethoden zur Testung von Chemikalien auf Entwicklungsneurotoxizität bereit sind.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with the development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate the use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the test. Moreover, the study design is complex and clear and straight-forward recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are not available to date. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound and triggered DNT studies are recommended under REACH (ECHA, May, 2008). This situation certainly will dramatically increase the number of laboratory animals used for toxicity testing. Conversely, validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are still not available to date. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity soon need to be made available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using existing guidelines. The overall goal of this grant renewal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. In the frame of the already approved and accomplished 1st phase of our research project, different complementary cell models representing selected developmental stages of the developing brain in vivo have been investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are (1) murine and human stem cells, (Dr. A. Seiler, PD Dr. Dr. Andreas Luch; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schrattenholz, Dr. M. Klemm-Manns; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Prof. Dr. E. Fritsche; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. U. Egert, Institut für Mikrosystemtechnik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg). To assess developmental neurotoxicity, molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation have been successfully established in the frame of the first grant application. Furthermore, the different models seemed applicable to detect a diverse group of positive and negative developmental neurotoxicants.

**Schlagworte**

Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Teststrategie; Neurotoxizität; Chemikalienprüfung; Prüfverfahren; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Mensch; Zelle; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Zeitverlauf; Verfahrensoptimierung; Toxikologische Bewertung; Biologische Wirkung; Pharmakokinetik; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315522D

**Gesamtsumme**

212908 EUR

**Projektpartner**

Universitaet Freiburg  
ProteoSys AG  
Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH  
Bundesinstitut für Risikobewertung

**DS-Nummer**

01024350

**Originalthema**

Verbundprojekt: 'Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die

**pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung - 2. Teilphase<sup>1</sup>**

<b>Themenübersetzung</b>	Joint project: 'Prevalidation of a bioconstructed cornea model for pharmacokinetic and toxicological safety assessment - Second subphase'
<b>Institution</b>	Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research
<b>Projektleiter</b>	Dr. Mewes, Karsten (0211/7974593)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Inhalt des hier beantragen Vorhabens ist eine Bewertung der Zuverlässigkeit und Relevanz in der Herstellung und Testung von humanen Hemi-Korneamodellen, die sowohl für die toxikologische Sicherheitsprüfung als auch für die korneale Permeation von Arzneimitteln entwickelten wurden. Die entwickelten Testmethoden zielen auf eine Schließung der vorhandenen Lücke in der sequentiellen Teststrategie (Annex OECD TG 405) zur Bewertung des augenreizenden Potentials von Substanzen und auf den Ersatz von Tierversuchen in präklinischen, pharmakokinetischen Untersuchungen zur transkornealen Absorption von Arzneistoffen. Für die Durchführung des Vorhabens sind 15 Monate geplant. Das Vorhaben gliedert sich in folgende Arbeitsschritte: 1. Den Methodentransfer der Konstruktion der Hemi-Kornea nach der erstellten SOPHK bzw. SOPPM in jeweils ein weiteres Hochschul- und ein Industrielabor. Auf der Basis der erzielten Ergebnisse werden Akzeptanzkriterien für die Herstellung definiert. 2. Protokolltransfer für die Ermittlung der Endpunkte nach dem Standardprotokoll für die Irritation (SOPirr) sowie die Durchführung der Permeationsstudien (SOPperm). 3. Basierend auf einer vom ECVAM empfohlenen Chemikalienliste werden in allen Laboren Daten für die Bewertung der Reproduzierbarkeit und der Relevanz der Testmethoden, sowie für die Definition eines Prädiktionsmodells, generiert. Die wirtschaftliche Bedeutung liegt in der kostengünstigeren und schnelleren Durchführung der In-vitro-Experimente im Vergleich zu den Tierversuchen. Die Beteiligung von Serviceunternehmen und Entwicklungslaboren der Großindustrie mit langjähriger Erfahrung in Studien zur Prävalidierung von In-vitro- Alternativen soll die Praxistauglichkeit und Umsetzung der Methoden sichern. Die Realisierung eines Endproduktes wie z.B. in Form eines kommerziellen Hornhautmodells ist nicht Teil des Verbundprojektes, sondern gegebenenfalls Aufgabe der industriellen Partner.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The work of the first phase of project for the development of a replacement alternative to the Draize eye irritation test (BMBF-FKZ 0313913A-D - Phase 1) resulted in the construction of a hemi-cornea model based on immortalised, human cell lines under serum-free culture conditions. Adequate endpoints for the application of this bioengineered cornea model for the classification of eye irritant chemicals and for permeation studies have been defined and corresponding standard protocols have been developed. The aims of the second phase are the method transfer for the hemi-cornea construction and the evidence of its reproducibility according to standard operation procedures and acceptance criteria. Another aim is the assessment of the reliability and relevance of the test methods in different laboratories. The test systems developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. We aim at positioning our test method subsequently to the ex vivo tests within the sequential testing strategy (Annex OECD TG 405) for the prediction eye irritation. In addition, the bioengineered cornea construct should replace the numerous animal experiments which are obligatory in preclinical trials and are used within pharmacokinetic studies for the determination of the trans-corneal absorption/permeation behaviour of ophthalmic drugs.
<b>Schlagworte</b>	Zuverlässigkeit; Permeabilität; Arzneimittel; Teststrategie; OECD; Augenreizung; Tierversuch; Pharmakokinetik; Absorption; Arzneistoff; In-Vitro; Biotechnologie; Auge; Toxikologische Bewertung; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Wirkungsanalyse; Minderungspotenzial; Biologische Wirkung; Akzeptanz; Chemikalienprüfung; Schadstoffverhalten; Schadstoffwirkung; Prognosemodell; Eignungsfeststellung; Zellkultur; Grundlagenforschung; Arzneimittelprüfung; Arzneimittelsicherheit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315504D
<b>Gesamtsumme</b>	145358 EUR
<b>Projektpartner</b>	Deutscher Tierschutzbund

Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Across Barriers GmbH  
Technische Universität Braunschweig

---

<b>DS-Nummer</b>	01024348
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: 'Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung - 2. Teilphase'</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Joint project: 'Prevalidation of a bioconstructed cornea model for pharmacokinetic and toxicological safety assessment - Second subphase'
<b>Institution</b>	Universitaet Hamburg, Universitaetsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik fuer Dermatologie und Venerologie, Abteilung fuer Experimentelle Dermatologie/Allergologie
<b>Projektleiter</b>	PD Brandner, Johanna (040/741055819)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	<p>Inhalt des hier beantragen Vorhabens ist eine Bewertung der Zuverlässigkeit und Relevanz in der Herstellung und Testung von humanen Hemi-Korneamodellen, die sowohl für die toxikologische Sicherheitsprüfung als auch für die korneale Permeation von Arzneimitteln entwickelt wurden. Die entwickelten Testmethoden zielen auf eine Schließung der vorhandenen Lücke in der sequentiellen Teststrategie (Annex OECD TG 405) zur Bewertung des augenreizenden Potentials von Substanzen und auf den Ersatz von Tierversuchen in präklinischen, pharmakokinetischen Untersuchungen zur transkornealen Absorption von Arzneistoffen. Für die Durchführung des Vorhabens sind 15 Monate geplant. Das Vorhaben gliedert sich in folgende Arbeitsschritte: 1. Den Methodentransfer der Konstruktion der Hemi-Kornea nach der erstellten SOPHK bzw. SOPPM in jeweils ein weiteres Hochschul- und ein Industrielabor. Auf der Basis der erzielten Ergebnisse werden Akzeptanzkriterien für die Herstellung definiert. 2. Protokolltransfer für die Ermittlung der Endpunkte nach dem Standardprotokoll für die Irritation (SOPirr) sowie die Durchführung der Permeationsstudien (SOPperm). 3. Basierend auf einer vom ECVAM empfohlenen Chemikalienliste werden in allen Laboren Daten für die Bewertung der Reproduzierbarkeit und der Relevanz der Testmethoden, sowie für die Definition eines Prädiktionsmodells, generiert. Die wirtschaftliche Bedeutung liegt in der kostengünstigeren und schnelleren Durchführung der In-vitro-Experimente im Vergleich zu den Tierversuchen. Die Beteiligung von Serviceunternehmen und Entwicklungslaboren der Großindustrie mit langjähriger Erfahrung in Studien zur Prävalidierung von In-vitro- Alternativen soll die Praxistauglichkeit und Umsetzung der Methoden sichern. Die Realisierung eines Endproduktes wie z.B. in Form eines kommerziellen Hornhautmodells ist nicht Teil des Verbundprojektes, sondern gegebenenfalls Aufgabe der industriellen Partner.</p>
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	<p>The work of the first phase of project for the development of a replacement alternative to the Draize eye irritation test (BMBF-FKZ 0313913A-D - Phase 1) resulted in the construction of a hemi-cornea model based on immortalised, human cell lines under serum-free culture conditions. Adequate endpoints for the application of this bioengineered cornea model for the classification of eye irritant chemicals and for permeation studies have been defined and corresponding standard protocols have been developed. The aims of the second phase are the method transfer for the hemi-cornea construction and the evidence of its reproducibility according to standard operation procedures and acceptance criteria. Another aim is the assessment of the reliability and relevance of the test methods in different laboratories. The test systems developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. We aim at positioning our test method subsequently to the ex vivo tests within the sequential testing strategy (Annex OECD TG 405) for the prediction eye irritation. In addition, the bioengineered cornea construct should replace the numerous animal experiments which are obligatory in preclinical trials and are used within pharmacokinetic studies for the determination of the trans-corneal absorption/permeation behaviour of ophthalmic drugs.</p>
<b>Schlagworte</b>	Zuverlässigkeit; Permeabilität; Arzneimittel; Teststrategie; OECD; Augenreizung; Tierversuch; Pharmakokinetik; Absorption; Arzneistoff; In-Vitro; Biotechnologie; Auge; Toxikologische Bewertung; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Wirkungsanalyse; Minderungspotenzial; Biologische Wirkung; Akzeptanz; Chemikalienprüfung; Schadstoffverhalten; Schadstoffwirkung; Prognosemodell; Eignungsfeststellung; Zellkultur; Grundlagenforschung; Arzneimittelprüfung; Arzneimittelsicherheit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe

(Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung** Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>  
**Förderkennzeichen** 0315504B  
**Gesamtsumme** 89050 EUR  
**Projektpartner** Deutscher Tierschutzbund  
Across Barriers GmbH  
Henkel AG & Co. KGaA  
Technische Universität Braunschweig

**DS-Nummer** 01024357

**Originalthema** **Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität - Phase II, Teilprojekt 3**

**Themenübersetzung** Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing - Phase II, Subproject 3

**Institution** Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH

**Projektleiter** Dr. Fritsche, Ellen (0211/3389217)

**Laufzeit** 01.07.2009 - 30.06.2011

**Kurzbeschreibung Deutsch**  
Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel des geplanten Projektes ist die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung in vitro erfassen.: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen, (3) humane Teratocarcinoma Zellen, (4) Neurosensorchips. Mit diesen Systemen wurden in der letzten Förderperiode biochemische und funktionelle Assays zur Testung auf Entwicklungsneurotoxizität etabliert. Des weitern wurde in einem ersten 'Proof-of-concept' gezeigt, dass die Testsysteme in der Lage sind, Entwicklungsneurotoxizität zu erkennen. In der kommenden Antragsphase sollen nun die Protokolle hinsichtlich der Zeitkinetik sowie der Substanzauswahl optimiert werden. Diese Versuche werden am Ende der Förderperiode dazu führen, dass ausgewählte Assays für die Prävalidierung als Tierversuchersatzmethoden zur Testung von Chemikalien auf Entwicklungsneurotoxizität bereit sind.

**Kurzbeschreibung Englisch**  
Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with the development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate the use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the test. Moreover, the study design is complex and clear and straight-forward recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are not available to date. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound and triggered DNT studies are recommended under REACH (ECHA, May, 2008). This situation certainly will dramatically increase the number of laboratory animals used for toxicity testing. Conversely, validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are still not available to date. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity soon need to be made available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using existing guidelines. The overall goal of this grant renewal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. In the frame of the already approved and accomplished 1st phase of our research project, different complementary cell models representing selected developmental stages of the developing brain in vivo have been investigated to

predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are (1) murine and human stem cells, (Dr. A. Seiler, PD Dr. Dr. Andreas Luch; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schratzenholz, Dr. M. Klemm-Manns; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Prof. Dr. E. Fritsche; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. U. Egert, Institut für Mikrosystemtechnik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg). To assess developmental neurotoxicity, molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation have been successfully established in the frame of the first grant application. Furthermore, the different models seemed applicable to detect a diverse group of positive and negative developmental neurotoxicants.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Neurotoxizität; Chemikalienprüfung; Prüfverfahren; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Mensch; Zelle; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Zeitverlauf; Verfahrensoptimierung; Toxikologische Bewertung; Biologische Wirkung; Pharmakokinetik; Teststrategie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315522E
<b>Gesamtsumme</b>	176000 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universitaet Freiburg ProteoSys AG Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover <Hannover> Bundesinstitut für Risikobewertung

<b>DS-Nummer</b>	01024351
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: 'Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung - 2. Teilphase'</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Joint project: 'Prevalidation of a bioconstructed cornea model for pharmacokinetic and toxicological safety assessment - Second subphase'
<b>Institution</b>	Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Technologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Reichl, Stephan (0531/3915651)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Inhalt des hier beantragten Vorhabens ist eine Bewertung der Zuverlässigkeit und Relevanz in der Herstellung und Testung von humanen Hemi-Korneamodellen, die sowohl für die toxikologische Sicherheitsprüfung als auch für die korneale Permeation von Arzneimitteln entwickelt wurden. Die entwickelten Testmethoden zielen auf eine Schließung der vorhandenen Lücke in der sequentiellen Teststrategie (Annex OECD TG 405) zur Bewertung des augenreizenden Potentials von Substanzen und auf den Ersatz von Tierversuchen in präklinischen, pharmakokinetischen Untersuchungen zur transkornealen Absorption von Arzneistoffen. Für die Durchführung des Vorhabens sind 15 Monate geplant. Das Vorhaben gliedert sich in folgende Arbeitsschritte: 1. Den Methodentransfer der Konstruktion der Hemi-Kornea nach der erstellten SOPHK bzw. SOPPM in jeweils ein weiteres Hochschul- und ein Industrielabor. Auf der Basis der erzielten Ergebnisse werden Akzeptanzkriterien für die Herstellung definiert. 2. Protokolltransfer für die Ermittlung der Endpunkte nach dem Standardprotokoll für die Irritation(SOPirr) sowie die Durchführung der Permeationsstudien (SOPperm). 3. Basierend auf einer vom ECVAM empfohlenen Chemikalienliste werden in allen Laboren Daten für die Bewertung der Reproduzierbarkeit und der Relevanz der Testmethoden, sowie für die Definition eines Prädiktionsmodells, generiert. Die wirtschaftliche Bedeutung liegt in der kostengünstigeren und schnelleren Durchführung der In-vitro-Experimente im Vergleich zu den Tierversuchen. Die Beteiligung von Serviceunternehmen und Entwicklungslaboren der Großindustrie mit langjähriger Erfahrung in Studien zur Prävalidierung von In-vitro-Alternativen soll die Praxistauglichkeit und Umsetzung der Methoden sichern. Die Realisierung eines Endproduktes wie z.B. in Form eines

kommerziellen Hornhautmodells ist nicht Teil des Verbundprojektes, sondern gegebenenfalls Aufgabe der industriellen Partner.

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The work of the first phase of project for the development of a replacement alternative to the Draize eye irritation test (BMBF-FKZ 0313913A-D - Phase 1) resulted in the construction of a hemi-cornea model based on immortalised, human cell lines under serum-free culture conditions. Adequate endpoints for the application of this bioengineered cornea model for the classification of eye irritant chemicals and for permeation studies have been defined and corresponding standard protocols have been developed. The aims of the second phase are the method transfer for the hemi-cornea construction and the evidence of its reproducibility according to standard operation procedures and acceptance criteria. Another aim is the assessment of the reliability and relevance of the test methods in different laboratories. The test systems developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. We aim at positioning our test method subsequently to the ex vivo tests within the sequential testing strategy (Annex OECD TG 405) for the prediction eye irritation. In addition, the bioengineered cornea construct should replace the numerous animal experiments which are obligatory in preclinical trials and are used within pharmacokinetic studies for the determination of the trans-corneal absorption/permeation behaviour of ophthalmic drugs.
<b>Schlagworte</b>	Zuverlässigkeit; Permeabilität; Arzneimittel; Teststrategie; OECD; Augenreizung; Tierversuch; Pharmakokinetik; Absorption; Arzneistoff; In-Vitro; Biotechnologie; Auge; Toxikologische Bewertung; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Wirkungsanalyse; Minderungspotenzial; Biologische Wirkung; Akzeptanz; Chemikalienprüfung; Schadstoffverhalten; Schadstoffwirkung; Prognosemodell; Eignungsfeststellung; Zellkultur; Grundlagenforschung; Arzneimittelprüfung; Arzneimittelsicherheit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315504E
<b>Gesamtsumme</b>	101232 EUR
<b>Projektpartner</b>	Deutscher Tierschutzbund Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Across Barriers GmbH Henkel AG & Co. KGaA

---

<b>DS-Nummer</b>	01024352
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: 'Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung - 2. Teilphase'</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Joint project: 'Prevalidation of a bioconstructed cornea model for pharmacokinetic and toxicological safety assessment - Second subphase'
<b>Institution</b>	Universität Bremen, Fachbereich 2 Biologie/Chemie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Gabel, Detlef (0421/21863250)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Inhalt des hier beantragen Vorhabens ist eine Bewertung der Zuverlässigkeit und Relevanz in der Herstellung und Testung von humanen Hemi-Korneamodellen, die sowohl für die toxikologische Sicherheitsprüfung als auch für die korneale Permeation von Arzneimitteln entwickelten wurden. Die entwickelten Testmethoden zielen auf eine Schließung der vorhandenen Lücke in der sequentiellen Teststrategie (Annex OECD TG 405) zur Bewertung des augenreizenden Potentials von Substanzen und auf den Ersatz von Tierversuchen in präklinischen, pharmakokinetischen Untersuchungen zur transkornealen Absorption von Arzneistoffen. Für die Durchführung des Vorhabens sind 15 Monate geplant. Das Vorhaben gliedert sich in folgende Arbeitsschritte:1. Den Methodentransfer der Konstruktion der Hemi-Kornea nach der erstellten SOPHK bzw. SOPPM in jeweils ein weiteres Hochschul- und ein Industrielabor. Auf der Basis der erzielten Ergebnisse werden Akzeptanzkriterien für die Herstellung definiert. 2. Protokolltransfer für die



Ermittlung der Endpunkte nach dem Standardprotokoll für die Irritation(SOPirr) sowie die Durchführung der Permeationsstudien (SOPperm). 3. Basierend auf einer vom ECVAM empfohlenen Chemikalienliste werden in allen Laboren Daten für die Bewertung der Reproduzierbarkeit und der Relevanz der Testmethoden, sowie für die Definition eines Prädiktionsmodells, generiert. Die wirtschaftliche Bedeutung liegt in der kostengünstigeren und schnelleren Durchführung der In-vitro-Experimente im Vergleich zu den Tierversuchen. Die Beteiligung von Serviceunternehmen und Entwicklungslaboren der Großindustrie mit langjähriger Erfahrung in Studien zur Prävalidierung von In-vitro- Alternativen soll die Praxistauglichkeit und Umsetzung der Methoden sichern. Die Realisierung eines Endproduktes wie z.B. in Form eines kommerziellen Hornhautmodells ist nicht Teil des Verbundprojektes, sondern gegebenenfalls Aufgabe der industriellen Partner.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The work of the first phase of project for the development of a replacement alternative to the Draize eye irritation test (BMBF-FKZ 0313913A-D - Phase 1) resulted in the construction of a hemi-cornea model based on immortalised, human cell lines under serum-free culture conditions. Adequate endpoints for the application of this bioengineered cornea model for the classification of eye irritant chemicals and for permeation studies have been defined and corresponding standard protocols have been developed. The aims of the second phase are the method transfer for the hemi-cornea construction and the evidence of its reproducibility according to standard operation procedures and acceptance criteria. Another aim is the assessment of the reliability and relevance of the test methods in different laboratories. The test systems developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. We aim at positioning our test method subsequently to the ex vivo tests within the sequential testing strategy (Annex OECD TG 405) for the prediction eye irritation. In addition, the bioengineered cornea construct should replace the numerous animal experiments which are obligatory in preclinical trials and are used within pharmacokinetic studies for the determination of the trans-corneal absorption/permeation behaviour of ophthalmic drugs.

**Schlagworte**

Zuverlässigkeit; Permeabilität; Arzneimittel; Teststrategie; OECD; Augenreizung; Tierversuch; Pharmakokinetik; Absorption; Arzneistoff; In-Vitro; Biotechnologie; Auge; Toxikologische Bewertung; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Wirkungsanalyse; Minderungspotenzial; Arzneimittelprüfung; Biologische Wirkung; Akzeptanz; Chemikalienprüfung; Schadstoffverhalten; Schadstoffwirkung; Prognosemodell; Eignungsfeststellung; Zellkultur; Grundlagenforschung; Arzneimittelsicherheit; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315504F

**Gesamtsumme**

90085 EUR

**Projektpartner**

Deutscher Tierschutzbund  
Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Across Barriers GmbH  
Henkel AG & Co. KGaA

**DS-Nummer**

01024334

**Originalthema**

**Generierung Hepatozyten-ähnlicher Zellen aus murinen embryonalen Stammzellen: Konzeptstudie für die Generierung im großen Maßstab für die in-vitro-Testung**

**Themenübersetzung**

Generation of hepatocyte-like cells from murine embryonal stem cells: Conceptual study for large-scale generation for in vitro testing

**Institution**

Universität Köln, Institut für Neurophysiologie

**Projektleiter**

Prof.Dr. Hescheler, Jürgen (0221/4786960)

**Laufzeit**

01.07.2009 - 30.06.2012

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Das Ziel ist die Entwicklung eines auf embryonalen Stammzellen basierten, für das Screening von Pharmazeutika und chemischen Stoffen geeigneten in-vitro-Testsystems, welches Eigenschaften nativer

Hepatozyten aufweist. Differenzierte Hepatozyten-ähnliche Zellen sollen im großen Maßstab hergestellt werden. Das o.g. Testsystem könnte die Anzahl von Nagertieren, die in zyto- und hepatotoxischen Testungen eingesetzt werden, erheblich reduzieren ('reduce and replace' im Sinne des 3R-Konzeptes; Bezug auf die Förderrichtlinien). In der ersten Phase des Vorhabens (Monate 1 bis 18) wird eine Optimierung von Zellkulturbedingungen vorgenommen. Diese basiert auf dem Einsatz von Cytokinen in einer Kombinationen mit optimierten adhäsiven Substraten, welche die Differenzierung von embryonalen Stammzellen zu Hepatocyten positiv beeinflussen, an verschiedenen Kultivierungs-Stadien. Die Effizienz der Optimierung wird mit Hilfe von molekular- und zellbiologischen Methoden evaluiert. In der zweiten Phase (Monate 19 - 36) wird die Herstellung Hepatocyten-ähnlicher Zellen im großen Maßstab etabliert, welche dann auf ihre Funktionalität (Leber-spezifische Funktionen) und Geeignetheit für hepatotoxische Testungen (Auswirkung bekannter hepatotoxischer Substanzen) untersucht werden. Anschließend werden 'doppelt-transgene' ES-Zellklone generiert und kryokonservierte Kulturen etabliert. Anhand der vorhandenen Voraussetzungen wie Expertise/Kompetenz der Projektpartner im Bereich Entwicklung und Selektion Gewebe-spezifischer Zelltypen aus embryonalen Stammzellen und etablierte hoch-effiziente methodische Verfahren, sowie basierend auf Ergebnissen unserer Vorarbeiten kann erwartet werden, dass die geplanten Arbeiten zum Erfolg führen können. Weitere Entwicklung des etablierten Zellsystems zu einem vermarktbar Produkt (inkl. Patentierung) wird in Zusammenarbeit mit der AXIOGENESIS AG durchgeführt werden. Die Vermarktung wird über die AXIOGENESIS AG erfolgen.

<b>Schlagworte</b>	Arzneimittel; Arzneistoff; In-Vitro; Leber; Zelle; Zytotoxizität; Substrat; Auslese; Maßstabsvergrößerung; Maus; Chemikalien; Stoffbewertung; Versuchstier; Minderungspotenzial; Nagetier; Toxikologische Bewertung; Zellkultur; Chemikalienprüfung; Arzneimittelprüfung; Biologische Wirkung; Zytologie; Klon; Züchtung; Bewertungsverfahren; Biotest; Tierversuch; Enzym; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315451
<b>Gesamtsumme</b>	497499 EUR
<b>Projektpartner</b>	Axiogenesis AG

<b>DS-Nummer</b>	01024349
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: 'Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung - 2. Teilphase'</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Joint project: 'Prevalidation of a bioconstructed cornea model for pharmacokinetic and toxicological safety assessment - Second subphase'
<b>Institution</b>	Across Barriers GmbH
<b>Projektleiter</b>	Dr.rer.nat. Bock, Udo (0681/95918808)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2009 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Inhalt des hier beantragten Vorhabens ist eine Bewertung der Zuverlässigkeit und Relevanz in der Herstellung und Testung von humanen Hemi-Korneamodellen, die sowohl für die toxikologische Sicherheitsprüfung als auch für die korneale Permeation von Arzneimitteln entwickelten wurden. Die entwickelten Testmethoden zielen auf eine Schließung der vorhandenen Lücke in der sequentiellen Teststrategie (Annex OECD TG 405) zur Bewertung des augenreizenden Potentials von Substanzen und auf den Ersatz von Tierversuchen in präklinischen, pharmakokinetischen Untersuchungen zur transkornealen Absorption von Arzneistoffen. Für die Durchführung des Vorhabens sind 15 Monate geplant. Das Vorhaben gliedert sich in folgende Arbeitsschritte: 1. Den Methodentransfer der Konstruktion der Hemi-Kornea nach der erstellten SOPHK bzw. SOPPM in jeweils ein weiteres Hochschul- und ein Industrielabor. Auf der Basis der erzielten Ergebnisse werden Akzeptanzkriterien für die Herstellung definiert. 2. Protokolltransfer für die Ermittlung der Endpunkte nach dem Standardprotokoll für die Irritation(SOPirr) sowie die Durchführung der Permeationsstudien (SOPperm). 3. Basierend auf einer vom ECVAM empfohlenen Chemikalienliste werden in allen Laboren Daten für die Bewertung der Reproduzierbarkeit und der Relevanz der Testmethoden, sowie

für die Definition eines Prädiktionsmodells, generiert. Die wirtschaftliche Bedeutung liegt in der kostengünstigeren und schnelleren Durchführung der In-vitro-Experimente im Vergleich zu den Tierversuchen. Die Beteiligung von Serviceunternehmen und Entwicklungslaboren der Großindustrie mit langjähriger Erfahrung in Studien zur Prävalidierung von In-vitro- Alternativen soll die Praxistauglichkeit und Umsetzung der Methoden sichern. Die Realisierung eines Endproduktes wie z.B. in Form eines kommerziellen Hornhautmodells ist nicht Teil des Verbundprojektes, sondern gegebenenfalls Aufgabe der industriellen Partner.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The work of the first phase of project for the development of a replacement alternative to the Draize eye irritation test (BMBF-FKZ 0313913A-D - Phase 1) resulted in the construction of a hemi-cornea model based on immortalised, human cell lines under serum-free culture conditions. Adequate endpoints for the application of this bioengineered cornea model for the classification of eye irritant chemicals and for permeation studies have been defined and corresponding standard protocols have been developed. The aims of the second phase are the method transfer for the hemi-cornea construction and the evidence of its reproducibility according to standard operation procedures and acceptance criteria. Another aim is the assessment of the reliability and relevance of the test methods in different laboratories. The test systems developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. We aim at positioning our test method subsequently to the ex vivo tests within the sequential testing strategy (Annex OECD TG 405) for the prediction eye irritation. In addition, the bioengineered cornea construct should replace the numerous animal experiments which are obligatory in preclinical trials and are used within pharmacokinetic studies for the determination of the trans-corneal absorption/permeation behaviour of ophthalmic drugs.

**Schlagworte**

Zuverlässigkeit; Permeabilität; Arzneimittel; Teststrategie; OECD; Augenreizung; Tierversuch; Pharmakokinetik; Absorption; Arzneistoff; In-Vitro; Biotechnologie; Auge; Toxikologische Bewertung; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Wirkungsanalyse; Minderungspotenzial; Biologische Wirkung; Akzeptanz; Chemikalienprüfung; Schadstoffverhalten; Schadstoffwirkung; Prognosemodell; Eignungsfeststellung; Zellkultur; Grundlagenforschung; Arzneimittelprüfung; Arzneimittelsicherheit; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315504C

**Gesamtsumme**

107173 EUR

**Projektpartner**

Deutscher Tierschutzbund  
Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Henkel AG & Co. KGaA  
Technische Universität Braunschweig

**DS-Nummer**

01024343

**Originalthema**

**Bewertung von Irritation und Toxizität durch Chemikalien an der Hornhaut des Auges mit dem Ex Vivo Eye Irritation Test: Teilvorhaben II - Rating Eye exposure by an Advanced self-healing Culture Test (REACT)**

**Themenübersetzung**

Evaluation of chemical-related corneal irritation and toxicity using the 'ex vivo eye irritation test'.  
Subproject 2: Rating eye exposure by an advanced self-healing culture test (REACT)

**Institution**

RWTH Aachen University, Institut für Halbleitertechnik

**Projektleiter**

Prof.Dr. Kurz, Heinrich (0241/8027890)

**Laufzeit**

01.06.2009 - 31.05.2011

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Durch die Weiterentwicklung des Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) soll eine allgemein zugängliche in vitro Methode für die Gefährdungsbeurteilung am Auge etabliert werden, welche Tierversuche für diese Fragestellung erstmalig vollständig ersetzen kann. Das hier beantragte Teilprojekt hat die Entwicklung und Erforschung der dazu notwendigen optischen Analytik für die Verlaufskontrolle der Hornhautschädigung

zum Ziel. Innerhalb des hier beantragten Teilprojektes wird zunächst eine breite Datenbasis für die optische Analyse des EVEIT mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) anhand von Referenzsubstanzen erarbeitet. Parallel dazu erfolgt die Erforschung einer erweiterten OCT-Analytik für diesen Test. Durch Automatisierung der Tomogrammauswertung mit Hilfe rechnergestützter Bildanalyse wird die Beurteilung der Verlaufskontrolle weitgehend objektiviert. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird ein mobiles System für die optische Analytik des EVEIT entwickelt, welches im Anschluss durch das Projektkonsortium validiert wird. Mit Hilfe dieses Analysesystems wird durch das Konsortium ein Bewertungsschema sowie Standardarbeitsanweisungen für den EVEIT erarbeitet und ein Interlaborvergleich des so standardisierten EVEIT-Testsystems durchgeführt, der die Grundlage für die zu beantragende Validierung des EVEIT durch das European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) bildet. Direkt im Anschluss an die Projektlaufzeit ist die Beantragung der Validierung des EVEIT durch die ECVAM vorgesehen. Diese Ergebnisverwertung im Sinne eines open source Zuganges zur Methodik besitzt große gesellschaftliche Bedeutung aufgrund des hohen Einsparpotentials von Tierversuchen. Darüber hinaus ist eine wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse durch Gründung eines Dienstleistungsunternehmens durch die Projektpartner vorgesehen, welches Konzepte zum Outsourcing sowie zum Insourcing von Untersuchungen - etwa bei der Umsetzung der EU-Chemikalienverordnung REACH - anbietet.

### **Kurzbeschreibung Englisch**

The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) is a novel in vitro test method which enables the investigation of chemical, physical and medical toxicity in single and repeated exposures at the eye. It is based on living rabbit corneas from animals slaughtered for food production which are cultured for long term. In contrast to tests like the Bovine Cornea Opacity and Permeability test (BCOP) or Isolated Rabbit Eye test (IRE) with the EVEIT an observation period of the metabolic stability over more than 21 days is possible. This enables the observation of biochemical and morphological changes after specific chemical exposures including the evaluation of recovery after chemical or mechanical trauma. In contrast to the cell and tissue culture of corneal tissue engineered constructs which need to give proof of the similarity to the real cornea, the EVEIT system a priori contains the metabolic, functional and anatomic features of the living organ. Thus this alternative test is closely comparable to animal experiments and human cornea. The intention of the proposed collaborative project is to establish a test method that is universally applicable for evaluation of eye-specific exposure by chemicals and pharmaceuticals without the need for animal tests. Therefore optical coherence tomography (OCT) as an innovative, non-invasive, cross-sectional imaging modality will be integrated within the test procedure. This will enhance the process monitoring from static invasive endpoint analysis to also critical in time dynamic observations. This step will enable in situ monitoring of the area and depth of damages, the progress of healing as well as the amount of endothelium or stem cell damage over time. A multi-local exposure modality within the EVEIT will also be further developed within the project. This allows for the investigation of acute as well as chronic toxicities of different substances or concentrations on a single cornea using intra-individual referencing as a systematic advantage in reliability. Additionally the multi-local exposure setup enables high throughput testing with statistical relevance at moderate costs. Beginning with improvements in the culturing technique up to the development of standardized processes, the combination of the multi-local EVEIT and OCT will be analysed within an interlaboratory test. Thereby it is intended to establish an innovative and universal platform that allows for research without animal experiments in terms of the 3R principle of Russell & Burch. Special focus is on the applicability of the test platform within the REACH regulations or the EU directive for the evaluation of cosmetics or pharmaceutical products.

### **Schlagworte**

Augenreizung; In-Vitro; Auge; Tierversuch; Datenbank; Referenzmaterial; Automatisierung; Bildverarbeitung; Bewertungsverfahren; Validierung; Belastungsquelle; Minderungspotenzial; EU-Chemikalien-Verordnung; Toxizität; Chemikalien; Standardmethode; Vergleichsuntersuchung; Chemikalienprüfung; Schadstoffexposition; Biologisches Gewebe; Gefährdungspotenzial; Substituierbarkeit; Prüfverfahren; Biologische Schadstoffwirkung; Gesundheitsgefährdung; Humantoxizität; Optisches Gerät; Wirkungsanalyse; Organschädigung; Analysenverfahren; Verfahrensvergleich; Auswertungsverfahren; Software; Mobile Anlage; Vermeidung von Tierversuchen;

### **Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

### **Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

### **Förderkennzeichen**

0315491B

### **Gesamtsumme**

183262 EUR

### **Projektpartner**

Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie e.V. (ACTO)

Innolabtec GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01024340
<b>Originalthema</b>	<b>Go3R - Entwicklung und Etablierung einer semantischen Suchmaschine für Alternativmethoden zu Tierversuchen (Teilprojekt 2)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development and establishment of a semantic search engine for alternatives to animal experiments (subproject 2)
<b>Institution</b>	Transinsight GmbH
<b>Projektleiter</b>	Dr. Alvers, Michael (0351/7965780)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2009 - 31.05.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel von Transinsight im Go3R Projekt ist die Erstellung und der Betrieb der Go3R Plattform auf Basis der von den Partnern der Anwendungspakete erarbeiteten Spezifikation. Insbesondere werden die notwendigen Anpassungen an der mit GoPubMed existierenden Infrastruktur vorgenommen, um eine Semantische Suche auf dem Gebiet der Alternativmethoden zum Tierversuch zu ermöglichen. Zusätzlich zu PubMed werden alternative, von den Partnern BASF und BfR festzulegende Dokumentquellen in die Suchplattform eingebunden. Die Softwareimplementierungen von in GoPubMed bereitgestellten Services werden für Go3R so erweitert, dass eine möglichst vollständige Sicht auf alle verfügbaren Dokumente mit Relevanz zu Reduktions-, Ersatz- und Verfeinerungsmethoden bewerkstelligt und eine Bewertung in Form eines Rankings möglich ist. TI implementiert einen Ontologieeditor in Go3R, mit dessen Hilfe die Partner TUD, BfR und BASF, als auch andere Nutzer der Plattform die zugrundeliegende Ontologie erweitern können. Der Editor beinhaltet Methoden zur automatischen Extraktion von Fachvokabular aus Fachtexten.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In 2006, over 2.5 Million vertebrate animals were used in animal experiments in Germany. These numbers will further increase within the next years. Alone the new EU Chemicals Regulation REACH is expected to lead to an EU-wide increase in the numbers of animals used for testing of chemicals from 200,000 up to 600,000 animals per year (1), which would result in a financial burden of up to 5.4 Billion Euro (2). In addition EU Directive 86/609/EEC for the protection of laboratory animals obliges scientists to consider whether any planned animal experiment can be substituted by other scientifically satisfactory methods not entailing the use of animals or entailing less animals or less animal suffering, before performing the experiment. Likewise, it must be ensured that the information sought for is not available yet. To meet these regulatory obligations, scientists must consult the relevant scientific literature prior to any experimental study using laboratory animals. Therefore the replacement of animal experiments and the reduction of the numbers of laboratory animals used is a mandatory obligation, both morally and economically, and also legally (3, 4). Thus, the core of any scientific strategy or political incentive to reduce and replace animal experiments lies in the availability of relevant information regarding alternative methods. Thus the following problems arise: P1. The information is spread over the web sites, patent databases, literature databases and intranets P2. The information is distributed throughout over 50 million potentially relevant documents. Their number is growing exponentially. Facts spread over several documents are hard to consider. P3. The amount of available information and the diversity of the research field complicate the search for information on alternative methods. P4. Classical search technologies fail, since they are unable to reveal alternatives that the user has not explicitly searched for. The procedure of application for the authorisation of an animal experiment is complex and not transparent. P5. Scientist in a specific research area are often not aware of the impact of their work on the development of alternative methods in other areas. It is the goal of the Go3R project to develop and establish a semantic search engine for alternative methods, which enables all those involved in the planning, authorisation and performance of animal experiments to determine the indispensability of a given animal experiment in a fast, comprehensive and transparent manner. Go3R has also the goal to discover trends, as well as interconnecting research areas with significance to the 3Rs principle. This leads to the following detailed goals:
<b>Schlagworte</b>	Informationsmanagement; Tierversuch; Metainformationssystem; Software; Entscheidungshilfe; Bewertungsverfahren; Netz; Begriffsdefinition; Informatik; Informationsgewinnung; Internet; Online-Dienst; Alternativtechnologie; Minderungspotenzial; Versuchstier; Substituierbarkeit; Bewertungskriterium; Literaturoauswertung; Tierschutz; Stoffbewertung; Gutachten; Expertensystem; Fachinformationssystem; Studie; Datensammlung; Auswertungsverfahren; Biologische Schadstoffwirkung; Automatisierung; Literaturdatenbank; Datenbank; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	UA70 - Umweltinformatik

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315489B
<b>Gesamtsumme</b>	140234 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung Technische Universität Dresden BASF Societas Europaea (SE)
<b>Literatur</b>	<p>Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. In: Official Journal L 358; 01-28.12.1986 (1986)(1986) [Buch]</p> <p>Parliamentarian Petition of MP Beate Fauser and others and statement thereupon by the Minister for the Environment regarding the REACH Regulation. Parliament of the Federal State of Baden-Wuerttemberg. In: Antrag der Abgeordneten Beate Fauser u.a. FDP/DVP und Stellungnahme des Umweltministeriums zur REACH Chemikalienverordnung; Landtag von Baden-Wuerttemberg; Drucksache 14 / 1166 14; Wahlperiode, 19.04.2007 (2007)(2007) [Buch]</p> <p>Hoefler, Thomas;Gerner, Ingrid;Gundert-Remy, Ursula;; Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation(2004) Zeitschrift: Archives of Toxicology [Zeitschrift]</p> <p>German Animal Welfare Act. In: Tierschutzgesetz publ. 18.05.2006; BGBl. 1 S. 1206; ber. S. 1313 (2006)(2006) [Buch]</p>

<b>DS-Nummer</b>	01024344
<b>Originalthema</b>	<b>Bewertung von Irritation und Toxizität durch Chemikalien an der Hornhaut des Auges mit dem Ex Vivo Eye Irritation Test: Teilvorhaben III - Rating Eye exposure by an Advanced self-healing Culture Test (REACT)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Evaluation of chemical-related corneal irritation and toxicity using the 'ex vivo eye irritation test'. Subproject 3: Rating eye exposure by an advanced self-healing culture test (REACT)
<b>Institution</b>	Innolabtec GmbH
<b>Projektleiter</b>	Dr. Brandtner, Siegfried (02402/126180)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2009 - 31.05.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Durch die Weiterentwicklung des Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) soll eine allgemeine zugängliche in vitro Methode für die Gefährdungsbeurteilung am Auge etabliert werden, welche Tierversuche für diese Fragestellung erstmalig vollständig ersetzen kann. Mit Hilfe dieses Analysesystems wird durch das Konsortium ein Bewertungsschema sowie Standardarbeitsanweisungen für den EVEIT erarbeitet und ein Interlaborvergleich des so standardisierten EVEIT-Testsystems durchgeführt, der die Grundlage für die zu beantragende Validierung des EVEIT durch das European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) bildet. Direkt im Anschluss an die Projektlaufzeit ist die Beantragung der Prävalidierung des EVEIT durch die ECVAM vorgesehen. Diese Ergebnisverwertung im Sinne eines open source Zuganges zur Methodik besitzt große gesellschaftliche Bedeutung aufgrund des hohen Einsparpotentials von Tierversuchen. Darüber hinaus ist eine wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse durch Gründung eines Dienstleistungsunternehmens durch die Projektpartner vorgesehen, welches Konzepte zum Outsourcing sowie zum Insourcing von Untersuchungen - etwa bei der Umsetzung der EU-Chemikalienverordnung REACH - anbietet.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) is a novel in vitro test method which enables the investigation of chemical, physical and medical toxicity in single and repeated exposures at the eye. It is based on living rabbit corneas from animals slaughtered for food production which are cultured for long term. In contrast to tests like the Bovine Cornea Opacity and Permeability test (BCOP) or Isolated Rabbit Eye test (IRE) with the EVEIT an observation period of the metabolic stability over more than 21 days is possible. This enables

the observation of biochemical and morphological changes after specific chemical exposures including the evaluation of recovery after chemical or mechanical trauma. In contrast to the cell and tissue culture of corneal tissue engineered constructs which need to give proof of the similarity to the real cornea, the EVEIT system a priori contains the metabolic, functional and anatomic features of the living organ. Thus this alternative test is closely comparable to animal experiments and human cornea. The intention of the proposed collaborative project is to establish a test method that is universally applicable for evaluation of eye-specific exposure by chemicals and pharmaceuticals without the need for animal tests. Therefore optical coherence tomography (OCT) as an innovative, non-invasive, cross-sectional imaging modality will be integrated within the test procedure. This will enhance the process monitoring from static invasive endpoint analysis to also critical in time dynamic observations. This step will enable in situ monitoring of the area and depth of damages, the progress of healing as well as the amount of endothelium or stem cell damage over time. A multi-local exposure modality within the EVEIT will also be further developed within the project. This allows for the investigation of acute as well as chronic toxicities of different substances or concentrations on a single cornea using intra-individual referencing as a systematic advantage in reliability. Additionally the multi-local exposure setup enables high throughput testing with statistical relevance at moderate costs. Beginning with improvements in the culturing technique up to the development of standardized processes, the combination of the multi-local EVEIT and OCT will be analysed within an interlaboratory test. Thereby it is intended to establish an innovative and universal platform that allows for research without animal experiments in terms of the 3R principle of Russell & Burch. Special focus is on the applicability of the test platform within the REACH regulations or the EU directive for the evaluation of cosmetics or pharmaceutical products.

<b>Schlagworte</b>	Augenreizung; In-Vitro; Auge; Tierversuch; Bewertungsverfahren; Standardmethode; Vergleichsuntersuchung; Toxizität; Chemikalien; Chemikalienprüfung; Schadstoffexposition; Biologisches Gewebe; Gefährdungspotenzial; Substituierbarkeit; Prüfverfahren; Biologische Schadstoffwirkung; Gesundheitsgefährdung; Humantoxizität; Minderungspotenzial; EU-Chemikalien-Verordnung; Wirkungsanalyse; Organschädigung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315491C
<b>Gesamtsumme</b>	172064 EUR
<b>Projektpartner</b>	Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie e.V. (ACTO) RWTH Aachen University

<b>DS-Nummer</b>	01024341
<b>Originalthema</b>	<b>Go3R - Entwicklung und Etablierung einer semantischen Suchmaschine für Alternativmethoden zu Tierversuchen (Teilprojekt 3)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development and establishment of a semantic search engine for alternatives to animal experiments (subproject 3)
<b>Institution</b>	BASF Societas Europaea, Abteilung GV/TB
<b>Projektleiter</b>	Dr. Landsiedel, Robert (0621/6056203)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2009 - 31.05.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	BASF wird vorgeben welche Informationen durch die semantische Suchmaschine Go3R gefunden werden sollen um toxikologische Prüfungen an Versuchstieren zu reduzieren, zu verfeinern oder zu ersetzen (reduce, refine, replace - 3R). BASF wird dann Go3R hinsichtlich ihres Nutzens für toxikologische Prüfungen in der chemischen Industrie testen. Die Ergebnisse dieser Tests werden in einem iterativen Prozess zur weiteren Verbesserung der Suchmaschine genutzt werden. Innerhalb des ersten Jahres wird BASF SE Anforderungen und Fragestellungen dokumentieren, die am Ende der Projektlaufzeit von Go3R erfüllt werden sollen. Dazu werden auch notwendige Dokumentquellen vorgeschlagen. In der folgenden Projektlaufzeit werden verschiedene Abteilungen der BASF die jeweils aktuelle Version evaluieren und

hinsichtlich ihrer spezifischen Anforderungen/Anwendungsfälle testen. Als Resultat werden Test- und Fehlerprotokolle für den nächsten Schritt der Erarbeitung von Go3R erstellt und die existierende Ontologie hinsichtlich der Anwendungsfälle erweitert und verfeinert.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

In 2006, over 2.5 Million vertebrate animals were used in animal experiments in Germany. These numbers will further increase within the next years. Alone the new EU Chemicals Regulation REACH is expected to lead to an EU-wide increase in the numbers of animals used for testing of chemicals from 200,000 up to 600,000 animals per year (1), which would result in a financial burden of up to 5.4 Billion Euro (2). In addition EU Directive 86/609/EEC for the protection of laboratory animals obliges scientists to consider whether any planned animal experiment can be substituted by other scientifically satisfactory methods not entailing the use of animals or entailing less animals or less animal suffering, before performing the experiment. Likewise, it must be ensured that the information sought for is not available yet. To meet these regulatory obligations, scientists must consult the relevant scientific literature prior to any experimental study using laboratory animals. Therefore the replacement of animal experiments and the reduction of the numbers of laboratory animals used is a mandatory obligation, both morally and economically, and also legally (3, 4). Thus, the core of any scientific strategy or political incentive to reduce and replace animal experiments lies in the availability of relevant information regarding alternative methods. Thus the following problems arise: P1. The information is spread over the web sites, patent databases, literature databases and intranets P2. The information is distributed throughout over 50 million potentially relevant documents. Their number is growing exponentially. Facts spread over several documents are hard to consider. P3. The amount of available information and the diversity of the research field complicate the search for information on alternative methods. P4. Classical search technologies fail, since they are unable to reveal alternatives that the user has not explicitly searched for. The procedure of application for the authorisation of an animal experiment is complex and not transparent. P5. Scientist in a specific research area are often not aware of the impact of their work on the development of alternative methods in other areas. It is the goal of the Go3R project to develop and establish a semantic search engine for alternative methods, which enables all those involved in the planning, authorisation and performance of animal experiments to determine the indispensability of a given animal experiment in a fast, comprehensive and transparent manner. Go3R has also the goal to discover trends, as well as interconnecting research areas with significance to the 3Rs principle. This leads to the following detailed goals:

**Schlagworte**

Versuchstier; Chemische Industrie; Tierversuch; Toxikologische Bewertung; Eignungsprüfung; Verfahrensoptimierung; Metainformationssystem; Entscheidungshilfe; Bewertungsverfahren; Netz; Begriffsdefinition; Informationsgewinnung; Internet; Online-Dienst; Alternativtechnologie; Minderungspotenzial; Substituierbarkeit; Bewertungskriterium; Literaturlauswertung; Tierschutz; Stoffbewertung; Gutachten; Expertensystem; Fachinformationssystem; Studie; Datensammlung; Auswertungsverfahren; Biologische Schadstoffwirkung; Automatisierung; Literaturdatenbank; Datenbank; Zusammenarbeit; Evaluation; Schwachstellenanalyse; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

UA70 - Umweltinformatik  
CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315489C

**Gesamtsumme**

122417 EUR

**Projektpartner**

Technische Universität Dresden  
Transinsight GmbH  
Bundesinstitut für Risikobewertung

**Literatur**

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. In: Official Journal L 358; 01.28.12.1986 (1986)(1986) [Buch]

Parliamentarian Petition of MP Beate Fauser and others and statement thereupon by the Minister for the Environment regarding the REACH Regulation. Parliament of the Federal State of Baden-Wuerttemberg. In: Antrag der Abgeordneten Beate Fauser u.a. FDP/DVP und Stellungnahme des Umweltministeriums zur REACH Chemikalienverordnung; Landtag von Baden-Wuerttemberg; Drucksache 14 / 1166 14; Wahlperiode, 19.04.2007(2007)(2007) [Buch]



Hoefler, Thomas;Gerner, Ingrid;Gundert-Remy, Ursula;; Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation(2004) Zeitschrift: Archives of Toxicology [Zeitschrift]

German Animal Welfare Act. In: Tierschutzgesetz publ. 18.05.2006; BGBl. 1 S. 1206; ber. S. 1313 (2006)(2006) [Buch]

---

<b>DS-Nummer</b>	01024339
<b>Originalthema</b>	<b>Go3R - Entwicklung und Etablierung einer semantischen Suchmaschine für Alternativmethoden zu Tierversuchen (Teilprojekt 1)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development and establishment of a semantic search engine for alternatives to animal experiments (subproject 1)
<b>Institution</b>	Technische Universität Dresden, Institut für Bionformatik, Biotec
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Schröder, Michael (0351/46340060)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2009 - 31.05.2012
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die TUD koordiniert das Go3R Projekt und entwickelt darin ontologie-basierte Technologien, die für die systematische Verzahnung von Tierexperimenten und Alternativen sowie Methoden zur Bewertung der Wichtigkeit eines Dokumentes für spezifische Alternativmethoden zum Tierversuch für die Vernetzung der Experten in dem Gebiet anhand der fachlichen Inhalte ihrer Arbeit benötigt werden und in die semantischen Suchplattform Go3R integriert werden können. TUD leitet die inhaltliche und funktionale Weiterentwicklung der Go3R Suchplattform. TUD unterstützt die Partner der Anwendungspakete bei der Definition von Rechercheaufgaben zu Anwendungsfällen die potentiell zur Reduktion von Tierexperimenten von sinnesphysiologisch hochentwickelten Arten beitragen können. Anhand dieser Fragestellungen wird die Suchplattform Go3R und die Ontologie weiterentwickelt. Bei der Ontologieentwicklung hat TUD den Hauptanteil und vergibt einen Auftrag an die 3R-Expertin Frau Ursula G. Sauer, die bereits erfolgreich an der vom BfR finanzierten Machbarkeitsstudie mitgearbeitet hat. TUD entwickelt neue semantische Methoden, die ein Identifizieren von Experten, Projektpartnern und Gutachtern ermöglichen und es erlauben Services zu entwickeln, die die Nutzer von Go3R über neu hinzukommenden Informationen (z. B. Dokumente, Kommentare, Verordnungen) zu den von Ihnen definierten 3R relevanten Bereichen informieren. Als Grundlage für eine performante semantische Suchmaschine entwickelt TUD Strategien zur semantischen Indexierung von Ontologietermen, Autoren und Nennungen von Tierversuchen oder Alternativen, sowie Strategien zu Aktualisierung heterogener Dokumentquellen mit 3R-Bezug. Die wird das im Antrag formulierte Ziel der Netzwerkbildung und Sichtbarkeit 3R-relevanter Sachverhalte für einzelne Dokumente, aber auch Personen oder Wissensbereiche erhöhen. Durch die Erforschung von semantischen Rankingmethoden wird ein Relevanzranking für von Go3R gefundene Dokumente ermöglicht.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In 2006, over 2.5 Million vertebrate animals were used in animal experiments in Germany. These numbers will further increase within the next years. Alone the new EU Chemicals Regulation REACH is expected to lead to an EU-wide increase in the numbers of animals used for testing of chemicals from 200,000 up to 600,000 animals per year (1), which would result in a financial burden of up to 5.4 Billion Euro (2). In addition EU Directive 86/609/EEC for the protection of laboratory animals obliges scientists to consider whether any planned animal experiment can be substituted by other scientifically satisfactory methods not entailing the use of animals or entailing less animals or less animal suffering, before performing the experiment. Likewise, it must be ensured that the information sought for is not available yet. To meet these regulatory obligations, scientists must consult the relevant scientific literature prior to any experimental study using laboratory animals. Therefore the replacement of animal experiments and the reduction of the numbers of laboratory animals used is a mandatory obligation, both morally and economically, and also legally (3, 4). Thus, the core of any scientific strategy or political incentive to reduce and replace animal experiments lies in the availability of relevant information regarding alternative methods. Thus the following problems arise: P1. The information is spread over the web sites, patent databases, literature databases and intranets P2. The information is distributed throughout over 50 million potentially relevant documents. Their number is growing exponentially. Facts spread over several documents are hard to consider. P3. The amount of available information and the diversity of the research field complicate the search for information on alternative methods. P4. Classical search technologies fail, since they are unable to reveal alternatives that the user has not explicitly searched for. The procedure of application for the

authorisation of an animal experiment is complex and not transparent. P5. Scientist in a specific research area are often not aware of the impact of their work on the development of alternative methods in other areas. It is the goal of the Go3R project to develop and establish a semantic search engine for alternative methods, which enables all those involved in the planning, authorisation and performance of animal experiments to determine the indispensability of a given animal experiment in a fast, comprehensive and transparent manner. Go3R has also the goal to discover trends, as well as interconnecting research areas with significance to the 3Rs principle. This leads to the following detailed goals:

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Bewertungsverfahren; Netz; Begriffsdefinition; Informatik; Informationsgewinnung; Internet; Informationsmanagement; Online-Dienst; Alternativtechnologie; Minderungspotenzial; Versuchstier; Substituierbarkeit; Bewertungskriterium; Literaturlauswertung; Tierschutz; Stoffbewertung; Sinnesorgan; Philosophische Aspekte; Gutachten; Expertensystem; Fachinformationssystem; Studie; Datensammlung; Auswertungsverfahren; Biologische Schadstoffwirkung; Organschädigung; Metainformationssystem; Entscheidungshilfe; Datenbank; Literaturdatenbank; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	UA70 - Umweltinformatik CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315489A
<b>Gesamtsumme</b>	232285 EUR
<b>Projektpartner</b>	Transinsight GmbH BASF Societas Europaea (SE) Bundesinstitut für Risikobewertung
<b>Literatur</b>	Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. In: Official Journal L 358; 01.-28.12.1986 (1986)(1986) [Buch]  Parliamentarian Petition of MP Beate Fauser and others and statement thereupon by the Minister for the Environment regarding the REACH Regulation. Parliament of the Federal State of Baden-Wuerttemberg. In: Antrag der Abgeordneten Beate Fauser u.a. FDP/DVP und Stellungnahme des Umweltministeriums zur REACH Chemikalienverordnung; Landtag von Baden-Wuerttemberg; Drucksache 14 / 1166 14; Wahlperiode, 19.04.2007 (2007)(2007) [Buch]  Hoefler, Thomas;Gerner, Ingrid;Gundert-Remy, Ursula;; Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation(2004) Zeitschrift: Archives of Toxicology [Zeitschrift]  German Animal Welfare Act. In: Tierschutzgesetz publ. 18.05.2006; BGBl. 1 S. 1206; ber. S. 1313 (2006)(2006) [Buch]

<b>DS-Nummer</b>	01024336
<b>Originalthema</b>	<b>Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von schwer löslichen, lungengängigen Stäuben mit dem Vektorenmodell, Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation study for testing the toxic effect of poorly-soluble respirable dusts with the vector model - Subproject 1
<b>Institution</b>	IBE R & D Institute for Lung Health gGmbH
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Wiemann, Martin (02365/915390)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2009 - 30.04.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Forschungsvorhaben dient der Prävalidierung eines in vitro-Verfahrens, das als Ersatzmethode zum Tierversuch die Risikobeurteilung schwer löslicher, lungengängiger Partikel erlauben soll. Die Validierung und Überführung des Verfahrens in eine OECD-Richtlinie sollen Gegenstand eines Anschlussvorhabens werden. Die experimentellen Arbeiten werden vom IBE R&D gGmbH, der AG Frede (Universitätsklinikum Essen) und der AG Albrecht (IUF Düsseldorf) durchgeführt und in einem gemeinsamen Arbeitsplan

beschrieben. Ausgangsbasis ist das bei der IBE R&D gGmbH genutzte Vektorenmodell zur Auswertung biologischer Antworten von Alveolarmakrophagen auf lungengängige Partikel. Als Standard dienen von drei Industriepartnern bereitgestellte Proben. Das vorhandene Vektorenmodell soll durch Verwendung von Zelllinien an den Stand der Wissenschaft angepasst werden. Dazu wird u.a. die Phagozytoseleistung der Zellen, die Zellschädigung und Apoptose, die Produktion von relevanten Signalmolekülen (zahlreiche Interleukine) sowie die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid mit aktuellen Methoden erfasst und mit den Werten isolierter Alveolarmakrophagen verglichen. Geeignete Parameter werden in eine Score-Skala zur Gesamtbeurteilung der Toxizität einfließen, deren Aussagekraft mit biometrischen Verfahren abgesichert wird. Die Prävalidierung soll mit einem Ringversuch abgeschlossen werden, der anhand GLP-fähiger Standardvorschriften von den drei o.g. Gruppen durchgeführt wird. Mit dem erweiterten Vektorenmodell will das IBE R&D gGmbH seine Position als Entwickler alternativer Testmethoden stärken. Eine Patentanmeldung sowie einschlägige Publikationen werden in Betracht gezogen. Erträge sollen für den weiteren Aufbau des IBE R&D gGmbH eingesetzt werden. Die Prävalidierung bildet die Grundlage für die Validierung des Verfahrens, das die Anzahl der z.B. im REACH-Prozess geforderten Tierversuche senken soll.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Presently, there is no suitable OECD guideline to determine in vitro the risk potential of poorly soluble, respirable particles. However, due to the demands of the REACH process, such a guideline is highly appreciable. Aim of this research program is to further develop and pre-validate an in vitro approach ('Vector Model') which has been successfully used by the IBE R&D gGmbH since many years. The research program is therefore fully in line with the 3R concept (Replacement, Reduction, Refinement). To enhance the specificity and discriminatory power of the present approach, additional cell biological endpoints being in accord with current knowledge of particle toxicity shall be incorporated into the present approach. In cooperation with two university research laboratories, e.g. several new signalling molecules, lipid peroxidation, or nitric oxide production shall be investigated for a meaningful contribution to the advanced Vector Model. Well established macrophage-like cell lines were designated to replace the currently used alveolar macrophages from donor animals wherever possible. This demands extensive testing to assure comparability of previous findings. Well characterized reference materials with known biological activity or toxicity will be long-term provided by industrial partners and used throughout. At the end of the first funding period there should be an advanced, prevalidated and GLP compatible Vector Model. Based on multi dose testing, the model should reliably predict biological effects as well as 'No Effect Levels' of particles in vitro.

**Schlagworte**

In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; Partikel; Validierung; OECD; Richtlinie; Alveolarmakrophagen; Zelle; Freisetzung; Stickstoffmonoxid; Kenngröße; Ringversuch; Zytotoxizität; Zellphysiologie; Toxikologische Bewertung; Wirkungsanalyse; Staub; Löslichkeit; Modellierung; Bewertungsverfahren; Substituierbarkeit; Auswertungsverfahren; Biologische Wirkung; Lunge; Schadstoffwirkung; Partikelförmige Luftverunreinigung; Stoffbewertung; Immunsystem; Sauerstoff; Statistik; Standardmethode; Prüfverfahren; Minderungspotenzial;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315483A

**Gesamtsumme**

183295 EUR

**Projektpartner**

Universitätsklinikum Essen  
Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH

**DS-Nummer**

01024338

**Originalthema**

**Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von schwer löslichen, lungengängigen Stäuben mit dem Vektorenmodell, Teilprojekt 3**

**Themenübersetzung**

Prevalidation study for testing the toxic effect of poorly-soluble respirable dusts with the vector model - Subproject 3

<b>Institution</b>	Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH
<b>Projektleiter</b>	Dr. Albrecht, Catrin (0211/3389351)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2009 - 30.04.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Forschungsvorhaben dient der Prävalidierung eines in vitro-Verfahrens, das als Ersatzmethode zum Tierversuch die Risikobeurteilung schwer löslicher, lungengängiger Partikel erlauben soll. Die Validierung und Überführung des Verfahrens in eine OECD-Richtlinie sollen Gegenstand eines Anschlussvorhabens werden. Die experimentellen Arbeiten werden vom IBE R&D gGmbH, der AG Frede (Universitätsklinikum Essen) und der AG Albrecht (IUF Düsseldorf) durchgeführt und in einem gemeinsamen Arbeitsplan beschrieben. Ausgangsbasis ist das bei der IBE R&D gGmbH genutzte Vektorenmodell zur Auswertung biologischer Antworten von Alveolarmakrophagen auf lungengängige Partikel. Als Standard dienen von drei Industriepartnern bereitgestellte Proben. Das vorhandene Vektorenmodell soll durch Verwendung von Zelllinien an den Stand der Wissenschaft angepasst werden. Dazu wird u.a. die Phagozytoseleistung der Zellen, die Zellschädigung und Apoptose, die Produktion von relevanten Signalmolekülen (zahlreiche Interleukine) sowie die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid mit aktuellen Methoden erfasst und mit den Werten isolierter Alveolarmakrophagen verglichen. Geeignete Parameter werden in eine Score-Skala zur Gesamtbeurteilung der Toxizität einfließen, deren Aussagekraft mit biometrischen Verfahren abgesichert wird. Die Prävalidierung soll mit einem Ringversuch abgeschlossen werden, der anhand GLP-fähiger Standardvorschriften von den drei o.g. Gruppen durchgeführt wird.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Presently, there is no suitable OECD guideline to determine in vitro the risk potential of poorly soluble, respirable particles. However, due to the demands of the REACH process, such a guideline is highly appreciable. Aim of this research program is to further develop and pre-validate an in vitro approach ('Vector Model') which has been successfully used by the IBE R&D gGmbH since many years. The research program is therefore fully in line with the 3R concept (Replacement, Reduction, Refinement). To enhance the specificity and discriminatory power of the present approach, additional cell biological endpoints being in accord with current knowledge of particle toxicity shall be incorporated into the present approach. In cooperation with two university research laboratories, e.g. several new signalling molecules, lipid peroxidation, or nitric oxide production shall be investigated for a meaningful contribution to the advanced Vector Model. Well established macrophage-like cell lines were designated to replace the currently used alveolar macrophages from donor animals wherever possible. This demands extensive testing to assure comparability of previous findings. Well characterized reference materials with known biological activity or toxicity will be long-term provided by industrial partners and used throughout. At the end of the first funding period there should be an advanced, prevalidated and GLP compatible Vector Model. Based on multi dose testing, the model should reliably predict biological effects as well as 'No Effect Levels' of particles in vitro.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; Partikel; Validierung; OECD; Richtlinie; Toxizität; Alveolarmakrophagen; Zelle; Stickstoffmonoxid; Ringversuch; Toxische Substanz; Wirkungsanalyse; Prüfverfahren; Stoffbewertung; Löslichkeit; Staub; Lunge; Risikoanalyse; Partikelförmige Luftverunreinigung; Umweltmedizin; Biologische Schadstoffwirkung; Zellphysiologie; Zytotoxizität; Tracer; Sauerstoff; Toxikologische Bewertung; Prüfvorschrift; Standardisierung; Qualitätssicherung;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315483C
<b>Gesamtsumme</b>	84966 EUR
<b>Projektpartner</b>	IBE R & D Institute for Lung Health gGmbH Universitätsklinikum Essen

---

**DS-Nummer** 01024337

**Originalthema** Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von schwer löslichen, lungengängigen

**Stäuben mit dem Vektorenmodell, Teilprojekt 2**

<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation study for testing the toxic effect of poorly-soluble respirable dusts with the vector model - Subproject 2
<b>Institution</b>	Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Insitut für Physiologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Frede, Stilla (0201/7234608)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2009 - 30.04.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Forschungsvorhaben dient der Prävalidierung eines in vitro-Verfahrens, das als Ersatzmethode zum Tierversuch die Risikobeurteilung schwer löslicher, lungengängiger Partikel erlauben soll. Die Validierung und Überführung des Verfahrens in eine OECD-Richtlinie sollen Gegenstand eines Anschlussvorhabens werden. Die experimentellen Arbeiten werden vom IBE R&D gGmbH, der AG Frede (Universitätsklinikum Essen) und der AG Albrecht (IUF Düsseldorf) durchgeführt und in einem gemeinsamen Arbeitsplan beschrieben. Ausgangsbasis ist das bei der IBE R&D gGmbH genutzte Vektorenmodell zur Auswertung biologischer Antworten von Alveolarmakrophagen auf lungengängige Partikel. Als Standard dienen von drei Industriepartnern bereitgestellte Proben. Das vorhandene Vektorenmodell soll durch Verwendung von Zelllinien an den Stand der Wissenschaft angepasst werden. Dazu wird u.a. die Phagozytoseleistung der Zellen, die Zellschädigung und Apoptose, die Produktion von relevanten Signalmolekülen (zahlreiche Interleukine) sowie die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid mit aktuellen Methoden erfasst und mit den Werten isolierter Alveolarmakrophagen verglichen. Geeignete Parameter werden in eine Score-Skala zur Gesamtbeurteilung der Toxizität einfließen, deren Aussagekraft mit biometrischen Verfahren abgesichert wird. Die Prävalidierung soll mit einem Ringversuch abgeschlossen werden, der anhand GLP-fähiger Standardvorschriften von den drei o.g. Gruppen durchgeführt wird. Mit dem erweiterten Vektorenmodell will das IBE R&D gGmbH seine Position als Entwickler alternativer Testmethoden stärken. Eine Patentanmeldung sowie einschlägige Publikationen werden in Betracht gezogen. Die Prävalidierung bildet die Grundlage für die Validierung des Verfahrens, das die Anzahl der z.B. im REACH-Prozess geforderten Tierversuche senken soll. Die Untersuchungen von Frau Euschewski sollen zudem Bestandteil ihrer Doktorarbeit werden
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Presently, there is no suitable OECD guideline to determine in vitro the risk potential of poorly soluble, respirable particles. However, due to the demands of the REACH process, such a guideline is highly appreciable. Aim of this research program is to further develop and pre-validate an in vitro approach ('Vector Model') which has been successfully used by the IBE R&D gGmbH since many years. The research program is therefore fully in line with the 3R concept (Replacement, Reduction, Refinement). To enhance the specificity and discriminatory power of the present approach, additional cell biological endpoints being in accord with current knowledge of particle toxicity shall be incorporated into the present approach. In cooperation with two university research laboratories, e.g. several new signalling molecules, lipid peroxidation, or nitric oxide production shall be investigated for a meaningful contribution to the advanced Vector Model. Well established macrophage-like cell lines were designated to replace the currently used alveolar macrophages from donor animals wherever possible. This demands extensive testing to assure comparability of previous findings. Well characterized reference materials with known biological activity or toxicity will be long-term provided by industrial partners and used throughout. At the end of the first funding period there should be an advanced, prevalidated and GLP compatible Vector Model. Based on multi dose testing, the model should reliably predict biological effects as well as 'No Effect Levels' of particles in vitro.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; Partikel; Validierung; OECD; Richtlinie; Zytotoxizität; Alveolarmakrophagen; Zellphysiologie; Freisetzung; Stickstoffmonoxid; Kenngröße; Ringversuch; Toxikologische Bewertung; Wirkungsanalyse; Staub; Löslichkeit; Modellierung; Bewertungsverfahren; Substituierbarkeit; Auswertungsverfahren; Biologische Wirkung; Lunge; Schadstoffwirkung; Partikelförmige Luftverunreinigung; Stoffbewertung; Immunsystem; Sauerstoff; Statistik; Standardmethode; Prüfverfahren; Minderungspotenzial; Zelle;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen** 0315483B  
**Gesamtsumme** 80750 EUR  
**Projektpartner** IBE R & D Institute for Lung Health gGmbH  
 Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH

**DS-Nummer** 01021335

**Originalthema** **Der Zebrafischembryo als Ersatz des akuten Fischtests: Bestimmung der Biokonzentration, der wirksamen Dosis und der Wirkungsanalyse von lipophilen organischen Substanzen mittels chemisch-analytischer und Proteomanalyse**

**Themenübersetzung** The zebra fish embryo as a substitute for the acute fish test: Determination of bioconcentration, effective dose and impact analysis of lipophilic organic substances by means of chemical analysis and proteome analysis

**Institution** Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Bioanalytische Ökotoxikologie

**Projektleiter** Dr. Küster, Eberhard (0341/2351525)

**Laufzeit** 01.03.2009 - 29.02.2012

**Kurzbeschreibung Deutsch** Vorhabensziel ist, die OECD Richtlinie 305 (Biokonzentrationsbestimmung an Fischen) um die BCF-Bestimmung an dem System Fischembryo/Fischlarve des Zebrafisch (Danio rerio) zu ergänzen. Dieses soll zum Ersatz von Tierversuchen in der Chemikalienbewertung dienen. Darüber hinaus soll die Notwendigkeit zur Durchführung von akuten und verlängerten Fischtoxizitätstests (OECD 203/204) reduziert werden. Mit Proteomanalysen an dem Fischembryosystem sollen Biomarker identifiziert werden, die eine Vorhersage über eine akute/verlängerte Toxizität von Substanzen erlauben. Durch Kopplung der Ergebnisse von BCF- und Effektbestimmung mit pharmakokinetischen und -dynamischen Überlegungen soll das Verständnis der beobachtbaren Prozesse für die Prognose von zeitabhängiger Toxizitätsentwicklung nutzbar gemacht werden. Die Arbeiten gliedern sich in vier Teilprojekte: 1. BCF-Untersuchungen in Zebrafischembryonen und -larven; 2. Proteomanalysen in Fischembryonen und -larven; 3. PKPD-Beschreibung unter Nutzung der Aufnahmeraten- und Effektbestimmungen; sowie 4. Entwicklung und Erprobung einer SOP für die BCF-Bestimmung von Umweltchemikalien. Wesentliche übergreifende Arbeitsschritte sind, eine Stoffauswahl von experimentell zu prüfenden Substanzen, die u.a. Struktur-Eigenschaftsbeziehungen analysieren lassen, sowie eine Experimentalanalyse bzw. eine Zusammenstellung verfügbarer Daten für die untersuchten Referenzsubstanzen in etablierten Systemen. Um eine zügige Verringerung von Tierversuchen etwa im Rahmen von REACH zu ermöglichen, sollen (i) die entwickelte SOP durch das UBA erprobt und optimiert werden; (ii) Vergleichsuntersuchungen in ISO-Spiegelgremien initiiert; (iii) die nationale OECD Kontaktstelle konsultiert werden.

**Kurzbeschreibung Englisch** Anthropogenic chemicals in the environment pose a risk to organisms if they are taken up and effect the health and survival of the exposed organisms or populations. The evaluation of the amount of substance taken up in fish is usually done via the analysis of the bioconcentration factor (BCF). The assay with embryos of the zebrafish (Danio rerio) is seen as a very good ersatz method to be used for the BCF-analysis. The bioconcentration of substances could be measured in fish embryos and be correlated to existing fish data sets for generating limit values or limitations for usage of the respective substances. With the use of BCF data also pharmacokinetic and -dynamic modelling can be accomplished to get a better insight into the rates of uptake/metabolism or release of fish embryos which then can be compared to known PKPD of adult fish. Beside the analysis of the bioconcentration using zebrafish embryos, another usage of the embryos - not only but also- for the hazard assessment of chemicals under REACH is possible. The toxicity assessment of substances is usually done using the OECD guidelines 203/204. But a complete replacement of the fish test with the fish embryo assay is not feasible with the today knowledge as major differences between the fish embryo/larvae and the adult fish might exist. The most important differences are for example: uptake, metabolism and release of the substances, differences in sensitivity between embryos/larvae and fish and duration of the tests. To identify biomarkers of effect in fish embryos or larvae, proteom analysis will be used in addition. This is seen to be of help in the decision about the need of -or the amount of- further acute/prolonged toxicity tests with adult fish. The biomarkers could help to define the concentration range of the test substance which exerts an effect in adult fish (range-finding). This way the biomarkers would decrease the amount of used fish in a range finding. The objectives of this project are therefore i) the amendment or replacement of the BCF-analysis of lipophilic substances with fish by using fish embryos instead, ii) the improved analysis of the modeof-action and toxicity assessment by using PKPD-modelling,

iii) the identification of biomarkers for the decision if and how many fish tests still have to be done for regulatory purposes, iii) to write a proposal/guidance paper how to use the zebrafish embryo/larvae instead of adult fish for the risk assessment of chemicals.

<b>Schlagworte</b>	OECD; Richtlinie; Stoffbewertung; Ökotoxikologie; Pharmakokinetik; Referenzmaterial; Vergleichsuntersuchung; Fischtest; Biokonzentration; Dosis; Wirkungsanalyse; Lipophiler Stoff; Organische Substanz; Zebraäbrbling; Testorganismus; Embryo; Chemikalienprüfung; Bewertungsverfahren; Chemische Analyse; Biologische Wirkung; Ökotoxikologische Bewertung; Larve; Protein; Tracer; Schadstoffwirkung; Prognosemodell; Zeitverlauf; Fisch; Schadstoffaufnahme; Toxikologie; Toxische Substanz; Struktur-Wirkungs-Beziehung; Tierversuch; Minderungspotenzial; REACH-System; Bioakkumulation; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315399
<b>Gesamtsumme</b>	493406 EUR
<b>Projektpartner</b>	Umweltbundesamt

<b>DS-Nummer</b>	01034410
<b>Originalthema</b>	<b>Charakterisierung der metabolischen Kapazität von in-vitro-Hautmodellen zum Zwecke der Identifizierung eines optimalen Modells für die Hauttoxizitätsprüfung sowie zur Expositionsabschätzung von Substanzen mit dermalen Biotransformation; Teilprojekt 5</b>
<b>Institution</b>	Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research
<b>Projektleiter</b>	Reisinger, Kerstin (0211/7972979)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2009 - 30.04.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die derzeit erhältlichen 3D-Modelle menschlicher Haut oder Epidermis sind für die Toxikologie hauptsächlich hinsichtlich ihrer Barriereigenschaften und Eignung für die toxikologische Testung auf Ätzung, Reizung und Photoirritation gut charakterisiert und validiert. Ziel des geplanten Projektes ist es daher, eine wissenschaftlich solide Basis für die organotypische in vitro Testung der Toxizität von Stoffen mit topischer Exposition für diejenigen toxikologischen Endpunkte zu schaffen, bei denen die metabolische Konversion in der Haut einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis hat. Dazu werden zunächst verschiedene in vitro Hautmodelle bezüglich ihrer metabolischen Kapazität vergleichend charakterisiert. Anhand der gewonnenen Resultate von sorgfältig ausgewählten Referenzsubstanzen werden geeignete Modelle identifiziert bzw. in Abhängigkeit der Fragestellung optimiert. Das Hautmodell, welches die Situation menschlicher Haut in vivo bezüglich ihrer metabolischen Leistungen am besten repräsentiert, wird identifiziert und abschließend in den toxikologischen Endpunkten Zytotoxizität und Genotoxizität geprüft. Der Zeitplan des Projektes sieht vor, in den ersten 18 Monaten für die Referenzsubstanzen die erforderliche Analytik zu etablieren und den Metabolismus an 3D-Hautmodellen und humanen Zellen in Kultur im Vergleich zu Humanhaut ex vivo zu untersuchen. Neben der Erfassung der eigentlichen Metabolitenprofile werden zur Verifizierung der metabolischen Kapazität in vitro Toxizitätstests durchgeführt. Zu allen Methoden werden Standardprotokolle etabliert, die in den Monaten 19-24 in alle beteiligten Labors transferiert werden, um die Inter-Laborvarianz zu ermitteln. Mit dem optimierten Testverfahren soll dann im dritten Jahr eine Prävalidierung der Alternativmethode erfolgen. Dafür wird später ein separater Antrag vorgelegt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	To date, reconstituted 3D models of human skin and epidermis used in toxicology have mainly been characterized regarding their barrier function and validated for the use in in vitro tests for skin corrosion, skin irritation and photoirritation. Therefore, the goal of our project lies in the characterization of commercially available full-thickness skin models and reconstituted human epidermis regarding their metabolic capacity toward toxification or detoxification of chemicals and drugs. This further requires comparison to corresponding capacities of permanent skin cell lines, immortalized skin cells or skin preparations ex vivo. Six reference compounds have been carefully selected and their effects will be tested in various skin models on i) expression of metabolizing enzymes (e.g., CYPs, phase IItransferases), ii)

catalytic activities of metabolizing enzymes, and iii) patterns of metabolites formed during incubation (metabolite profiling). In addition, the cytotoxicity and genotoxicity of reference compounds will be investigated in the particular skin model that offers best metabolic performance compared to human skin ex vivo. Within the first 18 months, the analytical methods will be established, the metabolic capacity of the models will be characterized, and standard protocols (SOPs) for the toxicological endpoints will be established. Subsequently, the SOPs will be transferred to all partner laboratories and interlaboratory reproducibility with the selected skin model will be assessed. It is anticipated to formally validate the established methods during a third year period, for which a separate application form will be submitted in due time.

<b>Schlagworte</b>	Mensch; Haut; Toxikologie; In-Vitro; Toxizität; Exposition; Stoffwechsel; Referenzmaterial; In-Vivo; Zytotoxizität; Genotoxizität; Analytik; Zellkultur; Toxikologische Bewertung; Prüfverfahren; Expositionsabschätzung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315226E
<b>Gesamtsumme</b>	347649 EUR
<b>Projektpartner</b>	BASF Societas Europaea (SE) RWTH Aachen University, Universitätsklinikum, Lehrstuhl für Dermatologie Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

<b>DS-Nummer</b>	01021324
<b>Originalthema</b>	<b>Charakterisierung der metabolischen Kapazität von in-vitro-Hautmodellen zum Zwecke der Identifizierung eines optimalen Modells für die Hauttoxizitätsprüfung sowie zur Expositionsabschätzung von Substanzen mit dermaler Biotransformation, TP 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Characterisation of metabolic capacity of in-vitro skin models with a view to identifying an optimum model for skin toxicity testing and for estimating exposure to substances with dermal biotransformation, Subproject 1
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
<b>Projektleiter</b>	PD.Dr.Dr. Luch, Andreas (030/84124538)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2009 - 31.01.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist es, die kommerziell erhältlichen humanen in-vitro-Hautmodelle im Vergleich zur Humanhaut ex vivo bezüglich ihrer metabolischen Kompetenz am Beispiel ausgewählter Arzneistoffe, verbrauchernaher Verbindungen und Agrochemikalien vergleichend zu charakterisieren und dabei den metabolischen Einfluss auf die toxikologischen Endpunkte Zyto- und Genotoxizität mit einzubeziehen. In verschiedenen Teilaufgaben werden die metabolische Transformation der zu testenden Substanzen in den zur Verfügung stehenden Hautmodellen vergleichend untersucht und der dazu korrespondierende Expressionsstatus fremdstoff-metabolisierender Enzyme erfasst. Weiterhin wird die metabolische Kapazität der Systeme anhand zyto- und genotoxischer Endpunkte verifiziert. Das bestmögliche in-vitro-Hautmodell soll identifiziert werden, welches die Situation menschlicher Haut in vivo bezüglich ihrer metabolischen Leistungen am besten repräsentiert und daher bei dermatopharmakologischen oder -toxikologischen Fragestellungen die geeignetste Testmatrix darstellt. Mit dem optimierten Testverfahren soll anschließend eine Prävalidierungsphase durchlaufen werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	To date, reconstituted 3D models of human skin and epidermis used in toxicology have mainly been characterized regarding their barrier function and validated for the use in in vitro tests for skin corrosion, skin irritation and photoirritation. Therefore, the goal of our project lies in the characterization of commercially available full-thickness skin models and reconstituted human epidermis regarding their metabolic capacity toward toxification or detoxification of chemicals and drugs. This further requires comparison to corresponding capacities of permanent skin cell lines, immortalized skin cells or skin preparations ex vivo. Six reference compounds have been carefully selected and their effects will be tested in various skin models on i) expression of metabolizing enzymes (e.g., CYPs, phase IItransferases), ii)



catalytic activities of metabolizing enzymes, and iii) patterns of metabolites formed during incubation (metabolite profiling). In addition, the cytotoxicity and genotoxicity of reference compounds will be investigated in the particular skin model that offers best metabolic performance compared to human skin ex vivo. Within the first 18 months, the analytical methods will be established, the metabolic capacity of the models will be characterized, and standard protocols (SOPs) for the toxicological endpoints will be established. Subsequently, the SOPs will be transferred to all partner laboratories and interlaboratory reproducibility with the selected skin model will be assessed. It is anticipated to formally validate the established methods during a third year period, for which a separate application form will be submitted in due time.

<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; In-Vivo; Stoffwechsel; Arzneistoff; Agrochemikalie; Genotoxizität; Fremdstoff; Enzym; Mensch; Haut; Prüfverfahren; Expositionsabschätzung; Dermatoese; Stoffbewertung; Vergleichsuntersuchung; Zytotoxizität; Biologische Wirkung; Wirkungsanalyse; Genexpression; Pharmakologie; Haushaltschemikalien; Humantoxizität; Toxikologie; Verfahrensoptimierung; Schadstoffwirkung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT70 - Gentechnologie: Grundlagen und allgemeine Fragen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315226A
<b>Gesamtsumme</b>	345499 EUR
<b>Projektpartner</b>	Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research BASF Societas Europaea (SE) RWTH Aachen University, Universitätsklinikum, Lehrstuhl für Dermatologie Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie

<b>DS-Nummer</b>	01021327
<b>Originalthema</b>	<b>Charakterisierung der metabolischen Kapazität von in-vitro-Hautmodellen zum Zwecke der Identifizierung eines optimalen Modells für die Hauttoxizitätsprüfung sowie zur Expositionsabschätzung von Substanzen mit dermalen Biotransformation, TP 4</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Characterisation of metabolic capacity of in-vitro skin models with a view to identifying an optimum model for skin toxicity testing and for estimating exposure to substances with dermal biotransformation, Subproject 4
<b>Institution</b>	BASF Societas Europaea (SE)
<b>Projektleiter</b>	Dr. Landsiedel, Robert (0621/6056203)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2009 - 31.01.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Ziel des Projektes ist es, die kommerziell erhältlichen in-vitro-Hautmodelle auf ihre metabolische Kompetenz vergleichend zu charakterisieren. Arbeitsplanung: In verschiedenen Teilaufgaben werden die metabolische Transformation der zu testenden Substanzen in den zur Verfügung stehenden Hautmodellen vergleichend untersucht und der dazu korrespondierende Expressionsstatus fremdstoff-metabolisierender Enzyme erfasst. Weiterhin wird die metabolische Kapazität der Systeme anhand zyto- und genotoxischer Endpunkte verifiziert. Das bestmögliche in-vitro-Hautmodell soll identifiziert werden, welches die Situation menschlicher Haut in vivo bezüglich ihrer metabolischen Leistungen am besten repräsentiert und daher bei dermatopharmakologischen oder -toxikologischen Fragestellungen die geeignetste Testmatrix darstellt. Mit dem optimierten Testverfahren soll anschließend eine Prävalidierungsphase durchlaufen werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	To date, reconstituted 3D models of human skin and epidermis used in toxicology have mainly been characterized regarding their barrier function and validated for the use in in vitro tests for skin corrosion, skin irritation and photoirritation. Therefore, the goal of our project lies in the characterization of commercially available full-thickness skin models and reconstituted human epidermis regarding their metabolic capacity toward toxification or detoxification of chemicals and drugs. This further requires comparison to corresponding capacities of permanent skin cell lines, immortalized skin cells or skin preparations ex vivo. Six reference compounds have been carefully selected and their effects will be tested

in various skin models on i) expression of metabolizing enzymes (e.g., CYPs, phase II transferases), ii) catalytic activities of metabolizing enzymes, and iii) patterns of metabolites formed during incubation (metabolite profiling). In addition, the cytotoxicity and genotoxicity of reference compounds will be investigated in the particular skin model that offers best metabolic performance compared to human skin *ex vivo*. Within the first 18 months, the analytical methods will be established, the metabolic capacity of the models will be characterized, and standard protocols (SOPs) for the toxicological endpoints will be established. Subsequently, the SOPs will be transferred to all partner laboratories and interlaboratory reproducibility with the selected skin model will be assessed. It is anticipated to formally validate the established methods during a third year period, for which a separate application form will be submitted in due time.

<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Stoffwechsel; Fremdstoff; Enzym; Genotoxizität; Mensch; Haut; In-Vivo; Prüfverfahren; Humantoxizität; Expositionsabschätzung; Dermatose; Eignungsprüfung; Genexpression; Zytotoxizität; Schadstoffwirkung; Pharmakologie; Toxikologie; Vergleichsuntersuchung; Modellierung; Biologische Wirkung; Stoffbewertung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT70 - Gentechnologie: Grundlagen und allgemeine Fragen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315226D
<b>Gesamtsumme</b>	329325 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie RWTH Aachen University, Universitätsklinikum, Lehrstuhl für Dermatologie Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research

<b>DS-Nummer</b>	01021326
<b>Originalthema</b>	<b>Charakterisierung der metabolischen Kapazität von in-vitro-Hautmodellen zum Zwecke der Identifizierung eines optimalen Modells für die Hauttoxizitätsprüfung sowie zur Expositionsabschätzung von Substanzen mit dermalen Biotransformation, TP 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Characterisation of metabolic capacity of in-vitro skin models with a view to identifying an optimum model for skin toxicity testing and for estimating exposure to substances with dermal biotransformation, Subproject 3
<b>Institution</b>	RWTH Aachen University, Universitätsklinikum, Lehrstuhl für Dermatologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.med. Merk, Hans (0241/8088331)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2009 - 31.01.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist es, die kommerziell erhältlichen humanen in-vitro-Hautmodelle im Vergleich zur Humanhaut <i>ex vivo</i> bezüglich ihrer metabolischen Kompetenz am Beispiel ausgewählter Arzneistoffe, verbrauchernaher Verbindungen und Agrochemikalien vergleichend zu charakterisieren und dabei den metabolischen Einfluß auf die toxikologischen Endpunkte Zyto- und Genotoxizität mit einzubeziehen. In verschiedenen Teilaufgaben werden die metabolische Transformation der zu testenden Substanzen in den zur Verfügung stehenden Hautmodellen vergleichend untersucht und der dazu korrespondierende Expressionsstatus fremdstoff-metabolisierender Enzyme erfasst. Weiterhin wird die metabolische Kapazität der Systeme anhand zyto- und genotoxischer Endpunkte verifiziert. Das bestmögliche in-vitro-Hautmodell soll identifiziert werden, welches die Situation menschlicher Haut <i>in vivo</i> bezüglich ihrer metabolischen Leistungen am besten repräsentiert und daher bei dermatopharmakologischen oder -toxikologischen Fragestellungen die geeignetste Testmatrix darstellt. Mit dem optimierten Testverfahren soll anschließend eine Prävalidierungsphase durchlaufen werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	To date, reconstituted 3D models of human skin and epidermis used in toxicology have mainly been characterized regarding their barrier function and validated for the use in <i>in vitro</i> tests for skin corrosion,

skin irritation and photoirritation. Therefore, the goal of our project lies in the characterization of commercially available full-thickness skin models and reconstituted human epidermis regarding their metabolic capacity toward toxification or detoxification of chemicals and drugs. This further requires comparison to corresponding capacities of permanent skin cell lines, immortalized skin cells or skin preparations ex vivo. Six reference compounds have been carefully selected and their effects will be tested in various skin models on i) expression of metabolizing enzymes (e.g., CYPs, phase II transferases), ii) catalytic activities of metabolizing enzymes, and iii) patterns of metabolites formed during incubation (metabolite profiling). In addition, the cytotoxicity and genotoxicity of reference compounds will be investigated in the particular skin model that offers best metabolic performance compared to human skin ex vivo. Within the first 18 months, the analytical methods will be established, the metabolic capacity of the models will be characterized, and standard protocols (SOPs) for the toxicological endpoints will be established. Subsequently, the SOPs will be transferred to all partner laboratories and interlaboratory reproducibility with the selected skin model will be assessed. It is anticipated to formally validate the established methods during a third year period, for which a separate application form will be submitted in due time.

<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; In-Vivo; Stoffwechsel; Arzneistoff; Agrochemikalie; Genotoxizität; Fremdstoff; Enzym; Mensch; Haut; Prüfverfahren; Dermatose; Humantoxizität; Schadstoffwirkung; Stoffbewertung; Expositionsabschätzung; Medizin; Arzneimittel; Haushaltschemikalien; Agrarchemie; Vergleichsuntersuchung; Zytotoxizität; Genexpression; Pharmakologie; Verfahrensoptimierung; Bewertungsverfahren; Wirkungsanalyse; Biologische Wirkung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT70 - Gentechnologie: Grundlagen und allgemeine Fragen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315226C
<b>Gesamtsumme</b>	289651 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie BASF Societas Europaea (SE) Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research

---

<b>DS-Nummer</b>	01021325
<b>Originalthema</b>	<b>Charakterisierung der metabolischen Kapazität von in-vitro-Hautmodellen zum Zwecke der Identifizierung eines optimalen Modells für die Hauttoxizitätsprüfung sowie zur Expositionsabschätzung von Substanzen mit dermalen Biotransformation, TP 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Characterisation of metabolic capacity of in-vitro skin models with a view to identifying an optimum model for skin toxicity testing and for estimating exposure to substances with dermal biotransformation, Subproject 2
<b>Institution</b>	Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Schäfer-Korting, Monika (030/83854384)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2009 - 31.01.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist es, die kommerziell erhältlichen humanen in-vitro-Hautmodelle im Vergleich zur Humanhaut ex vivo bezüglich ihrer metabolischen Kompetenz am Beispiel ausgewählter Arzneistoffe, verbrauchernaher Verbindungen und Agrochemikalien vergleichend zu charakterisieren und dabei den metabolischen Einfluss auf die toxikologischen Endpunkte Zyto- und Genotoxizität mit einzubeziehen. In verschiedenen Teilaufgaben werden die metabolische Transformation der zu testenden Substanzen in den zur Verfügung stehenden Hautmodellen vergleichend untersucht und der dazu korrespondierende Expressionsstatus fremdstoff-metabolisierender Enzyme erfasst. Weiterhin wird die metabolische Kapazität der Systeme anhand zyto- und genotoxischer Endpunkte verifiziert. Das bestmögliche in-vitro-Hautmodell

soll identifiziert werden, welches die Situation menschlicher Haut in vivo bezüglich ihrer metabolischen Leistungen am besten repräsentiert und daher bei dermatopharmakologischen oder -toxikologischen Fragestellungen die geeignetste Testmatrix darstellt. Mit dem optimierten Testverfahren soll anschließend eine Prävalidierungsphase durchlaufen werden.

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	To date, reconstituted 3D models of human skin and epidermis used in toxicology have mainly been characterized regarding their barrier function and validated for the use in in vitro tests for skin corrosion, skin irritation and photoirritation. Therefore, the goal of our project lies in the characterization of commercially available full-thickness skin models and reconstituted human epidermis regarding their metabolic capacity toward toxification or detoxification of chemicals and drugs. This further requires comparison to corresponding capacities of permanent skin cell lines, immortalized skin cells or skin preparations ex vivo. Six reference compounds have been carefully selected and their effects will be tested in various skin models on i) expression of metabolizing enzymes (e.g., CYPs, phase IItransferases), ii) catalytic activities of metabolizing enzymes, and iii) patterns of metabolites formed during incubation (metabolite profiling). In addition, the cytotoxicity and genotoxicity of reference compounds will be investigated in the particular skin model that offers best metabolic performance compared to human skin ex vivo. Within the first 18 months, the analytical methods will be established, the metabolic capacity of the models will be characterized, and standard protocols (SOPs) for the toxicological endpoints will be established. Subsequently, the SOPs will be transferred to all partner laboratories and interlaboratory reproducibility with the selected skin model will be assessed. It is anticipated to formally validate the established methods during a third year period, for which a separate application form will be submitted in due time.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; In-Vivo; Stoffwechsel; Arzneistoff; Agrochemikalie; Genotoxizität; Fremdstoff; Enzym; Mensch; Haut; Prüfverfahren; Dermatose; Humantoxizität; Schadstoffwirkung; Stoffbewertung; Expositionsabschätzung; Arzneimittel; Haushaltschemikalien; Agrarchemie; Vergleichsuntersuchung; Zytotoxizität; Genexpression; Pharmakologie; Toxikologie; Verfahrensoptimierung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT70 - Gentechnologie: Grundlagen und allgemeine Fragen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315226B
<b>Gesamtsumme</b>	333650 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) RWTH Aachen University, Universitätsklinikum, Lehrstuhl für Dermatologie BASF Societas Europaea (SE) Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research

---

<b>DS-Nummer</b>	01021318
<b>Verbundthema</b>	<b>Pluripotente Stammzellen in der automatisierten Prädiktion von Entwicklungsosteotoxizität</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 3: Entwicklung und Etablierung eines Osteoblastendifferenzierungs-Assays</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Pluripotent stem cells in automated prediction of developmental osteotoxicity; Subproject 3: Development and establishment of an osteoblast differentiation assay
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
<b>Projektleiter</b>	Dr. Seiler, Andrea (030/84122278)
<b>Laufzeit</b>	01.01.2009 - 31.12.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Präklinische Tierversuche sollen bei der Einführung neuer chemischer Verbindungen Aufschluss über embryoschädigende Wirkungen geben. Etwa die Hälfte der Tiere wird zur Evaluation von Knochentoxizität herangezogen. Zur Einsparung von Tierversuchen sieht das vorliegende Projekt deshalb vor, einen in vitro

Ersatztest zur Prädiktion von Entwicklungsosteotoxizität zu entwickeln. Dieser Test könnte durch Verwendung pluripotenter Stammzellen des Rhesusaffen und multipotenter humaner Stammzellen aus Nabelschnurblut voraussichtlich eine hohe Prädiktivität erreichen. Durch in vitro Kultivierung und Differenzierung der Zellen zu Osteoblasten in automatisierbaren Bioreaktoren ist ferner angestrebt, menschliches Handling so weit wie möglich zu reduzieren, was eine weitere Erhöhung der Prädiktivität zur Folge hätte. Neue kostengünstige Endpunkte sollen etabliert werden, um den Test für die Industrie attraktiv zu gestalten. Es ist zu erwarten, dass stark embryotoxische Substanzen in vitro erkannt werden. Diese würden für die Testung im Tier wegfallen, womit es a) zu einer Verbesserung der Lebenssituation der Tiere und b) zur Reduktion von Tierversuchen kommen würde.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Skeletal deformities account for most of the congenital birth defects and can be induced by environmental chemicals as well as use medication during pregnancy. Preclinical trials in animals are currently required to investigate embryotoxic side effects in the development of new chemical entities. About half of the animals used in such toxicity tests are evaluated for Bone toxicity. To reduce the volume of animal testing, our project therefore plans to develop an in vitro replacement test, 'OsteoToxAB', for the screening of developmental osteotoxicity. This test could presumably achieve better toxicologic predictive value through the use of pluripotent primate stem cells and/or multi-potential human cord blood cells. Furthermore, through in vitro cultivation and differentiation of the cells into osteoblasts in fully contained automated bioreactors, human handling will be significantly reduced, which would allow further increases in predictivity.

**Schlagworte**

Tierversuch; Chemikalien; Chemische Verbindung; Tier; Evaluation; In-Vitro; Zelle; Bioreaktor; Mensch; Teratogenität; Analysenverfahren; Zellphysiologie; Knochen; Stoffbewertung; Wirkungsanalyse; Biologische Wirkung; Schadstoffwirkung; Toxizität; Toxikologische Bewertung; Bewertungsverfahren; Minderungspotenzial; Prognosedaten; Affe; Versuchstier; Blut; Automatisierung; Zellkultur; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315121C

**Gesamtsumme**

462104 EUR

**Projektpartner**

DASGIP Drescher Arnold & Schneider Aktiengesellschaft für Informations- und Prozeßtechnologie  
Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI)

**DS-Nummer**

01032850

**Originalthema**

**Tumor-induzierte Angiogenese in Tumor-Stammzell Konfrontationskulturen: Die Bedeutung von Leukozyten und eines pro-inflammatorischen Tumor-Mikromilieus für die Tumor-Angiogenese**

**Institution**

Universität Giessen, Physiologisches Institut

**Projektleiter**

Prof.Dr. Sauer, Heinrich

**Laufzeit**

01.01.2009 - 31.12.2009

**Schlagworte**

Tumor; Leukozyten; Vermeidung von Tierversuchen; ;

**Finanzierung**

Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**Projektpartner**

Universitaet Jena

**DS-Nummer**

01021334

**Originalthema**

**Mikrofluidischer in vitro Metabolismus**

<b>Themenübersetzung</b>	Microfluid in vitro metabolism
<b>Institution</b>	Technische Universität Dortmund, Lehrstuhl für Biologisch-Chemische Mikrostrukturtechnik
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Niemeyer, Christof (0231/7557080) - christof.niemeyer@tu-dortmund.de
<b>Laufzeit</b>	01.01.2009 - 31.12.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Im Rahmen des hier beantragten Projektes soll anhand einer Konzeptstudie die Machbarkeit eines neuen Ansatzes erprobt werden, der darauf abzielt, den in der Leber von Säugern stattfindenden Metabolismus mithilfe kostengünstiger chipbasierter mikrofluidischer Reaktoren zu simulieren in denen mehrere aufgereinigte metabolisch aktive Enzyme gerichtet angeordnet sind. Die gerichtete Anordnung der Enzyme erfolgt durch Selbstorganisation auf der Basis kurzer DNA Oligonucleotide. Die Enzymenordnungen werden laminar von Substratlösungen umspült, so dass ein schrittweiser Metabolismus der Substrate stattfindet. Zunächst sollen in dieser Machbarkeitsstudie anhand ausgewählter Kombinationen von bis zu drei verschiedenen Enzymen die technischen Parameter eruiert werden. Die Schwerpunkte betreffen insbesondere Oberflächenchemie und Enzymfunktionalisierung der Kanalstrukturen, Effizienz der Kaskadenumsetzungen als Funktion von Flußrate und Kanalgeometrie sowie die Kopplung mit geeigneten Analysemethoden. Auf Basis der Daten und Schutzrechtsanmeldungen ist bei Erfolg die Realisierung einer Entwicklungs- und Vertriebsfirma für mikrofluidische Metabolismussysteme geplant.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	This project concerns a proof-of-concept study to evaluate the potential of low-cost microfluidic chip systems for the emulation of complex metabolic processes occurring in mammalian liver. To this end, microfluidic reactor systems will be developed, which contain several purified metabolic enzymes (phase I enzymes, i.e., CYP3A4, CYP2B, CYP2C19 and phase II enzymes, such as UDP-Glucuronosyltransferase, Glutathion-S-Transferase, Sulfotransferase). The enzymes are site selectively immobilized within the microfluidic channel by means of DNA-directed self-assembly, such that a laminar flow of Substrates (model drugs, such as Testosteron, Dextromethorphan) consecutively overflows the individual enzymes. This leads to a stepwise metabolic conversion of the drug. In this proof-of-concept study, selected enzyme combinations will be used to evaluate feasibility and technical parameters of such microsystems. On the long term scale, this concept of microfluidic metabolism should enable the generation of programmable chip systems, operating 15 and more different enzymes, and thus, are capable to mimic the complex metabolic processes occurring in hepatocytes. This would lead to significant reduction in animal testing procedures.
<b>Schlagworte</b>	Biochemie; In-Vitro; Stoffwechsel; Machbarkeitsstudie; Leber; Säugetier; Kostensenkung; Reaktor; Anlagengröße; Enzym; Biomedizin; Simulation; DNA; Substrat; Flüssiger Stoff; Verfahrensparameter; Verfahrenstechnik; Analysenverfahren; Verfahrenskombination; Biochemische Untersuchung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315383
<b>Gesamtsumme</b>	618607 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bayer Schering Pharma AG, Forschungszentrum Bayer Schering Pharma BHC-GDD-TD-TRSM <Wuppertal>

---

## Jahr 2008

<b>DS-Nummer</b>	01013569
<b>Originalthema</b>	<b>Der Fischembryotest als Alternativmethode für den akuten Fischtest - abschließend notwendige Laboruntersuchungen und Datenanalysen zur Validierung des Fischembryotoxizitätstest für das OECD Prüfrichtlinienprogramm</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Fish embryo testing as an alternative method for the acute fish test: end-stage laboratory testing and data analyses necessary for the validation of fish embryo toxicity testing for OECD test protocols

<b>Institution</b>	Universität Heidelberg, Zentrale Universitätsverwaltung, Dezernat für Forschung und Projektmanagement
<b>Laufzeit</b>	01.10.2008 - 31.12.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	A) Problemstellung: Im UFOPLAN 2004 wurde das Forschungsvorhaben Der Fischembryotest als Alternativmethode für den akuten Fischtest FKZ 203 65 422 angestoßen. Es wurde ein Prüfrichtlinienentwurf entwickelt und ein ausführliches Hintergrundpapier mit allen verfügbaren Informationen zum Stand der Validierung des Fischembryotests erarbeitet. Der Prüfrichtlinienentwurf wurde 2005 bei der OECD im Prüfrichtlinienprogramm als Alternativmethode zum akuten Fischtest (OECD 203) eingereicht. Der Fischembryotest (FET) ist eine Alternativmethode zu dem Vertebratentest und erfüllte damit die drei R-Strategie Ersatz, Reduzierung, und Verbesserung (replacement, reduction, refinement) von Tierversuchen. Der FET als OECD Prüfrichtlinie kann maßgeblich zur Reduzierung der Tierversuche im Bereich der Umweltbewertung unter REACH beitragen, wenn er baldmöglichst verabschiedet würde. B) Handlungsbedarf (BMU; ggf. auch BfS, BfN oder UBA): Der Prüfrichtlinienvorschlag wurde in einer ersten Kommentierungsrunde von allen OECD Mitgliedsstaaten kommentiert. Aufgrund umfangreicher Kommentare zum Validierungsstatus wurde eine OECD ad hoc Expert Group eingerichtet, die gezielt diese Problematik diskutiert und versucht, Lösungen zu erarbeiten. Neben Fragen zur Reproduzierbarkeit des FET (intra- und inter-Laborvariabilität) muss abschließend geklärt werden, ob die Daten aus dem FET vergleichbar mit den Daten aus dem akuten Fischtest sind. Diese Frage stellt sich insbesondere für weitere OECD Fischarten - bisher gibt es hauptsächlich Daten mit dem Zebraäbrbling - wie z.B. Dickkopfelritze und Japanischen Reiskärpfling. Nur wenn diese Fragen abschließend geklärt sind, wird der FET als OECD Prüfrichtlinie verabschiedet werden. C) Ziel des Vorhabens ist es, notwendige Daten zur Validierung des FET als OECD Prüfmethode zu erheben und statistisch auszuwerten. Im Fokus stehen Experimente mit den weiteren OECD Fischarten Dickkopfelritze und Japanischer Reiskärpfling.
<b>Schlagworte</b>	Prüfvorschrift; OECD; Tierversuch; Ökologische Bewertung; Fischtest; Fischart; Zebraäbrbling; Prüfverfahren; Laboruntersuchung; Fischtoxizität; Teratogenität; Schadstoffwirkung; Stoffbewertung; Bewertungsverfahren; Statistische Auswertung; Eignungsfeststellung; Vergleichsuntersuchung; REACH-System; Zuverlässigkeit; Datengewinnung; Informationsgewinnung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit/Umweltbundesamt <Bonn / Berlin>
<b>Förderkennzeichen</b>	370865400
<b>Gesamtsumme</b>	100000 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01021328
<b>Originalthema</b>	<b>In vitro-Kultur von Schistosoma mansoni - Kulturschale statt Säugetierendwirt</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In-vitro culture of Schistosoma mansoni - culture dish instead of mammalian host
<b>Institution</b>	Forschungszentrum Borstel-Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
<b>Projektleiter</b>	PDDr.med. Haas, Helmut (04537/188440) - hhaas@fz-borstel.de
<b>Laufzeit</b>	01.09.2008 - 31.08.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Weltweit leiden ca. 200 Millionen Menschen an Schistosomiasis, einer parasitären Wurmerkrankung mit z.T. lebensbedrohlichen Folgen, und noch weitaus mehr Menschen sind dadurch gefährdet. In den betroffenen Ländern, u.a. Schwellenländern wie China, Brasilien und Südafrika, besteht somit ein großes Interesse an einer wirksamen Therapie und Prävention dieser Erkrankung. Die Entwicklung und Optimierung der in vitro-Kultur von Schistosomen soll dazu beitragen, die deutlich absehbare Flut an Tierversuchen zur Erforschung dieser Parasiten pro-aktiv und nachhaltig zu reduzieren bzw. zu ersetzen. Ziel unseres Vorhabens ist es, die in vitro-Kultur von Schistosomen so zu optimieren, dass sich Schistosomula (d.h. Larven) in vitro komplett bis zum erwachsenen Parasiten inklusive Ablage reifer, infektiöser Eier entwickeln. Wir wollen damit alle Entwicklungsstadien des Parasiten aus dem Säugetier in die Kulturschale verlegen. Parallel dazu wird die Technik der Kryokonservierung (des schonenden Einfrierens) lebender Schistosomen optimiert und eine Schistosomenbank aufgebaut. Dies gestattet den bedarfsgerechten Zugriff auf infektiöse Stadien des Parasiten und macht die permanente Unterhaltung des Lebenszyklus des Parasiten in Versuchstieren überflüssig. Nach Optimierung der Nachzucht von Wasserschnecken der Gattung Biomphalaria glabrata

(Zwischenwirt für *Schistosoma mansoni*) und deren Infektion stehen uns Zerkarien (= infektiöse Larven für den Säugetierwirt) als Ausgangsmaterial für die in vitro-Kultur zuverlässig und in großer Zahl zur Verfügung. Durch Modifikation des ZerkarienTransformationsprotokolls lässt sich nunmehr eine sehr homogene Entwicklung der Parasiten erzielen (<http://surgeemail.fz-borstel.de:80/users/hhaas/Ra n dorn/1292864709-3242244138/SchistoinvitroHR.wmv>). Damit steht uns ein hoch-effektives Instrument für parasitologische und immunologische Fragestellungen zur Verfügung, das es ermöglicht, u.a. den Effekt potentieller neuer Pharmaka gegen Schistosomen im high-throughput-Verfahren zu testen. Im Gegensatz zum Tierversuch (= black box, 'Ein-Punkt'-Messung) gestattet die in vitro-Kultur die kontinuierliche Beobachtung des Parasiten und damit den gezielten Zugriff auf jedes beliebige Entwicklungsstadium sowie die Registrierung von morphologischen Veränderungen nach Wirkstoffzugabe in Echtzeit. Die daraus resultierende präzise Aussage wird neben der Einsparung von Versuchstieren wesentlich zur Verbesserung des KostenLeistungsverhältnisses in der Schistosomenforschung beitragen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Our project aims at optimising the in vitro culture of schistosomes in such a way that their complete development from infectious larvae up to adult parasites including deposition of mature, infectious eggs is achieved in the culture dish instead of the mammalian final host. In parallel, the technique of cryoconservation (i.e. gentle freezing) of live schistosomes will be optimised along with establishment of a Schistosome bank. This will allow the needbased access to infectious stages of the parasite and makes the permanent maintenance of the parasite life cycle in laboratory animals redundant. Approx. 200 million people worldwide are suffering from Schistosomiasis partly with lifethreatening consequences and still far more are endangered from it. The affected countries, among them potent newly industrialising economies such as China, South-Africa and Brazil, have a genuine interest in an effective treatment and prevention of this disease. The development and optimisation of the in vitro culture of schistosomes shall pro-actively and lastingly reduce/prevent the foreseeable flood in animal experiments for studying this parasite. With the in vitro culture a highly effective tool for parasitological and immunological studies will be available which among others will allow testing potential new drugs against schistosomes by high-throughput procedures. In contrast to animal experiments (= black box, 'one-point' measurement), the in vitro culture makes a continuous monitoring of the parasite feasible and, thus, allows access to each developmental stage as well as real time recording of morphological changes following e.g. addition of drugs. The resulting precise information shall contribute to both saving experimental animal lives and improving the cost efficiency ratio in schistosome research.

**Schlagworte**

Globale Aspekte; Schistosomiasis; Schwellenland; Verfahrensoptimierung; Wassergüteverbesserung; Habitat; Therapie; Erkrankung; In-Vitro; Tierversuch; Parasit; Larve; Adulte; Lebensabschnitt; Säugetier; Sportanlage; Lebenszyklus; Versuchstier; Züchtung; Infektion; Arzneistoff; Prüfverfahren; Kontinuierliches Verfahren; Histologie; Änderung; Globale Veränderung; Klimaänderung; Wetterveränderung; Biotopveränderung; Umweltveränderung; Stoffwechselveränderung; Bevölkerungsentwicklung; Bildverarbeitung; Sanierung; Blut; Darm; Biologisches Gewebe; Schadstoffminderung; Preisentwicklung; Würmer; In-Vivo; Zelle; Hormon; Rezeptor; Hochdruck; Vermeidung von Tierversuchen; Südafrika; China; Brasilien;

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

315277

**Gesamtsumme**

395893 EUR

**Projektpartner**

Leiden University, Medical Center, Department of Parasitology, Center of Infectious Diseases  
Universitaet Giessen, Fachbereich 10 Veterinaermedizin, Institut fuer Parasitologie und Parasitaere  
Krankheiten der Tiere

**URL**

<http://www.fz-borstel.de//cms/index.php?id=285>

**DS-Nummer**

01021332

**Verbundthema**

**In-vitro-Generierung von monoklonalen Antikörpern mit Hilfe von dendritischen Zellen**

**Originalthema**

**Teilprojekt 2: Hybridomherstellung**

**Themenübersetzung**

In vitro generation of monoclonal antibodies by means of dendritic cells. Subproject 2: Hybridoma generation

**Institution**

AJ Roboscreen GmbH

**Projektleiter**

Dr. Lachmann, Ingolf (0341/9897340)



<b>Laufzeit</b>	01.08.2008 - 31.07.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es soll gezeigt werden, dass es möglich ist, eine neue In-vitro-Methode zur Antikörperherstellung zu entwickeln. Dadurch kann auf belastenden Immunisierungen von Tieren ganz verzichtet werden. Auch die Herstellung humaner monoklonaler Antikörper (mAK) wird so entscheidend verbessert. Auf der Basis von dendritischen Zellen (DC), den Antigen-präsentierenden Zellen, sollen mAK vom IgG Subtyp erzeugt werden. Das soll durch die gezielte Beeinflussung der Antigenaufnahme in die DC erfolgen. Als Antigen soll exemplarisch das Prion-Protein verwendet werden, da es in verschiedenen biochemischen Zustandsformen vorkommt. Der Lösungsansatz basiert vollständig auf aus Blut, insbesondere auf aus humanem Blut isolierten Immunzellen (DC, T-Zellen und B-Zellen). Dies ist durch innovative Methoden zur Isolierung von spezifischen Immunzellen möglich geworden, und bezieht die Regulation der adaptiven B-Zell Antwort mit ein (z.B. Toll-like Rezeptoren). Die hier vorgeschlagene Technologie soll es in Zukunft ermöglichen, in vitro mAK 'nur aus Blut' herzustellen. So soll eine signifikante Zahl an Tierversuchen ersetzt werden (insbesondere diejenigen zur Produktion von mAK mittels der Hybridoma-Technologie).
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The current technology used for generation of monoclonal antibodies includes immunization of animals. Furthermore antibodies for human use have to be humanized to circumvent unwanted immunological reactions. The main goal of the proposed project is to develop a new method for generation of such antibodies without immunizing animals, while improving current monoclonal antibody production technics, especially recombinant strategies. Based on dendritic cells (DC) an in-vitro system will be developed to generate species-specific antibodies, especially human monoclonal antibodies. That will be accomplished by specifically direct the antigen uptake into the DC. The prion-protein will be used as model antigen because it exists in different biochemical conformations. The technology will be working solely with immune cells (DC, T-cells and B-cells) obtained from blood. The availability of new methods now routinely used for isolation of specific immune cells and new immunological knowledge of B-cell activation (e.g. toll-like receptors) is making the development of the proposed technology possible. It will be demonstrated in detail that a 'blood-born cell only' technology enables the generation of species-specific monoclonal antibodies of the IgG-Type and that antibodies directed against specific conformations of the prion-protein can be produced.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Impfung [Medizin]; Tier; Antikörper; Zelle; Antigen; Protein; Blut; Isolierung; Rezeptor; Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315279B
<b>Gesamtsumme</b>	251200 EUR
<b>Projektpartner</b>	Deutsches Primatenzentrum Gmb, Leibniz-Institut für Primatenforschung Dendrimun Köln GmbH

---

<b>DS-Nummer</b>	01021333
<b>Verbundthema</b>	<b>In-vitro-Generierung von monoklonalen Antikörpern mit Hilfe von dendritischen Zellen</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 3: Dendritenherstellung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro generation of monoclonal antibodies by means of dendritic cells. Subproject 3: Dendrite generation
<b>Institution</b>	Dendrimun Köln GmbH
<b>Projektleiter</b>	Dipl.-Biol. Feldmann, Gisela (0221/27235820)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2008 - 31.07.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es soll gezeigt werden, dass es möglich ist, eine neue In-vitro-Methode zur Antikörperherstellung zu entwickeln. Dadurch kann auf belastenden Immunisierungen von Tieren ganz verzichtet werden. Auch die Herstellung humaner monoklonaler Antikörper (mAK) wird so entscheidend verbessert. Auf der Basis von dendritischen Zellen (DC), den Antigen-präsentierenden Zellen, sollen mAK vom IgG Subtyp erzeugt werden. Das soll durch die gezielte Beeinflussung der Antigenaufnahme in die DC erfolgen. Als Antigen soll exemplarisch das Prion-Protein verwendet werden, da es in verschiedenen biochemischen Zustandsformen

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	vorkommt. Der Lösungsansatz basiert vollständig auf aus Blut, insbesondere auf aus humanem Blut isolierten Immunzellen (DC, T-Zellen und B-Zellen). Das ist durch verbesserte Methoden zur Isolierung von spezifischen Immunzellen möglich geworden, und bezieht die Regulation der adaptiven B-Zell Antwort mit ein (z.B. Toll-like Rezeptoren). Die hier vorgeschlagene Technologie soll es in Zukunft ermöglichen, in vitro mAK 'nur aus Blut' herzustellen. So soll eine signifikante Zahl an Tierversuchen ersetzt werden (insbesondere diejenigen zur Produktion von mAK mittels der Hybridoma-Technologie).
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Impfung [Medizin]; Tier; Antikörper; Zelle; Antigen; Protein; Blut; Isolierung; Rezeptor; Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...) CH10 - Chemikalien/Schadstoffe in der Umwelt: Herkunft, Verhalten, Ausbreitung, Vorkommen in Medien und Organismen, Abbau und Umwandlung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315279C
<b>Gesamtsumme</b>	230048 EUR
<b>Projektpartner</b>	Deutsches Primatenzentrum Gmb, Leibniz-Institut für Primatenforschung AJ Roboscreen GmbH

---

<b>DS-Nummer</b>	01021331
<b>Verbundthema</b>	<b>In-vitro-Generierung von monoklonalen Antikörpern mit Hilfe von dendritischen Zellen</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 1: In-vitro-Immunisierung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro generation of monoclonal antibodies by means of dendritic cells. Subproject 1: In vitro immunization
<b>Institution</b>	Deutsches Primatenzentrum Gmb, Leibniz-Institut für Primatenforschung
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.Dr. Lüke, Wolfgang (0551/3851297)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2008 - 31.07.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es soll gezeigt werden, dass es möglich ist, eine neue In-vitro-Methode zur Antikörperherstellung zu entwickeln. Dadurch kann auf belastenden Immunisierungen von Tieren ganz verzichtet werden. Auch die Herstellung humaner monoklonaler Antikörper (mAK) wird so entscheidend verbessert. Auf der Basis von dendritischen Zellen (DC), den Antigen-präsentierenden Zellen, sollen mAK vom IgG Subtyp erzeugt werden. Das soll durch die gezielte Beeinflussung der Antigenaufnahme in die DC erfolgen. Als Antigen soll exemplarisch das Prion-Protein verwendet werden, da es in verschiedenen biochemischen Zustandsformen vorkommt. Der Lösungsansatz basiert vollständig auf aus Blut, insbesondere auf aus humanem Blut isolierten Immunzellen (DC, T-Zellen und B-Zellen). Dies ist durch innovative Methoden zur Isolierung von spezifischen Immunzellen möglich geworden, und bezieht die Regulation der adaptiven B-Zell Antwort mit ein (z.B. Toll-like Rezeptoren). Die hier vorgeschlagene Technologie soll es in Zukunft ermöglichen, in vitro mAK 'nur das Blut' herzustellen. So soll eine signifikante Zahl an Tierversuchen ersetzt werden

(insbesondere diejenigen zur Produktion von mAk mittels der Hybridoma-Technologie).

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The current technology used for generation of monoclonal antibodies includes immunization of animals. Furthermore antibodies for human use have to be humanized to circumvent unwanted immunological reactions. The main goal of the proposed project is to develop a new method for generation of such antibodies without immunizing animals, while improving current monoclonal antibody production technics, especially recombinant strategies. Based on dendritic cells (DC) an in-vitro system will be developed to generate species-specific antibodies, especially human monoclonal antibodies. That will be accomplished by specifically direct the antigen uptake into the DC. The prion-protein will be used as model antigen because it exists in different biochemical conformations. The technology will be working solely with immune cells (DC, T-cells and B-cells) obtained from blood. The availability of new methods now routinely used for isolation of specific immune cells and new immunological knowledge of B-cell activation (e.g. toll-like receptors) is making the development of the proposed technology possible. It will be demonstrated in detail that a 'blood-born cell only' technology enables the generation of species-specific monoclonal antibodies of the IgG-Type and that antibodies directed against specific conformations of the prion-protein can be produced.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Impfung [Medizin]; Tier; Antikörper; Zelle; Antigen; Protein; Blut; Isolierung; Regulierung; Verordnung [EG] Nr. 166/2006; Gebühr [Abgabe]; Rezeptor; Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315279A
<b>Gesamtsumme</b>	259998 EUR
<b>Projektpartner</b>	AJ Roboscreen GmbH Dendrimun Köln GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01021322
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Entwicklung eines Biotransformationssystems für die metabolische Aktivierung von validierten In-vitro-Systemen zur Prüfung auf Embryotoxizität - Teilprojekt 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Joint project: Development of a biotransformation system for the metabolic activation of validated in-vitro embryotoxicity test systems. Subproject 3
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
<b>Projektleiter</b>	Dr. Seiler, Andrea (030/84122278)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2008 - 30.06.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zur Untersuchung von Arzneimitteln und Chemikalien auf Embryotoxizität kommen Tierversuche zum Einsatz. Sie sind zeitaufwendig, kostenintensiv und stark belastend für die Versuchstiere. Die In-vitro-Embryotoxizitätstests 'Embryonic Stem Cell Test (EST)' und 'Whole Embryo Culture Test (WEC)' sind vielversprechende Alternativmethoden zur Reduktion der Tierversuche. Für ihre Anwendung muss aber die Möglichkeit zur metabolischen Aktivierung von Testsubstanzen integriert werden, um auch das embryotoxische Potential von Proteratogenen nachweisen zu können. Im Rahmen des Projektes soll die Kombination des EST und der WEC mit Biotransformationssystemen basierend auf primären Hepatozyten des Schweins bzw. NeoHep-Zellen, gewonnen aus Monozyten des Menschen etabliert werden. Die 'Gold'-Standards der In-vitro-Biotransformationssysteme, die primären Hepatozyten der Ratte bzw. des Menschen dienen als Vergleich für die Optimierung und Standardisierung. Die Weiterentwicklungen dieser In-vitro-Embryotoxizitätstests wird ihre Akzeptanz als Ersatzmethode zu den etablierten Tierversuchen zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Xenobiotika signifikant erhöhen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The embryotoxic potential of drugs and chemicals is assessed by animal testing. These tests are time-consuming, expensive and could cause pain and distress to the animals. The embryonic stem cell test (EST) and the whole embryo culture (WEC) are potential alternative methods to reduce animal testing. However, their implementation in test strategies is limited by missing tools of test compound biotransformation to active metabolites and thereby to identify the embryotoxic potential of proteratogenes. The aim of this project is to establish a combination of the EST and WEC with a biotransformation system based on primary porcine hepatocytes or NeoHep cells generated from human monocytes. The development, optimization and standardization of activating systems using these cells will be performed in comparison to the

corresponding in vitro biotransformation systems using primary hepatocytes of rats or humans (golden standard). In order to realize this project the different experts for in vitro embryotoxicity tests and biotransformation systems are going to participate. The Federal Institute of Risk Assessment (Dr. Andrea Seiler, Berlin) is the competent partner as far as the EST is concerned and the Charit -- Universitätsmedizin Berlin (Dr. Stephan Klug and Dr. Burkhard Flick) for the WEC. The experts for the biotransformation systems come from the Martin-Luther-Universität Wittenberg. Prof. Dr. Bruno Christ is responsible for the porcine hepatocytes. Prof. Dr. Andreas Nüssler (Technischen Universität München, MRI) is specialized in NeoHep-cells and Dr. Eric Fabian and Dr. Hennicke Kamp (BASF AG, Ludwigshafen) are responsible for the rat hepatocytes. The improvement of the two embryotoxicity test systems by implementation of a biotransformation system will increase their acceptance significantly in terms of estimating the reproductive toxicological potential of xenobiotica.

<b>Schlagworte</b>	Arzneimittel; Chemikalien; Vermeidung von Tierversuchen; Versuchstier; In-Vitro; Baumstamm; Zelle; Embryo; Stoffwechsel; Testsubstanz; Teratogenität; Leber; Schwein; Gold; Ratte; Standardisierung; Akzeptanz; Xenobiotika;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315208D
<b>Gesamtsumme</b>	375659 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01021330
<b>Verbundthema</b>	<b>Hen's Egg Test - Micronucleus Induction</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 2. HET-MN als Alternativmethode zur in vivo Mikrokernprüfung an Nagern</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Hen's Egg Test - Micronucleus Induction. Subproject 2. HET-MN as an alternative method to in vivo micronucleus testing in rodents
<b>Institution</b>	Universität Osnabrück, Fachrichtung Gesundheitswissenschaften
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.Dr. Lüpke, Niels-Peter (0541/9692322)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2008 - 30.06.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist die Weiterentwicklung des bereits in Grundzügen publizierten HET-MNs als Ersatz- und Ergänzungsmethode (Alternativmethode) im Bereich der Mutagenitätsprüfung, die das Potential besitzt, in vivo Mutagenitätsprüfungen am Nager zu ersetzen. Bisherige in vitro Verfahren können diese Prüfungen nicht ersetzen, da sie die Toxikokinetik der Prüfsubstanz nicht ausreichend berücksichtigen. Als Ergebnis liegt nach Abschluss des Projektes eine Methode samt Standardarbeitsanweisung vor, welche unmittelbar in eine an das Projekt anschließende Prävalidierung Eingang finden kann. Phase I: Transfer der Methode auf weiteres Labor, Optimierung des Protokolls, Absicherung der Dosisfindung unter Zuhilfenahme chemische - analytischer Methoden. Phase II: Inter-Lab-Vergleich, weitere Protokolloptimierung. Das Hauptziel ist die Entwicklung, Publikation, Bereitstellung und Nutzung der neuen Alternativmethode. Die Universität Osnabrück wird nach erfolgreichem Abschluss als Multiplikator die Verbreitung der versuchstierfreien Methode vorantreiben und weitere Fragestellungen unter Zuhilfenahme dieses Modells bearbeiten (z.B. Wirkungen von Substanzkombinationen, weitere toxische Endpunkte).
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The formation of micronuclei (MN) is a widely used and accepted endpoint of genotoxicity testing. Evaluation of micronucleus frequency in vivo is the primary test with mammals in a battery of genotoxicity tests and is recommended by the regulatory agencies around the world to be conducted as part of chemical safety assessments (OECD TG 474, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test). The micronucleus test has been adopted for a variety of non-mammalian- and in vitro-assay systems e.g. incubated hen's eggs. The in vitro genotoxicity test with incubated hen's eggs was developed at the University of Osnabrück (Germany) by Niels-Peter Lüpke and Thorsten Wolf. This assay uses the well known read-out (induction of micronuclei) with a complex alternative mode! - the hen's egg = which is already in use (eg HET-CAM). Compared to currently used in vitro assays, the HETMN uses a more complex test system, which considers the toxicokinetic characteristics of the test substances (e.g. metabolic activation and elimination). The avian embryo is able to detoxify and excrete xenobiotics into the allantoic sac. From there substances can be easily obtained, which enables toxicokinetic studies. The model is easy to handle and initial experiments

indicate a high sensitivity as well as a high specificity. This model is a promising alternative method for a replacement of the current in vivo micronucleus assay. The project is divided in two phases. During phase I the assay is optimized with the aim to develop a robust standard operating procedure for phase II. During phase II we will analyse inter-lab reproducibility with the aim to further improve the protocol for a subsequent prevalidation. This project will generate more data about the sensitivity, specificity as well as interlab reproducibility of the HET-MN and opens the door for the next stage towards an approved alternative method: the pre-validation.

<b>Schlagworte</b>	Mutagenitätsprüfung; In-Vivo; In-Vitro; Pharmakokinetik; Toxikologie; Hochschule; Toxizität; Nagetier; Chemische Analyse; Toxische Substanz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH20 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen bei Organismen und Wirkungen auf Materialien CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315278B
<b>Gesamtsumme</b>	166889 EUR
<b>Projektpartner</b>	Henkel AG & Co. KGaA Universität Osnabrück, Fachbereich 8 Pharmakologie und Toxikologie

<b>DS-Nummer</b>	01021320
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 2. Entwicklung eines Biotransformationssystems für die metabolische Aktivierung von validierten In-vitro-Systemen zur Prüfung auf Embryotoxizität</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a biotransformation system for the metabolic activation of validated in-vitro embryotoxicity test systems. Subproject 2
<b>Institution</b>	BASF Societas Europaea (SE)
<b>Projektleiter</b>	Dr. Fabian, Eric (0621/6056418)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2008 - 30.06.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die Etablierung und Standardisierung einer Methodik, zur In-vitro-Testung auf Embryotoxizität mit metabolischer Kompetenz. Es sollen verschiedene metabolisierende Systeme in vitro Testsysteme zur Untersuchung der Reproduktions-Toxizität eingebracht werden und damit deren wissenschaftliche Aussagekraft und Akzeptanz erhöht werden. Für die Umsetzung der REACH müssten Tierversuche zur Prüfung der Reproduktionstoxizität durchgeführt werden, obwohl unter REACH Substanzbewertungen auf der Basis validierter In-vitro-Methoden angestrebt werden. Behördlich akzeptierte In-vitro-Embryotoxizitätstests könnten für Substanzprüfungen unter REACH und unter der novellierten Kosmetik-Richtlinie Anwendung finden. Auch in der Forschung wären schon während der Suche nach viel versprechenden Substanzen In-vitro-Methoden zum Screening nutzbar. Validierte In-vitro-Embryotoxizitätstests mit metabolischer Kompetenz könnten somit die in der experimentellen Toxikologie der BASF etablierten Methoden sinnvoll ergänzen und zur effektiven und kostengünstigen Sicherheitsbewertung von Testsubstanzen beitragen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The embryotoxic potential of drugs and chemicals is assessed by animal testing. These tests are time-consuming, expensive and could cause pain and distress to the animals. The embryonic stem cell test (EST) and the whole embryo culture (WEC) are potential alternative methods to reduce animal testing. However, their implementation in test strategies is limited by missing tools of test compound biotransformation to active metabolites and thereby to identify the embryotoxic potential of proteratogenes. The aim of this project is to establish a combination of the EST and WEC with a biotransformation system based on primary porcine hepatocytes or NeoHep cells generated from human monocytes. The development, optimization and standardization of activating systems using these cells will be performed in comparison to the corresponding in vitro biotransformation systems using primary hepatocytes of rats or humans (golden standard). In order to realize this project the different experts for in vitro embryotoxicity tests and biotransformation systems are going to participate. The Federal Institute of Risk Assessment (Dr. Andrea Seiler, Berlin) is the competent partner as far as the EST is concerned and the Charit -- Universitätsmedizin Berlin (Dr. Stephan Klug and Dr. Burkhard Flick) for the WEC. The experts for the biotransformation systems

come from the Martin-Luther-Universität Wittenberg. Prof. Dr. Bruno Christ is responsible for the porcine hepatocytes. Prof. Dr. Andreas Nüssler (Technischen Universität München, MRI) is specialized in NeoHep-cells and Dr. Eric Fabian and Dr. Henicke Kamp (BASF AG, Ludwigshafen) are responsible for the rat hepatocytes. The improvement of the two embryotoxicity test systems by implementation of a biotransformation system will increase their acceptance significantly in terms of estimating the reproductive toxicological potential of xenobiotica.

<b>Schlagworte</b>	Standardisierung; In-Vitro; Teratogenität; Stoffwechsel; Toxizität; Akzeptanz; Tierversuch; Fortpflanzungsgefährdung; Behörde; Richtlinie; Siebung; Toxikologie; Testsubstanz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315208B
<b>Gesamtsumme</b>	530721 EUR
<b>Projektpartner</b>	Charite, Universitätsmedizin Universität Halle-Wittenberg Bundesinstitut für Risikobewertung Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar <München>

<b>DS-Nummer</b>	01021319
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 1. Entwicklung eines Biotransformationssystems für die metabolische Aktivierung von validierten In-vitro-Systemen zur Prüfung auf Embryotoxizität</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a biotransformation system for the metabolic activation of validated in-vitro embryotoxicity test systems. Subproject 1
<b>Institution</b>	Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Stahlmann, Ralf (030/450525571)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2008 - 30.06.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zur Untersuchung von Arzneimitteln und Chemikalien auf Embryotoxizität kommen Tierversuche zum Einsatz. Sie sind zeitaufwendig, kostenintensiv und stark belastend für die Versuchstiere. Die In-vitro-Embryotoxizitätstests 'Embryonic Stem Cell Test (EST)' und 'Whole Embryo Culture Test (WEC)' sind vielversprechende Alternativmethoden zur Reduktion der Tierversuche. Für ihre Anwendung muss aber die Möglichkeit zur metabolischen Aktivierung von Testsubstanzen integriert werden, um auch das embryotoxische Potential von Proteratogenen nachweisen zu können. Im Rahmen des Projektes soll die Kombination des EST und der WEC mit Biotransformationssystemen basierend auf primären Hepatozyten des Schweins bzw. NeoHep-Zellen, gewonnen aus Monozyten des Menschen etabliert werden. Die 'Gold-Standards' der In-vitro-Biotransformationssysteme, die primären Hepatozyten der Ratte bzw. des Menschen dienen als Vergleich für die Optimierung und Standardisierung. Die Weiterentwicklungen dieser In-vitro-Embryotoxizitätstests wird ihre Akzeptanz als Ersatzmethode zu den etablierten Tierversuchen zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Xenobiotika signifikant erhöhen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The embryotoxic potential of drugs and chemicals is assessed by animal testing. These tests are time-consuming, expensive and could cause pain and distress to the animals. The embryonic stem cell test (EST) and the whole embryo culture (WEC) are potential alternative methods to reduce animal testing. However, their implementation in test strategies is limited by missing tools of test compound biotransformation to active metabolites and thereby to identify the embryotoxic potential of proteratogenes. The aim of this project is to establish a combination of the EST and WEC with a biotransformation system based an primary porcine hepatocytes or NeoHep cells generated from human monocytes. The development, optimization and standardization of activating systems using these cells will be performed in comparison to the corresponding in vitro biotransformation systems using primary hepatocytes of rats or humans (golden standard). In order to realize this project the different experts for in vitro embryotoxicity tests and biotransformation systems are going to participate. The Federal Institute of Risk Assessment (Dr. Andrea Seiler, Berlin) is the competent partner as far as the EST is concerned and the Charit -- Universitätsmedizin Berlin (Dr. Stephan Klug and Dr. Burkhard Flick) for the WEC. The experts for the biotransformation systems come from the Martin-Luther-Universität Wittenberg. Prof. Dr. Bruno Christ is responsible for the porcine

hepatocytes. Prof. Dr. Andreas Nüssler (Technischen Universität München, MRI) is specialized in NeoHep-cells and Dr. Eric Fabian and Dr. Hennicke Kamp (BASF AG, Ludwigshafen) are responsible for the rat hepatocytes. The improvement of the two embryotoxicity test systems by implementation of a biotransformation system will increase their acceptance significantly in terms of estimating the reproductive toxicological potential of xenobiotica.

<b>Schlagworte</b>	Arzneimittel; Chemikalien; Vermeidung von Tierversuchen; Versuchstier; In-Vitro; Baumstamm; Zelle; Embryo; Stoffwechsel; Testsubstanz; Teratogenität; Leber; Schwein; Gold; Ratte; Standardisierung; Akzeptanz; Xenobiotika;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315208A
<b>Gesamtsumme</b>	414832 EUR
<b>Projektpartner</b>	BASF Societas Europaea (SE) Universität Halle-Wittenberg Bundesinstitut für Risikobewertung Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar <München>

<b>DS-Nummer</b>	01021321
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 5. Entwicklung eines Biotransformationssystems für die metabolische Aktivierung von validierten In-vitro-Systemen zur Prüfung auf Embryotoxizität</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a biotransformation system for the metabolic activation of validated in-vitro embryotoxicity test systems. Subproject 5
<b>Institution</b>	Universität Halle-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Christ, Bruno (0345/5522903)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2008 - 30.06.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zur Untersuchung von Arzneimitteln und Chemikalien auf Embryotoxizität kommen Tierversuche zum Einsatz. Sie sind zeitaufwendig, kostenintensiv und stark belastend für die Versuchstiere. Die In-vitro-Embryotoxizitätstests 'Embryonic Stem Cell Test (EST)' und 'Whole Embryo Culture Test (WEC)' sind vielversprechende Alternativmethoden zur Reduktion der Tierversuche. Für ihre Anwendung muss aber die Möglichkeit zur metabolischen Aktivierung von Testsubstanzen integriert werden, um auch das embryotoxische Potential von Proteratogenen nachweisen zu können. Im Rahmen des Projektes soll die Kombination des EST und der WEC mit Biotransformationssystemen basierend auf primären Hepatozyten des Schweins bzw. NeoHep-Zellen, gewonnen aus Monozyten des Menschen etabliert werden. Die 'Gold'-Standards der In-vitro-Biotransformationssysteme, die primären Hepatozyten der Ratte bzw. des Menschen dienen als Vergleich für die Optimierung und Standardisierung. Die Weiterentwicklungen dieser In-vitro-Embryotoxizitätstests wird ihre Akzeptanz als Ersatzmethode zu den etablierten Tierversuchen zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Xenobiotika signifikant erhöhen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The embryotoxic potential of drugs and chemicals is assessed by animal testing. These tests are time-consuming, expensive and could cause pain and distress to the animals. The embryonic stem cell test (EST) and the whole embryo culture (WEC) are potential alternative methods to reduce animal testing. However, their implementation in test strategies is limited by missing tools of test compound biotransformation to active metabolites and thereby to identify the embryotoxic potential of proteratogenes. The aim of this project is to establish a combination of the EST and WEC with a biotransformation system based on primary porcine hepatocytes or NeoHep cells generated from human monocytes. The development, optimization and standardization of activating systems using these cells will be performed in comparison to the corresponding in vitro biotransformation systems using primary hepatocytes of rats or humans (golden standard). In order to realize this project the different experts for in vitro embryotoxicity tests and biotransformation systems are going to participate. The Federal Institute of Risk Assessment (Dr. Andrea Seiler, Berlin) is the competent partner as far as the EST is concerned and the Charit -- Universitätsmedizin Berlin (Dr. Stephan Klug and Dr. Burkhard Flick) for the WEC. The experts for the biotransformation systems come from the Martin-Luther-Universität Wittenberg. Prof. Dr. Bruno Christ is responsible for the porcine

hepatocytes. Prof. Dr. Andreas Nüssler (Technischen Universität München, MRI) is specialized in NeoHep-cells and Dr. Eric Fabian and Dr. Hennicke Kamp (BASF AG, Ludwigshafen) are responsible for the rat hepatocytes. The improvement of the two embryotoxicity test systems by implementation of a biotransformation system will increase their acceptance significantly in terms of estimating the reproductive toxicological potential of xenobiotica.

<b>Schlagworte</b>	Arzneimittel; Chemikalien; Vermeidung von Tierversuchen; Versuchstier; In-Vitro; Baumstamm; Zelle; Embryo; Stoffwechsel; Testsubstanz; Teratogenität; Leber; Schwein; Gold; Ratte; Standardisierung; Akzeptanz; Xenobiotika;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315208C
<b>Gesamtsumme</b>	335151 EUR
<b>Projektpartner</b>	Charite, Universitätsmedizin BASF Societas Europaea (SE) Bundesinstitut für Risikobewertung Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar <München>

<b>DS-Nummer</b>	01021323
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 4. Entwicklung eines Biotransformationssystems für die metabolische Aktivierung von validierten In-vitro-Systemen zur Prüfung auf Embryotoxizität</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a biotransformation system for the metabolic activation of validated in-vitro embryotoxicity test systems. Subproject 4
<b>Institution</b>	Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie - Unfallchirurgie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Nüssler, Andreas (089/41406310)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2008 - 30.06.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zur Untersuchung von Arzneimitteln und Chemikalien auf Embryotoxizität kommen Tierversuche zum Einsatz. Sie sind zeitaufwendig, kostenintensiv und stark belastend für die Versuchstiere. Die In-vitro-Embryotoxizitätstests 'Embryonic Stem Cell Test (EST)' und 'Whole Embryo Culture Test (WEC)' sind vielversprechende Alternativmethoden zur Reduktion der Tierversuche. Für ihre Anwendung muss aber die Möglichkeit zur metabolischen Aktivierung von Testsubstanzen integriert werden, um auch das embryotoxische Potential von Proteratogenen nachweisen zu können. Im Rahmen des Projektes soll die Kombination des EST und der WEC mit Biotransformationssystemen basierend auf primären Hepatozyten des Schweins bzw. NeoHep-Zellen, gewonnen aus Monozyten des Menschen etabliert werden. Die 'Gold-Standards' der In-vitro-Biotransformationssysteme, die primären Hepatozyten der Ratte bzw. des Menschen dienen als Vergleich für die Optimierung und Standardisierung. Die Weiterentwicklungen dieser In-vitro-Embryotoxizitätstests wird ihre Akzeptanz als Ersatzmethode zu den etablierten Tierversuchen zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Xenobiotika signifikant erhöhen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The embryotoxic potential of drugs and chemicals is assessed by animal testing. These tests are time-consuming, expensive and could cause pain and distress to the animals. The embryonic stem cell test (EST) and the whole embryo culture (WEC) are potential alternative methods to reduce animal testing. However, their implementation in test strategies is limited by missing tools of test compound biotransformation to active metabolites and thereby to identify the embryotoxic potential of proteratogenes. The aim of this project is to establish a combination of the EST and WEC with a biotransformation system based on primary porcine hepatocytes or NeoHep cells generated from human monocytes. The development, optimization and standardization of activating systems using these cells will be performed in comparison to the corresponding in vitro biotransformation systems using primary hepatocytes of rats or humans (golden standard). In order to realize this project the different experts for in vitro embryotoxicity tests and biotransformation systems are going to participate. The Federal Institute of Risk Assessment (Dr. Andrea Seiler, Berlin) is the competent partner as far as the EST is concerned and the Charit -- Universitätsmedizin Berlin (Dr. Stephan Klug and Dr. Burkhard Flick) for the WEC. The experts for the biotransformation systems



come from the Martin-Luther-Universität Wittenberg. Prof. Dr. Bruno Christ is responsible for the porcine hepatocytes. Prof. Dr. Andreas Nüssler (Technischen Universität München, MRI) is specialized in NeoHep-cells and Dr. Eric Fabian and Dr. Hennicke Kamp (BASF AG, Ludwigshafen) are responsible for the rat hepatocytes. The improvement of the two embryotoxicity test systems by implementation of a biotransformation system will increase their acceptance significantly in terms of estimating the reproductive toxicological potential of xenobiotica.

<b>Schlagworte</b>	Arzneimittel; Chemikalien; Vermeidung von Tierversuchen; Versuchstier; In-Vitro; Baumstamm; Zelle; Embryo; Stoffwechsel; Testsubstanz; Teratogenität; Leber; Schwein; Gold; Ratte; Standardisierung; Akzeptanz; Xenobiotika;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315208E
<b>Gesamtsumme</b>	240230 EUR
<b>Projektpartner</b>	Charite, Universitätsmedizin BASF Societas Europaea (SE) Universität Halle-Wittenberg Bundesinstitut für Risikobewertung

<b>DS-Nummer</b>	01021329
<b>Verbundthema</b>	<b>Hen's Egg Test - Micronucleus Induction</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 1. HET-MN als Alternativmethode zur in vivo Mikrokernprüfung an Nagern</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Hen's Egg Test - Micronucleus Induction - Subproject 1. HET-MN as an alternative method to in vivo micronucleus testing in rodents
<b>Institution</b>	Henkel AG & Co. KGaA
<b>Projektleiter</b>	Dr. Schröder, Klausrudolf (0211/7972684)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2008 - 30.06.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist die Weiterentwicklung einer Ersatz- und Ergänzungsmethode (Alternativmethode) im Bereich der Mutagenitätsprüfung, welche das Potential besitzt, in vivo Mutagenitätsprüfungen (OECD TG 474 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test und OECD 475 Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test) am Nager zu ersetzen. Bisherige in vitro Verfahren können diese Prüfungen nicht ersetzen, da sie die Toxikokinetik der Prüfsubstanz nicht berücksichtigen können. Die zu ersetzenden Prüfungen stellen wesentliche Bestandteile in behördlichen Anmelde- bzw. Zulassungsverfahren dar (z.B. bei Industriechemikalien und Arzneimitteln). Durch den Einsatz angebrüteter Hühnereier, wie sie bereits bei anderen, etablierten Alternativmethoden Verwendung finden (z.B. HET-CAM), wird dies möglich. Gemäß Planung wird das Projekt eine Laufzeit von zwei Jahren haben, in denen die Transferierbarkeit, die Reproduzierbarkeit und die Vorhersagekraft der Methode untersucht und optimiert werden (Ringversuch). Als Ergebnis liegt nach Abschluss des Projektes eine Methode samt Standardarbeitsanweisung vor, welche unmittelbar in eine an das Projekt anschließende Prävalidierung Eingang findet.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The formation of micronuclei (MN) is a widely used and accepted endpoint of genotoxicity testing. Evaluation of micronucleus frequency in vivo is the primary test with mammals in a battery of genotoxicity tests and is recommended by the regulatory agencies around the world to be conducted as part of chemical safety assessments (OECD TG 474, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test). The micronucleus test has been adopted for a variety of non-mammalian- and in vitro-assay systems e.g. incubated hen's eggs. The in vitro genotoxicity test with incubated hen's eggs was developed at the University of Osnabrück (Germany) by Niels-Peter Lüpke and Thorsten Wolf. This assay uses the well known read-out (induction of micronuclei) with a complex alternative model - the hen's egg - which is already in use (eg HET-CAM). Compared to currently used in vitro assays, the HETMN uses a more complex test system, which considers the toxicokinetic characteristics of the test substances (e.g. metabolic activation and elimination). The avian embryo is able to detoxify and excrete xenobiotics into the allantoic sac. From there substances can be easily obtained, which enables toxicokinetic studies. The model is easy to handle and initial experiments

indicate a high sensitivity as well as a high specificity. This model is a promising alternative method for a replacement of the current in vivo micronucleus assay. The project is divided in two phases. During phase I the assay is optimized with the aim to develop a robust standard operating procedure for phase II. During phase II we will analyse inter-lab reproducibility with the aim to further improve the protocol for a subsequent prevalidation. This project will generate more data about the sensitivity, specificity as well as interlab reproducibility of the HET-MN and opens the door for the next stage towards an approved alternative method: the pre-validation.

<b>Schlagworte</b>	Mutagenitätsprüfung; In-Vivo; OECD; In-Vitro; Pharmakokinetik; Toxikologie; Behörde; Zulassungsverfahren; Industriechemikalien; Arzneimittel; Hühnerei; Planung; Ringversuch; Hochschule; Toxizität; Nagetier; Chemische Analyse; Toxische Substanz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH20 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen bei Organismen und Wirkungen auf Materialien CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315278A
<b>Gesamtsumme</b>	410760 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Osnabrück, Fachrichtung Gesundheitswissenschaften Universität Osnabrück, Fachbereich 8 Pharmakologie und Toxikologie

<b>DS-Nummer</b>	01034428
<b>Originalthema</b>	<b>Profiling the toxicity of new drugs: a non animal-based approach integrating toxicodynamics and biokinetics (PREDICT-IV)</b>
<b>Institution</b>	Universität Wuerzburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie
<b>Laufzeit</b>	01.05.2008 - 30.04.2013
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	The overall aim of Predict-IV is to develop strategies to improve the assessment of drug safety in the early stage of development and late discovery phase, by an intelligent combination of non animal-based test systems, cell biology, mechanistic toxicology and in-silico modelling, in a rapid and cost effective manner. A better prediction of the safety of an investigational compound in early development will be delivered. Margins-of-safety will be deduced and the data generated by the proposed approach may also identify early biomarkers of human toxicity for pharmaceuticals. The results obtained in Predict-IV will enable pharmaceutical companies to create a tailored testing strategy for early drug safety. The project will integrate new developments to improve and optimize cell culture models for toxicity testing and to characterize the dynamics and kinetics of cellular responses to toxic effects in vitro. The target organs most frequently affected by drug toxicity will be taken into account, namely liver and kidney. Moreover, predictive models for neurotoxicity are scarce and will be developed. For each target organ the most appropriate cell model will be used. The approach will be evaluated using a panel of drugs with well described toxicities and kinetics in animals and partly also in humans.
<b>Schlagworte</b>	Bewertung; Arzneimittel; Tier; Zelle; Toxikologie; Modellierung; Kosten; Vorhersage; Biomarker; Humantoxizität; Zellkultur; Toxizität; Organ; Niere; Brunnen; Buchhaltung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	202222
<b>Gesamtsumme</b>	16319096 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Rostock Novartis Pharma Merck <Darmstadt> University College Dublin, National University of Ireland Deutsches Krebsforschungszentrum
<b>URL</b>	<a href="http://www.predict-iv.toxi.uni-wuerzburg.de/">http://www.predict-iv.toxi.uni-wuerzburg.de/</a>

<b>DS-Nummer</b>	01034406
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Validierung der Mikrodialyse im Blut und im Zielgewebe zur Bestimmung der Konzentrations-Zeitverläufe von pharmazeutischen Prüfsubstanzen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation of microdialysis in blood and in target organs to obtain concentration-time profiles for pharmaceutical test compounds
<b>Institution</b>	Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Chirurgische Klinik I, Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
<b>Projektleiter</b>	PD Dr. Hotz, Hubert G. (030/84452541) - hubert.hotz@charite.de
<b>Laufzeit</b>	01.05.2008 - 31.12.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Verteilung von Medikamenten im Organismus ist nur im Tierversuch bestimmbar. Es stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die teilweise invasiv (Biopsie), semiinvasiv (Mikrodialyse) oder nicht invasiv sind (PET, MRT). Am häufigsten jedoch sind Letalversuche, bei denen Tiere zu einem definierten Zeitpunkt nach Arzneimittelapplikation getötet werden, um anschließend die Verteilung der Substanz in den unterschiedlichen Geweben zu messen. Pro Tier kann also nur eine einmalige Bestimmung durchgeführt werden. Die Mikrodialyse ermöglicht mehrere Untersuchungszeitpunkte pro Tier. Über eine implantierte Sonde wird kontinuierlich Gewebsflüssigkeit gewonnen, in der die Konzentration der Testsubstanz gemessen wird. Mit Hilfe dieser Konzentration lässt sich nach Validierung der Methode die tatsächliche Konzentration im Gewebe errechnen. Eine solche Validierung ist jedoch bisher nur für das Mittelohr beschrieben worden. In diesem Projekt soll die Validierung der Mikrodialyse im Pankreaskarzinommodell der Ratte unter Verwendung ausgewählter Pharmaka (Suramin, Docetaxel, Gemcitabine) erfolgen. Durch die Etablierung der Mikrodialyse soll eine signifikante Reduktion der Zahl an Versuchstieren erreicht werden. Das Modell soll in vitro und anschließend in vivo durch Retrodialyse und Dauerinfusion überprüft werden. Dadurch soll ermöglicht werden, die am Tier erhobenen experimentellen Daten zur Korrektur der erhobenen Konzentrationsmessungen heranzuziehen, so dass sich die dann etablierte Methode zur Validierung der Mikrodialyse auf beliebige Gewebe in weiteren Tiermodellen übertragen ließe.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The distribution of drugs within the organism can only be determined in animal experiments. Several different methods may be used. These methods are partly invasive (biopsy), semiinvasive (microdialysis), or non invasive (PET, MRI). However, the most common methods are lethal experiments, in which the animals are sacrificed at a defined point of time after drug administration in order to measure the drug distribution in different tissues thereafter. Thus, only a single determination of the drug per animal can be performed. Microdialysis allows for measuring several points of time per animal. Tissue fluid can be continuously taken by means of a probe which measures the concentration of the substance to be tested. After validation, this concentration offers the possibility of calculating the actual concentration within the tissue. Up to now, such a validation is only described for the middle ear. This project aims to validate the microdialysis procedure in a pancreatic cancer model of the rat by the use of defined pharmaceuticals (Suramin, Docetaxel, Gemcitabine). The objective of this project is a significant reduction of the number of animals used to examine the distribution of drugs. First of all, the model should be evaluated in-vitro followed by in-vivo experiments using retro-dialysis and permanent infusions. As a result of these studies, the experimental data gained from in-vivo experiments can be applied to correct the concentration measurements. Thus, the established method to validate the microdialysis procedure may be transferred to various tissues and animal models.
<b>Schlagworte</b>	Arzneimittel; Organismen; Organismus; Tierversuch; Tier; Gewebe; Sonde; Kontinuierliches Verfahren; Lymphe; Validierung; Ratte; Arzneistoff; Versuchstier; In-Vivo; Konzentrationsmessung; Blut; Zeitverlauf; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315201
<b>Gesamtsumme</b>	347289 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01034405
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines Tests für die Ablösung von Tierversuchen bei der Prüfung auf Abwesenheit von aktivem Pertussis-Toxin in adsorbierten Impfstoffen</b>

<b>Themenübersetzung</b>	Development of an in vitro assay for the detection of native non-detoxified toxin of the pertussis pathogen <i>Bordetella pertussis</i> (pertussis toxin PTX) in adsorbed vaccines
<b>Institution</b>	Bundesamt fuer Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung EU Kooperation / Mikrobiologie, Fachgebiet Bakteriologische Sicherheit
<b>Projektleiter</b>	Dr. Montag-Lessing, Thomas (06103/778020) - month@pei.de
<b>Laufzeit</b>	01.04.2008 - 31.03.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Entwicklung eines In vitro-Tests für die Ablösung von Tierversuchen bei der Prüfung auf Abwesenheit von nativem, nicht entgifteten Toxinen des Keuchhusten-Erregers <i>Bordetella pertussis</i> (Pertussis-Toxin, PTX) in adsorbierten Impfstoffen. Dadurch soll der in den internationalen Arzneibüchern vorgeschriebene Tierversuch zum Nachweis von aktivem PTX in Impfstoffen gegen Keuchhusten abgelöst werden. Allein in Deutschland würden dadurch ca. 10.000 Versuche an Mäusen überflüssig. In dem alternativen Testansatz soll die enzymatische Hydrolyse von NAD <sup>+</sup> durch PTX als Indikator für dessen Aktivität genutzt werden. Nach der Literatur ist das NAD-Derivat, 1,N6-etheno-NAD <sup>+</sup> , ein Fluorogen. Durch die Hydrolyse des fluoreszierenden etheno-NAD zu etheno-ADP-Ribose wird eine Fluoreszenzsteigerung hervorgerufen. Dieses auf den Kern der PTX-Wirkung reduzierte Testsystem schließt Störgrößen weitestgehend aus. 1,5 Jahre nach Projektbeginn wird in Zusammenarbeit mit einer Patentagentur über Patentierung sowie Vermarktung des zu entwickelnden Tests entschieden. Die Verwertungsmöglichkeiten werden als gut eingeschätzt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The objective is to make testing available especially in final products in order to replace the animal experiments which are compulsory for this purpose. Problem: PTX, which is produced from culture supernatants of pathogenic <i>Bordetella pertussis</i> , must be chemically detoxified for the use in vaccines. The European Pharmacopoeia (EP) stipulates that, after that, the absence of residual still active PTX must be verified in altogether 3 groups of at least 5 mice. Thus, approx. 350 batches of the appropriate vaccines (10,000 animals per year) must be tested by the manufacturers and, simultaneously, by the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). An existing in vitro test in ovarian hamster cells cannot be used for adsorbed vaccines. Solution: In this approach, the enzymatic hydrolysis of NAD <sup>+</sup> by PTX shall be used as indicator for the activity of the latter. The NAD <sup>+</sup> derivative, 1,N 6-etheno-NAD <sup>+</sup> is a fluorogen. Hydrolysing fluorescent etheno-NAD + into etheno-ADP-ribose by PTX creates an increase in fluorescence yield. This assay system which is reduced to the core of the PTX effect will largely function without interference. Planned use of the result: The most important objective of the project is the replacement of the animal experiment for the detection of PTX by introducing the in vitro test to be developed in the international monographs.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Tierversuch; Entgiftung; Toxin; Adsorption; Impfstoff; Fluoreszenz; Maus; Hydrolyse; Zusammenarbeit; Marketing; Vermeidung von Tierversuchen; Bundesrepublik Deutschland;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315216
<b>Gesamtsumme</b>	350880 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01027277
<b>Verbundthema</b>	<b>Optimierung des Genexpressions-Danio rerio-Embryotests (Gen-DarT) als Ersatzmethode für chronische Fischtests</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 3: Prüfung repräsentativer Substanzen aus unterschiedlichen Wirkklassen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Optimization of the gene expression <i>Danio rerio</i> embryo test as substitute method for chronic fish tests. Subproject 3: Examination of representative substances.
<b>Institution</b>	ECT Oekotoxikologie <Flörsheim am Main>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Duis, Karen (06145/956475)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2008 - 31.07.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Für Umweltrisikoprüfungen im Rahmen der Zulassung von Chemikalien, Pflanzenschutzmitteln, Bioziden und Pharmaka ist unter anderem die Durchführung akuter und chronischer Fischtests vorgeschrieben. Während für die akuten Fischtests mit dem <i>Danio rerio</i> -Embryotest (DarT) bereits eine Ersatzmethode etabliert werden konnte, stehen für chronische Fischtests noch keine Alternativen zur Verfügung. Im beantragten Projekt soll daher mit dem Genexpressions-Danio rerio-Embryotest (Gen-DarT) durch Analyse der Expression

Schadstoff-sensitiver Gene im Zebraabblingsembryo ein Vorhersagemodell für die chronische Fischtoxizität entwickelt werden. Aufbauend auf die Ergebnisse eines vorausgegangenen Projektes soll Gen-DarT durch die Identifizierung weiterer Markergene (Teilprojekt 2), die Entwicklung eines Multiplex-RT-PCR-Nachweisverfahrens (Teilprojekt 1), die Erweiterung des bereits vorliegenden Testprotokolls um die neu identifizierten Markergene und die Prüfung repräsentativer Substanzen (Teilprojekt 3) optimiert werden. Die Ergebnisse sollen zur Definition von Kriterien für den Anwendungsbereich und die Grenzen von Gen-DarT sowie zur Erstellung eines Vorschlags für eine Prüfrichtlinie führen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Acute and chronic fish test are performed for the registration of chemicals, pesticides, biocides and pharmaceuticals. Up to now, a replacement method is only available for acute fish tests using the DarT (Danio rerio embryo toxicity test). Thus, the BMBF-funded project Gene-DarT (Danio rerio embryo toxicity test) aimed at the increase of the sensitivity of the DarT by additional analysis of the expression of exposure-sensitive marker genes. Measurement of the gene expression should predict chronic toxicity. Indeed, gene expression analysis has led to an increase of sensitivity close to effect concentrations for classical endpoints in chronic toxicity tests such as the Fish early life stage test. An independent study at the Research Centre Karlsruhe (project zebrafish toxicogenomics) demonstrated specific gene expression patterns for embryos exposed to various model compounds. Significant alterations were already observed at concentrations that did not cause any morphological disorders. Thus, both projects indicate the high potential of Gene-DarT as a replacement method for chronic fish tests. In the follow-up project Gene-DarT2 these projects will be combined. The focus will be on the application of extended microarrays for the identification of additional marker genes as well as the development of a multiplex method for an effective expression analysis of a large set of genes. Therefore, 10 model and 20-30 different test compounds with a broad range of toxicity and mode of actions including negative compounds with very low chronic toxicity will be used. The aim is the optimisation of Gene-DarT in order to detect a wide variety of compounds with different mode-of-actions and toxicity degree. The proposed research project aims to complete the development of Gene-DarT as alternative testing method and to establish suggestions for appropriate testing guidelines. With respect to the expected increase in animal experiment due to the new EU legislation for the registration of chemicals (REACH) the reduction potential of Gene-DarT is estimated in the order of 10,000 to 100,000 individuals per year (for Germany). Gene-DarT2 is a cooperation project of the Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ (Department of Cell Toxicology), the Research Centre Karlsruhe (Institute of Toxicology and Genetics) and the ECT Oekotoxikologie GmbH.

**Schlagworte**

Umweltrisikobewertung; Zulassung; Chemikalien; Pflanzenschutzmittel; Biozid; Arzneistoff; Fischtest; Schadstoff; Fischtoxizität; Markergen; Begriffsdefinition; Prüfvorschrift; Vermeidung von Tierversuchen; Genexpression; PCR-Technik;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)  
CH40 - Chemikalien/Schadstoffe: Diskussion, Ableitung und Festlegung von Richtwerten, Höchstwerten, Grenzwerten, Zielvorstellungen, Normen, Gütekriterien, Qualitätszielen, Chemiepolitik, ...

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0315190A

**Gesamtsumme**

419686 EUR

**Projektpartner**

Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für Toxikologie und Genetik (ITG)  
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Bioanalytische Ökotoxikologie

**DS-Nummer**

01027276

**Verbundthema**

**Optimierung des Genexpressions-Danio rerio-Embryotests (Gen-DarT) als Ersatzmethode für chronische Fischtests**

**Originalthema**

**Teilprojekt 2: Identifizierung Schadstoff-sensitiver Gene**

**Themenübersetzung**

Optimization of the gene expression Danio rerio embryo test as a substitute method for chronic fish tests.  
Subproject 2: Identification of pollutant-sensitive genes

**Institution**

Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für Toxikologie und Genetik (ITG)

<b>Projektleiter</b>	Prof. Dr. Strähle, Uwe (07247/828327)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2008 - 28.02.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Für Umweltrisikoprüfungen im Rahmen der Zulassung von Chemikalien, Pflanzenschutzmitteln, Bioziden und Pharmaka ist unter anderem die Durchführung akuter und chronischer Fischtests vorgeschrieben. Während für die akuten Fischtests mit dem Danio rerio-Embryotest (DarT) bereits eine Ersatzmethode etabliert werden konnte, stehen für chronische Fischtests noch keine Alternativen zur Verfügung. Im beantragten Projekt soll daher mit dem Genexpressions-Danio rerio-Embryotest (Gen-DarT) durch Analyse der Expression Schadstoff-sensitiver Gene im Zebrafischembryo ein Vorhersagemodell für die chronische Fischtoxizität entwickelt werden. Aufbauend auf den Ergebnissen eines vorausgegangenen Projektes soll Gen-DarT durch die Identifizierung weiterer Markergene (Teilprojekt 2), die Entwicklung eines Multiplex-RT-PCR-Nachweisverfahrens (Teilprojekt 1), die Erweiterung des bereits vorliegenden Testprotokolls um die neu identifizierten Markergene und die Prüfung repräsentativer Substanzen (Teilprojekt 3) optimiert werden. Die Ergebnisse sollen zur Definition von Kriterien für den Anwendungsbereich und die Grenzen von Gen-DarT sowie zur Erstellung eines Vorschlags für eine Prüfrichtlinie führen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Acute and chronic fish test are performed for the registration of chemicals, pesticides, biocides and pharmaceuticals. Up to now, a replacement method is only available for acute fish tests using the DarT (Danio rerio embryo toxicity test). Thus, the BMBF-funded project Gene-DarT (Danio rerio embryo toxicity test) aimed at the increase of the sensitivity of the DarT by additional analysis of the expression of exposure-sensitive marker genes. Measurement of the gene expression should predict chronic toxicity. Indeed, gene expression analysis has led to an increase of sensitivity close to effect concentrations for classical endpoints in chronic toxicity tests such as the Fish early life stage test. An independent study at the Research Centre Karlsruhe (project zebrafish toxicogenomics) demonstrated specific gene expression patterns for embryos exposed to various model compounds. Significant alterations were already observed at concentrations that did not cause any morphological disorders. Thus, both projects indicate the high potential of Gene-DarT as a replacement method for chronic fish tests. In the follow-up project Gene-DarT2 these projects will be combined. The focus will be on the application of extended microarrays for the identification of additional marker genes as well as the development of a multiplex method for an effective expression analysis of a large set of genes. Therefore, 10 model and 20-30 different test compounds with a broad range of toxicity and mode of actions including negative compounds with very low chronic toxicity will be used. The aim is the optimisation of Gene-DarT in order to detect a wide variety of compounds with different mode-of-actions and toxicity degree. The proposed research project aims to complete the development of Gene-DarT as alternative testing method and to establish suggestions for appropriate testing guidelines. With respect to the expected increase in animal experiment due to the new EU legislation for the registration of chemicals (REACH) the reduction potential of Gene-DarT is estimated in the order of 10,000 to 100,000 individuals per year (for Germany). Gene-DarT2 is a cooperation project of the Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ (Department of Cell Toxicology), the Research Centre Karlsruhe (Institute of Toxicology and Genetics) and the ECT Oekotoxikologie GmbH.
<b>Schlagworte</b>	Umweltrisikobewertung; Zulassung; Chemikalien; Pflanzenschutzmittel; Biozid; Arzneistoff; Fischtest; Schadstoff; Fischtoxizität; Markergen; Begriffsdefinition; Prüfvorschrift; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315190B
<b>Gesamtsumme</b>	441052 EUR
<b>Projektpartner</b>	ECT Oekotoxikologie <Flörsheim am Main> Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Bioanalytische Ökotoxikologie

---

<b>DS-Nummer</b>	01017113
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung von Methoden, Protokollen und Datenbanken zur Reduzierung der Anzahl und Minderung des Belastungsgrades der Tiere durch die hochauflösende Positronen-Emissions-Tomographie und der multimodalen Bildgebung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of methods, protocols and databases aimed at reducing the number of animal experiments and the invasiveness thereof, via high resolution positron emission tomography and multimodal imaging
<b>Institution</b>	Universität Tübingen, Klinik für Radiologie, Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung

<b>Projektleiter</b>	PD.Dr. Pichler, Bernd (07071/2983427)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2008 - 28.02.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist die Reduzierung der Anzahl und die Minderung des Belastungsgrades von Tierversuchen durch den Einsatz von nicht-invasiver Kleintier-Bildgebung, im speziellen PET, CT und MRT. Das Projekt beinhaltet drei wesentliche Bausteine(i) nämlich die Schaffung und Etablierung von entsprechender- für die Tie-PET-Bildgebung optimierte-Radiochemieinfrastruktur durch micro-Fluid-Techniken (ii) außerdem soll eine Datenbank angelegt werden, die Normkollektive von Tier-Bildern (Ratten und Mäusen) und Untersuchungsparametern beinhaltet um Doppelstudien zu vermeiden (iii) es sollen Studien hinsichtlich der Grenzen der Kleintier-PET im Kopf-Hirn-Bereich durchgeführt werden, die vor allem die Limitationen bzw. das potential der exakten in vivo Quantifizierung aufzeigen. Alle 3 Teilbereiche haben das Ziel die Anzahl der invasiven Tierexperimente durch die Etablierung der Kleintierbildgebung nachhaltig zu reduzieren. Die Ergebnisse werden im Rahmen von internationalen Konferenzen und Workshops vorgestellt bzw. in Fachjournals publiziert. Die beteiligte Firma Scintomics könnte langfristig von dem Projekt in kommerzieller Weise profitieren.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Kleintier; Datenbank; Tier; Ratte; Maus; Gehirn; In-Vivo; Versuchstier; Tierschutz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	NL70 - Natur und Landschaft/ Räumliche Aspekte: Theorie, Grundlagen und allgemeine Fragen NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	314103
<b>Gesamtsumme</b>	1211138 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01017112
<b>Originalthema</b>	<b>Funktionelle Kernspintomographie an Mäusen: Verbesserung und Reduktion von Tierversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	MRI in mice: optimization and reduced use of animal experiments
<b>Institution</b>	Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	PD.Dr. Hess, Andreas (09131/8522003)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2008 - 28.02.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Etablierung nicht-invasiver, funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) am Versuchstier Maus zur Analyse von Schmerzprozessen durch die Kombination von methoden der molekularen Medizin mit nicht-invasiven Bildgebungs- und in-silico Verfahren. Transfer der erarbeiteten Auflösungstechnologie von der Ratte auf die Maus, Verbesserung der Auflösungs- und Zuordnungsoption mit Hilfe eines Upgrades des verwendeten Gerätes, Weiterentwicklung der Auswertungsalgorithmen, Etablierung optimierter multivariater Datenanalysen bei minimaler Gruppengröße, Analyse der Nozizeptions-, Verarbeitungs- und Chronifizierungsmuster transgener Mäusepopulationen. Durch die Kombination von Bildgebung und Gentechnologie werden tierversuchsreduzierte und tierschonende Testverfahren für die molekulare Schmerzforschung entwickelt. Neue Molekulare Angriffsorte für neuartige Schmerzmittel werden definiert. Die Ergebnisse helfen bei der Entwicklung einer optimierten Schmerztherapie( Tier und Mensch). Die Anwendung der funktionellen Bildgebung zur Analyse neuartiger analgetischer Zielstrukturen macht umfangreiche Screeningprogramme mit belastender, traditionellen Verfahren überflüssig.
<b>Schlagworte</b>	Versuchstier; Maus; Medizin; Ratte; Gentechnik; Prüfverfahren; Tier; Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen; Tierschutz;
<b>Umweltklassen</b>	NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	314102

**Gesamtsumme** 1552722 EUR

**DS-Nummer** 01034407

**Originalthema** **Versuchstiersparende Qualitätskontrollen kryokonservierter Spermatozoen von Mausmutanten**

**Institution** Deutsches Krebsforschungszentrum, Kryokonservierung W430

**Projektleiter** Schenkel, Johannes (06221/423350) - j.schenkel@dkfz.de

**Laufzeit** 01.03.2008 - 30.06.2010

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Transgene Tiere sind einmalige gezielte Mutanten von hohem wissenschaftlichem Wert, die nur mit großem Aufwand generiert und charakterisiert werden können. Um transgene Linien vor Verlust zu schützen und um eine reine Erhaltungszucht zu vermeiden hat sich die Kryokonservierung bewährt. Als Alternative zur Kryokonservierung von Embryonen steht die Kryokonservierung von Spermatozoen zur Verfügung. Beide Techniken bieten verschiedene Vor- und Nachteile, man muss im Einzelfall über die adäquate Strategie entscheiden. Die Kryokonservierung bietet derzeit den vermutlich wichtigsten Zugang, um bei transgenen Experimenten und Haltungen Tiere einzusparen. Ein zentraler Punkt ist die Qualität der eingefrorenen Proben nach dem Auftauen. Deren Kontrolle ist von größter Bedeutung, da nur so die Qualität überprüft und somit auch bestimmt werden kann, wann eine transgene Linie so sicher und ausreichend konserviert wurde, dass auf eine Weiterzucht ohne Gefahr des Verlustes verzichtet werden kann. Der bisher übliche Standard zur Kontrolle kryokonservierter Spermatozoen ist eine in-vitro-Fertilisation mit anschließendem Embryotransfer, die sehr aufwändig und mit einem hohen Tierverbrauch verbundenen ist. Zweck dieses Vorhabens ist eine Technik zu etablieren, die diese Kontrollen in Zukunft weitgehend ohne Tierverbrauch möglich macht. Die wesentlichen Parameter einer Qualitätskontrolle der Spermatozoen (Dichte, Motilität, Morphologie und Lebensfähigkeit) sollen mit einer speziellen Färbetechnik effizient untersucht werden. Mit dem im Rahmen dieses Projektes beschafften Fluoreszenzmikroskops samt der dazugehörigen Auswertesoftware werden zunächst die am besten geeigneten (Fluoreszenz-)Farbstoffe ermittelt, um in einem Arbeitsgang lebende und tote Spermatozoen sowie deren Motilität identifizieren zu können. Mit Hilfe der Auswertesoftware wird dann die Qualität der Proben bestimmt und gleichzeitig eine Aussage zu Morphologie und Dichte der jeweiligen Probe gemacht. Hierzu ist die Feinjustierung und Validierung der Methode nötig. Gleichzeitig werden parallele in-vitro-Fertilisationen vorgenommen. Die erhaltenen Daten werden vergleichend ausgewertet und zum Erstellen einer Richtlinie zur Qualitätskontrolle genutzt. Ziel ist, diese Technik als Goldstandard für die Qualitätskontrolle kryokonservierter Spermien zu etablieren um mit relativ geringem Aufwand eine verlässliche Aussage über die jeweilige kryokonservierte Probe machen zu können. Im DKFZ wurden bisher 200 transgene Mauslinien kryokonserviert. Bei reiner Erhaltung müssten jährlich mindestens 40.000 Tiere nur für diesen Zweck gezüchtet werden. Für die Tiere belastend kommen Markierung der Tiere und Entnahme von Biopsien zur Genotypisierung hinzu. Zudem wird so die Belegung von mindestens 600 Käfigen permanent eingespart. Somit trägt die Kryokonservierung wesentlich zum Tierschutz und zur '3R'-Systematik von Russel und Burch bei.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Transgenic animals are unique mutants exhibiting an enormous scientific potential. Great efforts have to be put into generation and characterization of those mutants. To protect transgenic lines against loss and to omit a permanent breeding to keep these lines in stock, even if they are out of any current experimental use, pre-implantation embryos and/or spermatozoa of these animals can be cryopreserved. Both techniques exhibit assets and drawbacks; the better strategy has to be chosen individually. Cryopreservation has to be considered as the major saving potential of mice of transgenic lines. The quality control of cryopreserved samples is a crucial requirement, because this is the only way to determine, whether or not a transgenic line has to be estimated as sufficiently preserved and further breeding becomes unnecessary. The common technique to assess cryopreserved spermatozoa is the performance of a complex and animal consuming in-vitro-fertilization and subsequently an embryo transfer. In this project will validate a microscopy based technique to assess the major parameters of sperm quality (morphology, motility, viability, density). Following the staining with fluorescents dyes the spermatozoa are investigated microscopically and the data obtained are analyzed with suitable software. In parallel test- in-vitro-fertilization will be done. The comparison of the data received by both techniques will be used to set standards for quality assessment of cryopreserved spermatozoa without the need of additional animals for control purposes. So far, 200 transgenic mouse lines are cryopreserved at DKFZ by now. If these lines would be kept in a breeding nucleus, 40.000 extra animals would be delivered per year occupying 600 cages. Subsequently cryopreservation is an essential way to improve animal welfare and a contribution to the 3R's.



<b>Schlagworte</b>	Tier; Gentechnisch veränderte Organismen; Embryo; Mensch; Tierhaltung; Sonde; In-Vitro; Befruchtung; Kenngröße; Morphologie; Fluoreszenz; Farbstoff; Validierung; Richtlinie; Spermium; Entnahme; Tierschutz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315152
<b>Gesamtsumme</b>	199200 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01016171
<b>Verbundthema</b>	<b>Optimierung des Genexpressions-Danio rerio-Embryotests (Gen-DarT) als Ersatzmethode für chronische Fischtests</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 1: Charakterisierung der Markergene und Entwicklung eines Multiplex-RT-PCR-Nachweisverfahrens - Gen-DarT2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Optimization of gene expression Danio rerio embryo tests (Gen-DarT) as a substitute method for chronic fish tests, project 1: Marker gene characterization and development of a multiplex RT PCR validation procedure (Gen-DarT2)
<b>Institution</b>	Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Bioanalytische Ökotoxikologie
<b>Projektleiter</b>	Scholz, Stefan (0341/2351080) - Stefan.Scholz@ufz.de
<b>Laufzeit</b>	01.03.2008 - 31.07.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Für Umweltrisikoprüfungen im Rahmen der Zulassung von Chemikalien, Pflanzenschutzmitteln, Bioziden und Pharmaka ist unter anderem die Durchführung akuter und chronischer Fischtests vorgeschrieben. Während für die akuten Fischtests mit dem Danio rerio-Embryotest (DarT) bereits eine Ersatzmethode etabliert werden konnte, stehen für chronische Fischtests noch keine Alternativen zur Verfügung. Im beantragten Projekt soll daher mit dem Genexpressions-Danio rerio-Embryotest (Gen-DarT) durch Analyse der Expression Schadstoff-sensitiver Gene im Zebrafischembryo ein Vorhersagemodell für die chronische Fischtoxizität entwickelt werden. Aufbauend auf die Ergebnisse eines vorausgegangenen Projektes soll Gen-DarT durch die Identifizierung weiterer Markergene (Teilprojekt 2), die Entwicklung eines Multiplex-RT-PCR-Nachweisverfahrens (Teilprojekt 1), die Erweiterung des bereits vorliegenden Testprotokolls um die neu identifizierten Markergene und die Prüfung repräsentativer Substanzen (Teilprojekt 3) optimiert werden. Die Ergebnisse sollen zur Definition von Kriterien für den Anwendungsbereich und die Grenzen von Gen-DarT sowie zur Erstellung eines Vorschlags für eine Prüfrichtlinie führen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Acute and chronic fish test are performed for the registration of chemicals, pesticides, biocides and pharmaceuticals. Up to now, a replacement method is only available for acute fish tests using the DarT (Danio rerio embryo toxicity test). Thus, the BMBF-funded project Gene-DarT (Danio rerio embryo toxicity test) aimed at the increase of the sensitivity of the DarT by additional analysis of the expression of exposure-sensitive marker genes. Measurement of the gene expression should predict chronic toxicity. Indeed, gene expression analysis has led to an increase of sensitivity close to effect concentrations for classical endpoints in chronic toxicity tests such as the Fish early life stage test. An independent study at the Research Centre Karlsruhe (project zebrafish toxicogenomics) demonstrated specific gene expression patterns for embryos exposed to various model compounds. Significant alterations were already observed at concentrations that did not cause any morphological disorders. Thus, both projects indicate the high potential of Gene-DarT as a replacement method for chronic fish tests. In the follow-up project Gene-DarT2 these projects will be combined. The focus will be on the application of extended microarrays for the identification of additional marker genes as well as the development of a multiplex method for an effective expression analysis of a large set of genes. Therefore, 10 model and 20-30 different test compounds with a broad range of toxicity and mode of actions including negative compounds with very low chronic toxicity will be used. The aim is the optimisation of Gene-DarT in order to detect a wide variety of compounds with different mode-of-actions and toxicity degree. The proposed research project aims to complete the development of Gene-DarT as alternative testing method and to establish suggestions for appropriate testing guidelines. With respect to the expected increase in animal experiment due to the new EU legislation for the registration of chemicals (REACH) the reduction potential of Gene-DarT is estimated in the order of 10,000 to 100,000 individuals per year (for Germany). Gene-DarT2 is a cooperation project of the Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ (Department of Cell Toxicology), the Research Centre Karlsruhe (Institute of Toxicology and Genetics) and the ECT Oekotoxikologie GmbH.

<b>Schlagworte</b>	PCR-Technik; Markergen; Schadstoffbelastung; Biotest; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315190C
<b>Gesamtsumme</b>	335370 EUR
<b>Projektpartner</b>	Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für Toxikologie und Genetik (ITG) ECT Oekotoxikologie <Flörsheim am Main>

<b>DS-Nummer</b>	01034461
<b>Originalthema</b>	<b>Pharmakologische Suppression der Genexpression der NADPH-Oxidase als ein neuer therapeutischer Ansatz für Herz-Kreislaufkrankungen</b>
<b>Institution</b>	Universität Mainz, Institut für Pharmakologie
<b>Laufzeit</b>	01.01.2008 -
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Projektziel ist die Entwicklung eines neuen tierversuchsfreien Ansatzes für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Als Alternative zum Tierversuch sollen humane Zellen des Gefäßsystems und moderne Methoden der molekularen Toxikologie eingesetzt werden. Humane Zellen des Gefäßsystems sollen unterschiedlichen krankmachenden Reizen ausgesetzt werden, um Bedingungen zu simulieren, unter denen Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes oder Gefäßveränderungen vorkommen.
<b>Schlagworte</b>	Herz; Tierversuch; Zelle; Toxikologie; Kreislaufkrankung; Blutdruck; Genexpression; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	60000 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01034414
<b>Verbundthema</b>	<b>Pluripotente Stammzellen in der automatisierten Prädiktion von Entwicklungsosteotoxizität</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 1: Entwicklung und Etablierung eines Osteoblastendifferenzierungsassays</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Pluripotent Stem Cells in Automated Screening for Developmental Osteotoxicity - Part 1
<b>Institution</b>	Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI)
<b>Projektleiter</b>	Baumgartner, Laura (0341/355363321)
<b>Laufzeit</b>	01.01.2008 - 31.12.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Skelettale Missbildungen zählen zu den häufigsten angeborenen Anomalien und sind weitestgehend auf Kontakt mit Umweltchemikalien und Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft zurückzuführen. Präklinische Tierversuche sollen bei der Einführung neuer chemischer Verbindungen Aufschluss auf embryoschädigende Nebenwirkungen geben. Etwa die Hälfte der Tiere wird zur Evaluation von Knochentoxizität herangezogen. Zur Einsparung von Tierversuchen, sieht das vorliegende Projekt deshalb vor, einen in vitro Ersatztest zur Prädiktion von Osteotoxizität zu entwickeln, den Osteo-ToxAB. Dieser Test könnte durch Verwendung pluripotenter Stammzellen von nicht-humanen Primaten und multipotenter humaner Stammzellen aus Nabelschnurblut voraussichtlich eine hohe Prädiktivität erreichen. Durch in vitro Kultivierung und Differenzierung der Zellen zu Osteoblasten in automatisierbaren Bioreaktoren ist ferner angestrebt, menschliches Handling so weit wie möglich zu reduzieren, was eine weitere Erhöhung der Prädiktivität zur Folge hätte.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Skeletal deformities account for most of the congenital birth defects and can be induced by environmental chemicals as well as use medication during pregnancy. Preclinical trials in animals are currently required to investigate embryotoxic side effects in the development of new chemical entities. About half of the animals

used in such toxicity tests are evaluated for Bone toxicity. To reduce the volume of animal testing, our project therefore plans to develop an in vitro replacement test, 'OsteoToxAB', for the screening of developmental osteotoxicity. This test could presumably achieve better toxicologic predictive value through the use of pluripotent primate stem cells and/or multi-potential human cord blood cells. Furthermore, through in vitro cultivation and differentiation of the cells into osteoblasts in fully contained automated bioreactors, human handling will be significantly reduced, which would allow further increases in predictivity.

<b>Schlagworte</b>	Teratogenität; Umweltchemikalien; Arzneimittel; Gravidität; Mensch; Tierversuch; Chemikalien; Chemische Verbindung; Nebenwirkung; Tier; Evaluation; In-Vitro; Menschenaffe; Landbau; Zelle; Bioreaktor; Brunnen; Strafverfahren; Neustoff; Knochen; Siebung; Baumstamm; Bewirtschaftung; Vermehrung; Buchhaltung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315121A
<b>Gesamtsumme</b>	871412 EUR
<b>Projektpartner</b>	DASGIP Drescher Arnold & Schneider Aktiengesellschaft für Informations- und Prozeßtechnologie Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

<b>DS-Nummer</b>	01034415
<b>Verbundthema</b>	<b>Pluripotente Stammzellen in der automatisierten Prädiktion von Entwicklungsteotoxizität</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 2: Automatisierte Stammzellendifferenzierung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Pluripotent Stern Cells in Automated Screening for Developmental Osteotoxicity - Part 2
<b>Institution</b>	DASGIP Drescher Arnold & Schneider Aktiengesellschaft für Informations- und Prozeßtechnologie
<b>Projektleiter</b>	Arnold, Matthias (02461/980102)
<b>Laufzeit</b>	01.01.2008 - 31.12.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Skelettale Missbildungen zählen zu den häufigsten angeborenen Anomalien und sind weitestgehend auf Kontakt mit Umweltchemikalien und Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft zurückzuführen. Präklinische Tierversuche sollen bei der Einführung neuer chemischer Verbindungen Aufschluss auf embryoschädigende Nebenwirkungen geben. Etwa die Hälfte der Tiere wird zur Evaluation von Knochentoxizität herangezogen. Zur Einsparung von Tierversuchen, sieht das vorliegende Projekt deshalb vor, einen in vitro Ersatztest zur Prädiktion von Osteotoxizität zu entwickeln, den Osteo-ToxAB. Dieser Test könnte durch Verwendung pluripotenter Stammzellen von nicht-humanen Primaten und multipotenter humaner Stammzellen aus Nabelschnurblut voraussichtlich eine hohe Prädiktivität erreichen. Durch in vitro Kultivierung und Differenzierung der Zellen zu Osteoblasten in automatisierbaren Bioreaktoren ist ferner angestrebt, menschliches Handling so weit wie möglich zu reduzieren, was eine weitere Erhöhung der Prädiktivität zur Folge hätte.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Skeletal deformities account for most of the congenital birth defects and can be induced by environmental chemicals as well as use medication during pregnancy. Preclinical trials in animals are currently required to investigate embryotoxic side effects in the development of new chemical entities. About half of the animals used in such toxicity tests are evaluated for Bone toxicity. To reduce the volume of animal testing, our project therefore plans to develop an in vitro replacement test, 'OsteoToxAB', for the screening of developmental osteotoxicity. This test could presumably achieve better toxicologic predictive value through the use of pluripotent primate stem cells and/or multi-potential human cord blood cells. Furthermore, through in vitro cultivation and differentiation of the cells into osteoblasts in fully contained automated bioreactors, human handling will be significantly reduced, which would allow further increases in predictivity.
<b>Schlagworte</b>	Teratogenität; Umweltchemikalien; Arzneimittel; Gravidität; Mensch; Tierversuch; Chemikalien; Chemische Verbindung; Nebenwirkung; Tier; Evaluation; In-Vitro; Menschenaffe; Landbau; Zelle; Bioreaktor; Siebung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

<b>Förderkennzeichen</b>	0315121B
<b>Gesamtsumme</b>	243232 EUR
<b>Projektpartner</b>	Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

## Jahr 2007

<b>DS-Nummer</b>	01032851
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines Real-Time-Reverse-Transcriptase-PCR-Verfahrens zum Nachweis von Clostridium botulinum-(Typ A, B, E und F)-Neurotoxin-Produktion in Lebensmitteln als Alternative zum Mäuse-Bioassay</b>
<b>Institution</b>	Universität Gießen, Institut für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde, Professur für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde
<b>Projektleiter</b>	Univ.Prof.Dr. Bülte, M.
<b>Laufzeit</b>	01.12.2007 - 30.11.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	<p>Projektziel war es, eine Ersatzmethode des bislang als 'golden standard' geltenden Mäuse-Bioassays ('Mäusetest') zum Nachweis von Clostridium botulinum-Neurotoxinen (Bont) in Lebensmitteln durch ein Real Time Reverse Transkriptase - PCR - Verfahren (Real Time RT - PCR) zu entwickeln. Clostridium botulinum (C. botulinum) ist ein obligat anaerobes, sporenbildendes Stäbchenbakterium, das zur Familie der Clostridiaceae gehört. Der weit verbreitete Erreger ist in der Lage, sieben verschiedene Neurotoxintypen (Bont/A-G) zu produzieren. Botulinumtoxine gelten als stärkste natürlich vorkommende Gifte, die beim Menschen und bei Tieren den Botulismus verursachen. Bei Lebensmittelvergiftungen stehen hauptsächlich die Typen A, B und E, seltener F, im Vordergrund, während bei den Tieren überwiegend die Typen C und D klinisch Botulismus hervorrufen können. Der klassische Nahrungsmittel-Botulismus ist eine lebensbedrohliche Intoxikation des Menschen. Nach einer Inkubationszeit von wenigen Stunden bis mehreren Tagen treten schwerwiegende Krankheitssymptome auf, die den Tod nach sich ziehen können. Die Untersuchung einer verdächtigen Lebensmittelprobe bedarf gemäß der DIN-Norm 10102/§ 64 LFGB, L 06.00-26 einer Anzahl von mindestens 54 Versuchsmäusen. Deshalb wurde als Alternativmethode ein Real Time Reverse Transkriptase-PCR-Verfahren (Real Time RT -PCR) zum Nachweis von C. botulinum Typ A-, B-, E- und F-Neurotoxinproduktion in Lebensmitteln entwickelt. Ein solches molekularbasiertes Verfahren dürfte gleichzeitig als Basis für die innovative Entwicklung von weiteren Ergänzungs- und Ersatzmethoden dienen. Es ist gelungen, ein molekularbasiertes Verfahren (Real Time RT-PCR-Verfahren) zu entwickeln, mit dessen Hilfe ein eindeutiger, sowohl qualitativer als auch quantitativer Nachweis einer Genexpression aller Lebensmittel-assoziierten C. botulinum Toxintypen (Typ A, B, E und F), einschließlich deren Subtypen, möglich ist. Als Ausgangsbasis zur Etablierung der neuartigen Methode dienten 67, mittels biochemischer, serologischer und molekularbiologischer Feindifferenzierungs- und Typisierungsverfahren als C. botulinum charakterisierte Stämme (24 Typ A-, 31 Typ B-, sechs Typ E- und sechs Typ F-Stämme). Durch die Etablierung entsprechender Primer-Sondensysteme konnte über dem Nachweis der mRNA und deren Transkription in die cDNA eine Bont A-, B-, E- und F-Produktion nachgewiesen werden. Die absolute Quantifizierung basierte auf einer dekadischen Verdünnungsreihe von Bont A-, B-, E- und F-cDNA und wurde anhand einer Standardkurve berechnet. Die relative Quantifizierung der Bont A, B, E und F erfolgte durch den Einsatz eines als endogene Kontrolle fungierenden 'Housekeeping'-Gens, unter Einbeziehung der vergleichenden Ct-Methode. Auf dieser Weise konnte die tatsächliche Expression und somit die reale Menge an produziertem Neurotoxin ermittelt werden. Insgesamt kann eine Methodenkaskade vorgestellt werden, die als Alternative zum Mäuse-Bioassay dienen kann.</p>
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Biotest; Nervengift; Lebensmittel; Anaerobe Bedingungen; Familie; Sieb; Toxische Substanz; Tier; Botulismus; Lebensmittelvergiftung; Vergiftung; Krankheitsbild; Erkrankung; Übelkeit; Lähmung; Knochen; Letaldosis; Toxin; Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch; Globale Aspekte; Fleisch; Honig; Innenraumluft; Partikelförmige Luftverunreinigung; DIN-Norm; Komplementäre DNA; Genexpression; Transkription; Lebensmittelherstellung; Bundesrepublik Deutschland;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von

	Tierversuchen
<b>Projektpartner</b>	Universität Gießen, Institut für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde, Professur für Hygiene der Lebensmittel tierischen Ursprungs und Verbraucherschutz
<b>Literatur</b>	Development of Reverse Transcriptase Real Time-PCR for the detection of botulinum toxins from food-borne strains. In: im Druck ( o J )
	Assmus, N.;Rosa, S.;Abdulmawjood, A.;Nikolaus, S.;Gareis, M.;Buelte, M.; Development of a Reverse Transcriptase Real Time-PCR for the detection of neurotoxin-production of Clostridium botulinum Type A, B, E and F in foodstuff as an alternative to the mouse-bioassay. In: Poster; Clostridium botulinum congress; Helsinki 16.-19.06.2008 (2008)(2008) [Buch]
	Buelte, M.;Nikolaus, S.; Nahrungsmittelbotulismus, Internes Symposium zum Nachweis von Clostridium botulinum-Toxinen. In: Hannover 25.03.2009 (2009)(2009) [Buch]
	Abdulmawjood, A.;Rosa, S.;Eisgruber, H.;Buelte, M.; Molekularbasierter Nachweis von Botulinumtoxin-Genen. In: Poster; 50. Arbeitstagung des Arbeitsgebietes Lebensmittelhygiene der Dtsch. Vet. Med. Ges. DVG; Garmisch-Partenkirchen 29.09.-02.10.2009 (2009)(2009) [Buch]
	The Reverse Transcriptase Real Time-PCR as alternative to the mouse bioassay. In: im Druck ( o J )

---

<b>DS-Nummer</b>	01017111
<b>Originalthema</b>	<b>Magnetresonanztomographische Untersuchungen an einem Kleintier-MRT zur Verminderung und Verbesserung von Tierversuchen auf den Gebieten der Onkologie. Kardiovaskulären Erkrankungen und Erkrankungen des ZNS</b>
<b>Institution</b>	Universität des Saarlandes, Klinik für Diagnostik und Interventionelle Radiologie
<b>Projektleiter</b>	Univ.-Prof.Dr. Bücken, Arno (06841/1624600)
<b>Laufzeit</b>	01.11.2007 - 31.10.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Vorhabensziel: Die Magnetresonanztomographie bietet als nicht invasives Verfahren die Möglichkeit, anatomische und funktional physiologische Informationen an lebenden Tieren zu erheben, ohne diese zu töten. 2. Arbeitsplanung: Auf dem Gebiet der Krebsforschung können so Tumore im Verlauf beurteilt werden. Das Ansprechen auf verschiedene Therapien kann z.B. über die Vaskularisation und das Wachstumsverhalten der Tumoren beurteilt werden. Kardiovaskuläre Erkrankungen können hinsichtlich ihrer Pathophysiologie näher erforscht werden, wobei neue Kontrastmittel die Darstellung der Funktion von Calciumkanälen ermöglichen sollen. ZNS Erkrankungen (Schlaganfallmodell, M. Alzheimer und Multiple Sklerose-Modell am Tier) können ohne Tötung von Tieren im Verlauf hinsichtlich des Ansprechens auf diverse Medikamente untersucht werden. 3. Ergebnisverwertung: Der Einsatz von transgenen Tiermodellen im beantragten Kleintier- MRT erlaubt den Einsatz von zahlreichen Tiermodellen. Besondere Wert soll auf die allgemeine Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse für andere Arbeitsgruppen liegen, damit sie ein wesentlicher Beitrag zum Ziel der Reduktion von Tierversuchen erfolgen kann.
<b>Schlagworte</b>	Tier; Planung; Therapie; Tumor; Erkrankung; Kontrastmittel; Arzneimittel; Tierversuch; Kleintier; Onkologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	314101
<b>Gesamtsumme</b>	3210798 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01022337
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gasen)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface

<b>Institution</b>	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin <Dortmund>
<b>Projektleiter</b>	Linsel, Gunter (030/515484314)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2007 - 30.09.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Mit der Neugestaltung des europäischen Chemikalienrechtes REACH ergibt sich die Notwendigkeit, für alle zu registrierenden Stoffe toxikologische Daten unter Berücksichtigung der Expositionssituation vorzulegen. Ziel des Vorhabens ist daher die Reduktion von Tierversuchen bei der Bestimmung der akuten Zyto- und Genotoxizität von inhalierbaren Industriechemikalien durch eine In-vitro-Methode zur standardisierten Direktexposition von Lungenzellen des Menschen (Zelllinie A549). Die Funktionalität der Methode zur Direktexposition von kultivierten Zellen zur Erfassung akuter Zyto- & Genotoxizität soll erprobt und nachgewiesen werden, wobei der Versuchsaufbau zur Demonstration der Übertragbarkeit zu den Projektpartnern transferiert wird. Partner I (ITEM) realisiert den Versuchsaufbau und Transfer, Einweisung der Kooperationspartner, die chemisch-analytische Kontrolle der Expositionsatmosphäre sowie Koordination des Projektes. Das Verfahren dient im Erfolgsfall zur Erfassung der akuten Toxizität inhalierbarer Stoffe in vitro. Unter Einbeziehung veröffentlichter Tierversuchsdaten soll ein Prädiktionsmodell zur Vorhersage der toxikologischen Wirkung aufgrund von In-vitro-Studien arbeiten werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface Following the reorganisation of the European chemicals legislation REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), toxicological data taking into account the exposure situation need to be provided for all new and existing substances that require registration. For inhalable substances, this requirement can be met only by means of extensive and laborious inhalation toxicological tests, which cannot be accomplished with traditional methods in the foreseeable future. The REACH programme though asks for animal experiments to be avoided as far as possible and, in addition to the sharing of test and experimental data, stipulates the use of alternative testing methods, which, however, are as yet not available in the field of inhalation toxicology. The aim of this project, therefore, is a reduction of animal experiments in the cyto- and genotoxicity assessment of inhalable industrial chemicals by providing an established in vitro method which, in accordance with the in vivo situation, guarantees a standardised direct exposure of human lung cells (cell line A549) to a native test gas. In view of the risk assessment, investigations using cells from the human respiratory tract are generally favoured in this context. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. In a second phase, the results of this study, which is based on the prevalidation concept of ECVAM, are to be validated according to the scientific requirements of the OECD. A separate application for funding (2 years) will be submitted for this second phase.
<b>Schlagworte</b>	EU-Chemikalienrecht; Tierversuch; Genotoxizität; Industriechemikalien; In-Vitro; Zelle; Toxizität; Inhalation; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313963E
<b>Gesamtsumme</b>	159962 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01022338
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsgrenzschicht - Teilprojekt 4</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface - Part 4
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
<b>Projektleiter</b>	Liebsch, Manfred (030/84122275)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2007 - 30.09.2009
<b>Kurzbeschreibung</b>	(1) Ziel: Das Vorhaben beinhaltet die Prävalidierung einer in vitro Methodik zur Bestimmung des toxischen

<b>Deutsch</b>	und genotoxischen Potentials von inhalierbaren Stoffen (hier: Gasen). (2) Plan: Protokolltransfer der Gasexpositionstechniken und der speziellen Zellkulturtechniken von FHG ITEM zu BfR ZEBET: Überarbeitung und Optimierung der SOPs. Durchführung der Gasexpositionen und Analyse der biologischen Endpunkte: Zytotoxizität (Neutralrot) und Genotoxizität (COMET Assay). Biometrie Eigenleistung des BfR: Bündelung des im Verbund erarbeiteten Datenmaterials und unter Einbeziehung von Tierversuchsdaten (Literaturdaten). Ermittlung und Charakterisierung der Reproduzierbarkeit der Daten innerhalb eines Laboratoriums, sowie zwischen allen beteiligten Laboratorien. Analysen zum Zusammenhang zwischen In-vitro- und In-vivo Studien. Entwicklung eines Prädiktionsmodells (PM) für die akute Inhalationsprüfung. (3) Verwertung: Die Bereitstellung eines validierten In-vitro-Systems zur Ermittlung der akuten inhalativen Zyto- und Genotoxizität wird insbesondere unter REACH zur Reduktion der Tierzahlen, höheren Wirtschaftlichkeit und Steigerung der Effizienz der Testung von Chemikalien beitragen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface Following the reorganisation of the European chemicals legislation REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), toxicological data taking into account the exposure situation need to be provided for all new and existing substances that require registration. For inhalable substances, this requirement can be met only by means of extensive and laborious inhalation toxicological tests, which cannot be accomplished with traditional methods in the foreseeable future. The REACH programme though asks for animal experiments to be avoided as far as possible and, in addition to the sharing of test and experimental data, stipulates the use of alternative testing methods, which, however, are as yet not available in the field of inhalation toxicology. The aim of this project, therefore, is a reduction of animal experiments in the cyto- and genotoxicity assessment of inhalable industrial chemicals by providing an established in vitro method which, in accordance with the in vivo situation, guarantees a standardised direct exposure of human lung cells (cell line A549) to a native test gas. In view of the risk assessment, investigations using cells from the human respiratory tract are generally favoured in this context. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. In a second phase, the results of this study, which is based on the prevalidation concept of ECVAM, are to be validated according to the scientific requirements of the OECD. A separate application for funding (2 years) will be submitted for this second phase.
<b>Schlagworte</b>	Zytotoxizität; Genotoxizität; Statistik; In-Vivo; Akute Toxizität; Inhalation; Gasförmiger Schadstoff; Lunge; Mensch; Wirkungsanalyse; Schadstoffwirkung; Grenzschicht; Schadstoffexposition; In-Vitro; Stoffbewertung; Kulturtechnik; Zellkultur; Datensammlung; Tierversuch; Literaturauswertung; Ringversuch; Vergleichsuntersuchung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) LU22 - Luftschadstoffe: Wirkung auf den Menschen über die Luft CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313963D
<b>Gesamtsumme</b>	136238 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01016143
<b>Originalthema</b>	<b>Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsschicht - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface - Part 2
<b>Institution</b>	Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Expositions- und Epidemiologie <Leipzig>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Bauer, Mario (0341/2353218) - mario.bauer@ufz.de
<b>Laufzeit</b>	01.10.2007 - 30.09.2009

<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Mit der Neugestaltung des europäischen Chemikalienrechtes REACH ('Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals') ergibt sich die Notwendigkeit, für alle neuen und bereits auf dem Markt vorhandenen Stoffe, die einer Registrierung bedürfen, toxikologische Daten unter Berücksichtigung der Expositionssituation vorzulegen. Für Stoffe, die auf inhalativem Wege aufgenommen werden erfordert dies umfangreiche und aufwendige Inhalationstoxikologische Prüfungen, die mit herkömmlichen Methoden in absehbarer Zeit nicht geleistet werden können. Die REACH Verordnung sieht aber vor, nach Möglichkeit auf Tierversuche zu verzichten und fordert neben der gemeinsamen Nutzung von Prüf- und Versuchsdaten die Nutzung von alternativen Testmethoden, die im Bereich der Inhalationstoxikologie aber bislang fehlen. Ziel des Vorhabens ist daher die Reduktion von Tierversuchen bei der Bestimmung der Zyto- und Genotoxizität von inhalierbaren Industriechemikalien, durch eine von uns etablierte In-vitro-Methode, die in Anlehnung an die In-vivo-Situation, eine standardisierte Direktexposition von Lungenzellen des Menschen (Zelllinie A549) mit einem nativen Prüfgas gewährleistet. Angesichts der Risikoabschätzung werden hier generell Untersuchungen mit Zellen des Respirationstraktes vom Menschen favorisiert. Auf der Grundlage des erarbeiteten Datenmaterials werden unter Einbeziehung von Tierversuchsdaten (Literaturdaten) Analysen zum Zusammenhang zwischen In-vitro und In-vivo-Studien und die Entwicklung eines Prädiktionsmodells (PM) durchgeführt. Die Erkenntnisse aus dieser auf dem Prävalidierungskonzept von ECVAM beruhenden Studie sollen in einer 2. Phase, für die ein separater Antrag auf Förderung (2 Jahre) vorgelegt wird, entsprechend den wissenschaftlichen Ansprüchen der OECD validiert werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface Following the reorganisation of the European chemicals legislation REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), toxicological data taking into account the exposure situation need to be provided for all new and existing substances that require registration. For inhalable substances, this requirement can be met only by means of extensive and laborious inhalation toxicological tests, which cannot be accomplished with traditional methods in the foreseeable future. The REACH programme though asks for animal experiments to be avoided as far as possible and, in addition to the sharing of test and experimental data, stipulates the use of alternative testing methods, which, however, are as yet not available in the field of inhalation toxicology. The aim of this project, therefore, is a reduction of animal experiments in the cyto- and genotoxicity assessment of inhalable industrial chemicals by providing an established in vitro method which, in accordance with the in vivo situation, guarantees a standardised direct exposure of human lung cells (cell line A549) to a native test gas. In view of the risk assessment, investigations using cells from the human respiratory tract are generally favoured in this context. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. In a second phase, the results of this study, which is based on the prevalidation concept of ECVAM, are to be validated according to the scientific requirements of the OECD. A separate application for funding (2 years) will be submitted for this second phase.
<b>Schlagworte</b>	Inhalation; Gasförmiger Schadstoff; Toxizität; Lunge; Mensch; Wirkungsanalyse; Schadstoffwirkung; Zelle; Grenzschicht; Exposition; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	LU22 - Luftschadstoffe: Wirkung auf den Menschen über die Luft CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313963B
<b>Gesamtsumme</b>	116577 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung
<hr/>	
<b>DS-Nummer</b>	01022336
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsgrenzschicht - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface - Part 1
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie



	und Experimentelle Medizin
<b>Projektleiter</b>	Knebel, Jan (0511/5350273)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2007 - 30.09.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Mit der Neugestaltung des europäischen Chemikalienrechtes REACH ergibt sich die Notwendigkeit, für alle zu registrierenden Stoffe toxikologische Daten unter Berücksichtigung der Expositionssituation vorzulegen. Ziel des Vorhabens ist daher die Reduktion von Tierversuchen bei der Bestimmung der akuten Zyto- und Genotoxizität von inhalierbaren Industriechemikalien durch eine In-vitro-Methode zur standardisierten Direktexposition von Lungenzellen des Menschen (Zelllinie A549). Die Funktionalität der Methode zur Direktexposition von kultivierten Zellen zur Erfassung akuter Zyto- & Genotoxizität soll erprobt und nachgewiesen werden, wobei der Versuchsaufbau zur Demonstration der Übertragbarkeit zu den Projektpartnern transferiert wird. Partner I realisiert den Versuchsaufbau und Transfer, Einweisung der Kooperationspartner, die chemisch-analytische Kontrolle der Expositionsatmosphäre sowie Koordination des Projektes. Das Verfahren dient im Erfolgsfall zur Erfassung der akuten Toxizität inhalierbarer Stoffe in vitro. Unter Einbeziehung von Tierversuchsdaten (Literatur) soll ein Prädiktionsmodell zur Vorhersage der toxikologischen Wirkung aufgrund von In-vitro-Studien arbeiten werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Prevalidation study to test the toxic effects of inhalable substances (gases) after direct exposure of human lung cells at the air/liquid interface Following the reorganisation of the European chemicals legislation REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), toxicological data taking into account the exposure situation need to be provided for all new and existing substances that require registration. For inhalable substances, this requirement can be met only by means of extensive and laborious inhalation toxicological tests, which cannot be accomplished with traditional methods in the foreseeable future. The REACH programme though asks for animal experiments to be avoided as far as possible and, in addition to the sharing of test and experimental data, stipulates the use of alternative testing methods, which, however, are as yet not available in the field of inhalation toxicology. The aim of this project, therefore, is a reduction of animal experiments in the cyto- and genotoxicity assessment of inhalable industrial chemicals by providing an established in vitro method which, in accordance with the in vivo situation, guarantees a standardised direct exposure of human lung cells (cell line A549) to a native test gas. In view of the risk assessment, investigations using cells from the human respiratory tract are generally favoured in this context. Based on the data material obtained and taking into account existing data from animal experiments (literature data), analyses will be performed regarding the relation between in vitro and in vivo studies and a prediction model (PM) will be developed. In a second phase, the results of this study, which is based on the prevalidation concept of ECVAM, are to be validated according to the scientific requirements of the OECD. A separate application for funding (2 years) will be submitted for this second phase.
<b>Schlagworte</b>	Toxizität; Inhalation; Gasförmiger Schadstoff; Lunge; Mensch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	LU22 - Luftschadstoffe: Wirkung auf den Menschen über die Luft CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313963A
<b>Gesamtsumme</b>	532025 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01032853
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines In-vitro-Modells der rheumatischen Knorpelzerstörung unter Verwendung vernetzter fluoreszenzmarkierter Kollagenmatrizes</b>
<b>Institution</b>	Universität Münster, Universitätsklinikum, Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Hansen, Uwe
<b>Laufzeit</b>	01.09.2007 - 30.09.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine weltweit verbreitete Autoimmunkrankheit und die häufigste und folgenschwerste entzündliche Gelenkerkrankung. Unbehandelt führt sie oft zu einer Zerstörung der betroffenen Gelenke und zur Invalidität. Bindegewebszellen der entzündeten Gelenkinnenhaut, die synovialen Fibroblasten, spielen in der fortschreitenden Knorpelzerstörung eine zentrale Rolle, indem sie

sich fest an den Knorpel der betroffenen Gelenke anheften und durch die Freisetzung matrixzerstörender Enzyme kontinuierlich abbauen. Dabei zeigen sie eine bisweilen mit der von Tumorzellen verglichene stabile Aktivierung, deren Ursachen ungenau bekannt sind. Um sie näher zu untersuchen bzw. neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der rheumatischen Gelenkerstörung zu entwickeln, bedarf es gut standardisierter Testverfahren. Bisher stehen dabei vor allem tierexperimentelle Ansätze im Vordergrund. Bisherige In-vitro-Ansätze unter Verwendung intakten Gelenkknorpels stoßen sehr rasch an ihre Grenzen, da fertiger Knorpel nur schwierig und begrenzt in Kultur gehalten werden kann. Vielmehr kommt es zu natürlichen Degradationsprozessen, die selbst bei sehr kurzen Zeitspannen zu kaum auswertbaren Daten führen. Die exakte Quantifizierung der Matrixzerstörung bereitet zusätzlich erhebliche Probleme. Ziel unseres Projektes ist daher die Entwicklung und Etablierung eines In-vitro-Modellsystems zum Studium der rheumatischen Knorpelzerstörung, das in seiner Validität und Reliabilität mit Tiermodellen vergleichbar ist und damit zu einer signifikanten Einsparung tierexperimenteller Untersuchungen führt. Dazu soll in mehreren Schritten ein In-vitro-Assay aufgebaut und validiert werden, bei dem die verwendete Knorpelmatrix dem menschlichen Knorpel sehr ähnlich ist und dessen Degradation durch eine innovative Fluoreszenzmarkierung exakt quantifizierbar ist. Auch wenn tierexperimentelle Untersuchungen für bestimmte (zulassungsrelevante) Untersuchungen unerlässlich bleiben, würde die Verfügbarkeit einer innovativen In-vitro-Methodik zu einer signifikanten Einsparung von Tierversuchen vor allem in frühen Phasen der entsprechenden Studien führen und sie bei einigen Fragestellungen sogar ganz ersetzen können.

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Freisetzung; Enzym; Kontinuierliches Verfahren; Abbau; Prüfverfahren; Tierversuch; In-Vitro; Mensch;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

<b>DS-Nummer</b>	01011683
<b>Originalthema</b>	<b>Reduktion und Refinement der in vivo Forschung an Labortieren unter Anwendung der hochauflösenden und minimalinvasiven Multipinhole-Technik, Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Reduction and Refinement of in vivo animal experiments using the high resolution and minimal invasive Multipinhoie-Technology - Part 1
<b>Institution</b>	Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Nuklearmedizinische Klinik
<b>Projektleiter</b>	Dr. Wirrwar, Andreas (0211/8116614)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2007 - 31.08.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist die Validierung und Etablierung der Multipinhole (MPH)-Technik zur Analyse des Rezeptorbindungsverhaltens, des Targeted Delivery und der allgemeinen Bioverteilung von neuen Therapeutika in Labortieren, bei gleichzeitiger Minimierung der Anzahl der notwendigen Versuchstiere. Bei der hier vorgestellten Multipinhole-Technik wird das ganze Objekt durch jedes Pinhole auf einen Teil des Detektors einer Gammakamera abgebildet. So kann in optimaler Weise die Anreicherung von zielgerichteten Therapeutika und Diagnostik an erkranktem Gewebe bzw. Organen von Versuchstieren in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung dargestellt werden, ohne dass die Tiere dabei getötet zu werden brauchen. DAT- und D2-Rezeptorbindung Kationischen Liposomen, kationischen Nanopartikeln, siRNA's und monoklonalen Antikörpern decken fast das gesamte Prüfspektrum der neueren, innovativen Therapieformen ab. Wir wollen zeigen, dass die MPH-Technik ein sinnvolles Instrument im Sinne des 3R-Konzepts ist und so zu einer Verkürzung der zeitlichen Abläufe in der präklinischen Untersuchung von neuen Targeted Therapien führt
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Reduction and Refinement of in vivo animal experiments using the high resolution and minimal invasive Multipinhoie-Technology Aim of the project is to validate and to explore the Multipinhole (MPH) technology for (1) the analysis of receptor/transporter binding, (2) of the targeted delivery and (3) of the general biodistribution of new therapeutics using a small numbers of laboratory animals. So far, studies of receptor/transporter binding, targeted delivery or biodistribution have demanded a large number of experimental animals to be killed and examined autoradiographically, immunohistochemically or by measurement of radioactivity incorporation into whole organ systems. However, the non-invasive MPH technology allows to visualize and quantify the accumulation of radiodiagnostics and therapeutics in specific tissues with a high spatial and temporal resolution, without a need to sacrifice the animals. The possibility to determine repeatedly the time kinetics of radioactivity accumulation at different times in the same animal represent a potent multiplier as far as the reduction of laboratory animals is concerned. A

further benefit of this approach is the reduction of intersubject variation, as each animal may serve as its own control. Consequently, the performance of MPH studies has the potential to become a valuable alternative to separate large-scale studies with different groups of animals to be sacrificed at different times. Additionally organ interactions and distribution changes can be observed in vivo. In the validation phase (1st phase) all new studyspecific hard and software components are tested. In the first subproject the delivery of radiolabeled cationic liposomes (developed by MediGene) to the activated proliferating endothelium of the blood vessels in tumors or the blood vessels inflammation diseases will be quantified in mice with MPH technology. For the purpose of validation, specific organs are dissected, measured with a scintillation counter and correlated with the MPFI data. In the second subproject dopamine transporter and D2 receptor binding is quantitatively evaluated in the rat striatum by means of mathematically described models. For the purpose of validation, receptor/transporter density and affinity additionally are determined with in vitro storage phosphor autoradiography. The MPH procedure can be repeated several times with the same animal and thus reduce the number of necessary animals up to a factor 8 (with dynamic studies divided in e.g. ten time steps up to a factor 80). In the exploration phase the biodistribution of radio-labeled nano-particles, monoclonal antibodies and nucleic acids are investigated in murine models of different diseases. These biodistribution studies will provide information about the time kinetics of delivery and the identification of the relevant times in the target organs, which will be further analyzed in subsequent investigations. This approach will reduce the number of necessary animal experiments.

<b>Schlagworte</b>	Versuchstier; Detektor; Anreicherung; Gewebe; Tier; Nanopartikel; Antikörper; Naturfaser; In-Vivo; Rezeptor; Medizin; Arzneimittel; Gammastrahlung; Kationen; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315016
<b>Gesamtsumme</b>	209570 EUR
<b>Projektpartner</b>	MediGene AG

<b>DS-Nummer</b>	01012326
<b>Originalthema</b>	<b>Reduktion und Refinement der in vivo Forschung an Labortieren unter Anwendung der hochauflösenden und minimalinvasiven Multipinhole-Technik, Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Reduction and Refinement of in vivo animal experiments using the high resolution and minimal invasive Multipinhole-Technology - Part 2
<b>Institution</b>	MediGene AG
<b>Projektleiter</b>	Dr. Funk, Martin (089/85652945)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2007 - 31.08.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist die Validierung und Etablierung der Multipinhole (MPH)-Technik zur Analyse des Rezeptorbindungsverhaltens, des Targeted Delivery und der allgemeinen Bioverteilung von neuen Therapeutika in Labortieren, bei gleichzeitiger Minimierung der Anzahl der notwendigen Versuchstiere. Mit Hilfe der Multipinhole-Technik kann in optimaler Weise die Anreicherung von zielgerichteten Therapeutika und Diagnostika an erkranktem Gewebe bzw. Organen von Versuchstieren in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung dargestellt werden, ohne dass die Tiere getötet werden müssen. Nach Optimierung der Methode soll die Bioverteilung von kationischen Liposomen, kationischen Nanopartikeln, siRNA's und monoklonalen Antikörpern analysiert werden. Kationische Liposomen, kationische Nanopartikeln, siRNA's und monoklonale Antikörpern decken fast das gesamte Prüfspektrum der neueren Therapieformen ab. Wir wollen zeigen, dass die MPH-Technik ein sinnvolles Instrument im Sinne des 3R-Konzepts ist und zu einer Verkürzung der zeitlichen Abläufe in der präklinischen Untersuchung von neuen Targeted Therapien genutzt werden kann.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Reduction and Refinement of in vivo animal experiments using the high resolution and minimal invasive Multipinhole-Technology Aim of the project is to validate and to explore the Multipinhole (MPH) technology for (1) the analysis of receptor/transporter binding, (2) of the targeted delivery and (3) of the general biodistribution of new therapeutics using a small numbers of laboratory animals. So far, studies of receptor/transporter binding, targeted delivery or biodistribution have demanded a large number of

experimental animals to be killed and examined autoradiographically, immunohistochemically or by measurement of radioactivity incorporation into whole organ systems. However, the non-invasive MPH technology allows to visualize and quantify the accumulation of radiodiagnostics and therapeutics in specific tissues with a high spatial and temporal resolution, without a need to sacrifice the animals. The possibility to determine repeatedly the time kinetics of radioactivity accumulation at different times in the same animal represent a potent multiplier as far as the reduction of laboratory animals is concerned. A further benefit of this approach is the reduction of intersubject variation, as each animal may serve as its own control. Consequently, the performance of MPH studies has the potential to become a valuable alternative to separate large-scale studies with different groups of animals to be sacrificed at different times. Additionally organ interactions and distribution changes can be observed in vivo. In the validation phase (1st phase) all new studyspecific hard and software components are tested. In the first subproject the delivery of radiolabeled cationic liposomes (developed by MediGene) to the activated proliferating endothelium of the blood vessels in tumors or the blood vessels inflammation diseases will be quantified in mice with MPH technology. For the purpose of validation, specific organs are dissected, measured with a scintillation counter and correlated with the MPFI data. In the second subproject dopamine transporter and D2 receptor binding is quantitatively evaluated in the rat striatum by means of mathematically described models. For the purpose of validation, receptor/transporter density and affinity additionally are determined with in vitro storage phosphor autoradiography. The MPH procedure can be repeated several times with the same animal and thus reduce the number of necessary animals up to a factor 8 (with dynamic studies divided in e.g. ten time steps up to a factor 80). In the exploration phase the biodistribution of radio-labeled nano-particles, monoclonal antibodies and nucleic acids are investigated in murine models of different diseases. These biodistribution studies will provide information about the time kinetics of delivery and the identification of the relevant times in the target organs, which will be further analyzed in subsequent investigations. This approach will reduce the number of necessary animal exp

<b>Schlagworte</b>	Versuchstier; Anreicherung; Gewebe; Tier; Nanopartikel; Antikörper; In-Vivo; Rezeptor; Arzneimittel; Verfahrensoptimierung; Lipid; RNA; Therapie; Medizin; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315016A
<b>Gesamtsumme</b>	398039 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Düsseldorf

<b>DS-Nummer</b>	01032852
<b>Originalthema</b>	<b>Neue Genotoxizitätsprüfungen am Phenion®-Vollhautmodell</b>
<b>Institution</b>	Phenion GmbH & Co. KG
<b>Projektleiter</b>	Dr. Reisinger, Kerstin
<b>Laufzeit</b>	01.09.2007 - 31.08.2008
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	In-vitro-Genotoxizitätsprüfungen waren die ersten regulatorisch anerkannten tierversuchsfreien Alternativmethoden und sind seit langem im Einsatz. Sie verfügen allerdings über eine ungenügende Spezifität. So können DNS-schädigende Substanzen sehr gut (zu ca. 89%) als Mutagene identifiziert werden, aber ca. 75% der unbedenklichen Stoffe werden fälschlicherweise auch als Mutagene ausgelesen. Den erhaltenen In-vitro-Ergebnissen kann somit nicht vollends vertraut werden und zusätzliche In-vivo-Versuche müssen durchgeführt werden, um Befunde zu untermauern oder zu widerlegen. Entsprechende Tierversuche untersagt der Gesetzgeber ab 2009 für die Abschätzung des genotoxischen Potentials von kosmetischen Inhaltsstoffen. Zudem wird durch die Änderung des Chemikalienrechtes eine Neubewertung von ca. 30.000 Altstoffen nötig. Viele dieser vor 1981 vermarkteten Substanzen müssen somit auch auf ihr genotoxisches Potential geprüft werden. Um Tierversuche zu vermeiden, erfordern beide Umstände dringend die Entwicklung neuer In-vitro-Methoden zur Genotoxizitätsprüfung mit verbesserter Vorhersagekraft. Die geringe Vorhersagekraft der Tests scheint zum einen dadurch verursacht zu sein, dass die entsprechenden Daten weniger an humanen Zellen erhoben werden. Vielmehr basieren entsprechende Testsysteme auf Bakterien-, Hamster-, Maus- oder Rattenzellkulturen. Zudem werden die verwendeten Zellen in einfachen Testsystemen kultiviert, so genannten Monolayer-Kulturen, die die Ausbildung charakteristischer

Zelleigenschaften nicht ausreichend erlauben. Im Projekt sollen mit einem seit Januar 2006 kommerziell erhältlichen Vollhautmodell zwei Genotoxizitätsprüfungen entwickelt werden. Das Phenion®-Vollhautmodell erlaubt die wiederholte topische Applikation von Testsubstanzen, spiegelt die Barrierefunktion der nativen Haut wieder, die der Monolayer Kultur fehlt, und verfügt über den humanen hautspezifischen Fremdstoffmetabolismus. Mit diesem in-vivo-nahen Testsystem soll zum einen ein Mikrokern-Test entwickelt werden, für dessen In-vitro-Variante mit Zelllinien bereits ein Entwurf für eine OECD-Richtlinie erarbeitet wurde. Er erlaubt die Detektion permanenter Schädigungen wie Chromosomendoppelstrangbrüchen oder Fehlverteilungen von Chromosomen während der Zellteilung. Zum anderen soll ein Protokoll für den Comet-Assay erarbeitet werden, einem sensitiven Indikator-Assay mit weit verbreiteter Anwendung, der eine ganze Reihe an DNS-Schädigungen detektiert, die transienten Charakter haben können. Empfehlungen zu methodischen Standards sind bereits von internationalen Expertengruppen veröffentlicht worden. Da beide Test unterschiedliche Arten an DNS-Schädigungen detektieren und gleichzeitig die Erhebung von Daten mit größerer biologischer Relevanz erlauben, könnten die neuen Verfahren die bestehenden In-vitro-Testbatterien sinnvoll ergänzen und bei erfolgreichem Projektverlauf zur Verminderung und idealerweise sogar zum völligen Verzicht auf Tierversuche führen.

**Schlagworte**

Vermeidung von Tierversuchen; DNA; In-Vivo; Tierversuch; Gesetzgeber; Genotoxizität; Chemikalienrecht; Altstoff; Zelle; Bakterien; Hamster; Maus; Ausbildung; Testsubstanz; Haut; OECD; Richtlinie; Chromosomen; Zellteilung;

**Finanzierung**

Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**DS-Nummer**

01011684

**Originalthema**

**Quantitative molekulare Bildgebung mit spezifischen Ultraschallkontrastmitteln: Reduktion der Versuchstierzahlen durch individuelle Verlaufsbeobachtung pathologischer und therapeutischer Prozesse**

**Institution**

Deutsches Krebsforschungszentrum

**Projektleiter**

PD.Dr. Kiessling, Fabian (06221/422533)

**Laufzeit**

01.07.2007 - 30.06.2009

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Synthese spezifischer Ultraschallmikropartikel (MPs) und Entwicklung /Etablierung eines Verfahrens zu deren quantitativem Nachweis in vivo. Das Verfahren soll es erlauben im Verlauf die Expression molekularer Zielstrukturen zu untersuchen und in der präklinischen Forschung Tierzahlen einzusparen. a) Synthese der targetspezifischen MPs: 1. MP-Herstellung, 2. Bindung von Streptavidin an MPs, 3. Bindung von biotinylierten Antikörpern b) Etablierung der SPAQ (sensitive particle acoustic quantification) Technologie c) Erprobung der MPs und SPAQ Technologie in vivo 1. Bestimmung des Zeitpunktes eines stabilen Blutpools 2. Ermittlung der optimalen MP-Zahl für die in vivo Bildgebung 3. Erprobung der konsekutiven Applikation 4. Untersuchung der in vivo Toxizität d) Validierung der SPAQ-Technologie 1. Verwendung der spezifischen MPs für das Monitoring einer antiangiogenen Tumortherapie in Nacktmäusen 2. Untersuchung der molekularen Markerexpression im Autoimmunenzephalitismodell der Ratte Es ist geplant Kontakt mit industriellen Partnern aufzunehmen, welche die entwickelte Technologie kommerziell der breiten biomedizinischen Forschung zu Verfügung stellen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Quantitative molecular imaging with specific ultrasound contrast-agents: reduction of test animal numbers by individual analysis of pathologic and therapeutic processes Molecular imaging is a promising technology to detect physiologic and pathologic metabolism processes on molecular basis. Molecular diagnostics is an in vivo technique that can be applied several times on the same test animal. In experimental therapy studies the repeated performance of the measurements results in a significant reduction of test animals. The requirements on this method are a high sensitivity and specificity for the molecular target a high spatial resolution and the possibility to quantify the signals. Sonography fulfills these requirements if adequate contrast agents are available. Therefore, the aim of this project proposal is the synthesis of specific ultrasound contrast-agents which consist of gas-filled polymer-stabilized microbubbles. Linking streptavidin on the surface of the polymer establishes the possibility to bind biotinylated marker on the microbubbles. With the resulting modular construction system specific ultrasound contrast media with varying number of biotinylated docking agents could be established. Nevertheless, molecular imaging should additionally quantify the molecular marker. The enhancements and establishment of the SPAQ (sensitive particle acoustic quantification) procedure for the reproducible and quantitative detection of

these contrast agents is a further aim of our study. Coordinator: PD Dr. med. Fabian Kießling Molecular Imaging Dept. Medical Physics in Radiology German Cancer Research Center Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg phone: +49 6221 422533 e-mail: f.kiessling@dkfz.de

<b>Schlagworte</b>	Synthese; In-Vivo; Partikel; Bioakustik; Tumor; Ultraschallanwendung; Quantitative Analyse; Versuchstier; Antikörper; Toxizität; Monitoring; Tracer; Medizin; Maus; Ratte; Biomedizin; Therapie; Kontrastmittel; Tierversuch; Minderungspotenzial; Pathologie; Partikelgröße; Protein; Krebskrankheit; Immunsystem; Messverfahren; Messgenauigkeit; Auflösungsvermögen; Ultraschall; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	315017
<b>Gesamtsumme</b>	394862 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01012328
<b>Originalthema</b>	<b>Zell- und Gewebe-basierte Co-Kultivierungssysteme zur Prognose sensibilisierender Eigenschaften von Chemikalien</b>
<b>Institution</b>	Phenion GmbH & Co. KG
<b>Projektleiter</b>	Dr. Eschrich, Dietmar (0211/7974868)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2007 - 30.06.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Für die Prüfung haut-sensibilisierender (kontaktallergener) Eigenschaften von Substanzen sind zurzeit aus regulatorischer Sicht ausschließlich In-vivo-Prüfungen (Tierversuche) anerkannt und zugelassen. Ziel des Verbundvorhabens ist die Entwicklung einer Tierversuchersatzmethode zur Vorhersage sensibilisierender Eigenschaften, die die physiologischen Bedingungen der Haut rekonstruiert. Dies wird erzielt mit Hilfe eines Kokultivierungssystems aus immunkompetenten Zellen und metabolisch kompetenten Hautzellen. Zunächst werden geeignete Kokultivierungsverfahren etabliert, wobei primäre Zellen als auch Zelllinien getestet werden. Anschließend werden die Vorhersagekraft der Verfahren an bekannten sensibilisierenden und nicht-sensibilisierenden Substanzen sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nach Übertragung der Verfahren auf ein anderes Labor untersucht. Im Erfolgsfall ist die neu entwickelte Tierversuchersatzmethode reif für den Eingang in eine offizielle Prävalidierungsstudie. Diese schließt unmittelbar an das Projekt an und wird noch im Projekt vorbereitet.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Due to regulatory acceptance only in vivo assays are applicable for skin sensitisation hazard identification of chemicals. Therefore the aim of the submitted project is to develop a new in vitro assay which could enter the next step to a validated and accepted alternative method: the prevalidation. Previous research results demonstrate that dendritic cells of the skin are essential during sensitization representing the link to immune system. They ingest antigens and mature to immune stimulatory cells which present antigens to naive T-cells. The knowledge about these molecular principles offers the opportunity to use dendritic cells or dendritic-like cells as a promising tool for predicting skin sensitisation. By analysing maturation markers of dendritic cells after substance application a new in vitro assay is possible. By developing such sensitisation models elementary characteristics of the skin have to be considered e.g. skin metabolism and paracrine cell interactions between the main skin cells. These elements should be integrated into an in vitro assay for mirroring the real situation in the skin. Therefore the main subject of this project is the development of co-culture systems of dendritic cells with keratinocytes or skin tissue models which consider these features. Integration of an organotypic metabolism and interactions of skin cells (keratinocytes, fibroblasts, dendritic cells) are fundamental and will be integrated by the chosen approach.
<b>Schlagworte</b>	Haut; In-Vivo; Tierversuch; Zelle; Stoffwechsel; Sensibilisierender Stoff; Gewebe; Chemikalien; Allergen; Hautreizung; Verfahrenstechnik; Evaluation; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

---

<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315018B
<b>Gesamtsumme</b>	744184 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Frankfurt am Main, Fachbereich Medizin

---

<b>DS-Nummer</b>	01034427
<b>Originalthema</b>	<b>Forum for researchers and regulators to meet manufacturers of toxicology test methods (ForInViTox)</b>
<b>Institution</b>	Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen
<b>Projektleiter</b>	Dr. Buta, Christine (069/25561226)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2007 - 30.06.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Bei dem Projekt werden laufende und bereits beendete EU-Projekte zu Ersatzmethoden für Tierversuche daraufhin untersucht, ob sie zu einem verbreiteten Einsatz der neu entwickelten Methoden geführt haben, bzw. warum dies möglicherweise nicht der Fall war. Parallel dazu werden potentielle Anwender sowie kommerzielle Anbieter solcher Testsysteme befragt, welche Hindernisse einem breiten Einsatz solcher Methoden im Wege stehen. Zusammen mit einer Expertengruppe wurden die Ergebnisse der Erhebungen analysiert, um aus diesen Erkenntnissen ein White Book für die EU zu konzipieren. Gleichzeitig wurden damit die Strukturen für einen Marktplatz entwickelt, bei dem die verschiedenen angesprochenen Gruppen zusammentreffen sollen, um ihre Bedürfnisse, Nachfragen und Angebote aufeinander abstimmen zu können. Hauptauftragnehmer: Expertradet ECB Miljokompetens AB; Sollentuna; SE.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Research on in vitro replacement tests has been undertaken by researchers and industry in the past years with the support of the European Commission, which has resulted in an important number of scientifically sound methods and new strategies. However, the transfer of these inventions to potential users has been much slower than expected, mainly due to difficulties encountered in the transferability, official approval as well as production of test kits under conditions that meet good laboratory practice (GLP) requirements. In order to ensure that results from EC funded projects reach the desired impact, the present gap between inventions and potential users needs to be bridged. The purpose of this project is to establish a forum where representatives of manufacturers, research projects and regulatory agencies continuously get a chance to discuss how to speed up the process of making in vitro methods available for end-users. Prime Contractor: Expertradet ECB Miljokompetens AB; Sollentuna; SE.
<b>Schlagworte</b>	Europäische Union; Vermeidung von Tierversuchen; Angebot und Nachfrage; Forschung; Industrie; Schall; Zulassung; Brunnen; Erlass [Recht]; Projektförderung; Wirkung; Bedarf; Ordnungsbehörde; Geschwindigkeit; Toxikologie; Europäische Gemeinschaft;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	37779
<b>Gesamtsumme</b>	288850 EUR
<b>Projektpartner</b>	Expertradet ECB Miljokompetens AB University Miguel Hernandez, Institute of Bioengineering, Unit Toxicology, RED Espanola de Metodos Alternativos Steering Committee, IVTIP - In Vitro Testing Industrial Platform Foreningen Silverdal Science Park

---

<b>DS-Nummer</b>	01012327
<b>Originalthema</b>	<b>Zell- und Gewebe-basierte Co-Kultivierungssysteme zur Prognose sensibilisierender Eigenschaften von Chemikalien</b>
<b>Institution</b>	Universität Frankfurt am Main, Fachbereich Medizin
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Bernd, August (069/63015585)

<b>Laufzeit</b>	01.07.2007 - 30.06.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	1.Vorhabenziel: Für die Prüfung hautsensibilisierender (kontaktallergener) Eigenschaften von Substanzen sind zurzeit aus regulatorischer Sicht ausschließlich in vivo Prüfungen (Tierversuche) anerkannt und zugelassen. Ziel des Verbundvorhabens ist die Entwicklung einer Tierversuchersatzmethode zur Vorhersage sensibilisierender Eigenschaften, die die physiologischen Bedingungen der Haut rekonstruiert. Dies wird erzielt mit Hilfe eines Kokultivierungssystems aus immunkompetenten Zellen und metabolisch kompetenten Hautzellen. 2. Arbeitsplanung: Zunächst werden geeignete Kokultivierungsverfahren etabliert, wobei primäre Zellen als auch Zelllinien getestet werden. Anschließend werden die Vorhersagekraft der Verfahren an bekannten sensibilisierenden und nicht-sensibilisierenden Substanzen sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nach Übertragung der Verfahren auf ein anderes Labor untersucht. 3. Ergebnisverwertung: Im Erfolgsfall ist die neu entwickelte Tierversuchersatzmethode reif für den Eingang in eine offizielle Prävalidierungsstudie. Diese schließt unmittelbar an das Projekt an und wird noch im Projekt vorbereitet.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Due to regulatory acceptance only in vivo assays are applicable for skin sensitisation hazard identification of chemicals. Therefore the aim of the submitted project is to develop a new in vitro assay which could enter the next step to a validated and accepted alternative method: the prevalidation. Previous research results demonstrate that dendritic cells of the skin are essential during sensitization representing the link to immune system. They ingest antigens and mature to immune stimulatory cells which present antigens to naive T-cells. The knowledge about these molecular principles offers the opportunity to use dendritic cells or dendritic-like cells as a promising tool for predicting skin sensitisation. By analysing maturation markers of dendritic cells after substance application a new in vitro assay is possible. By developing such sensitisation models elementary characteristics of the skin have to be considered e.g. skin metabolism and paracrine cell interactions between the main skin cells. These elements should be integrated into an in vitro assay for mirroring the real situation in the skin. Therefore the main subject of this project is the development of co-culture systems of dendritic cells with keratinocytes or skin tissue models which consider these features. Integration of an organotypic metabolism and interactions of skin cells (keratinocytes, fibroblasts, dendritic cells) are fundamental and will be integrated by the chosen approach.
<b>Schlagworte</b>	Haut; Zelle; Stoffwechsel; Planung; Sensibilisierender Stoff; Gewebe; Chemikalien; Allergen; In-Vivo; Tierversuch; Evaluation; Züchtung; Biochemische Methode; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0315018A
<b>Gesamtsumme</b>	148100 EUR
<b>Projektpartner</b>	Phenion GmbH & Co. KG

---

<b>DS-Nummer</b>	01011685
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines in vitro- Testsystems zur Bestimmung des Abbauverhaltens von Knochenersatzmaterialien</b>
<b>Institution</b>	Universität Bayreuth, Friedrich-Baur-Forschungsinstitut für Biomaterialien
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Ziegler, Günter (0921/555581)
<b>Laufzeit</b>	01.06.2007 - 30.11.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	1. Vorhabenziel: Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung eines in vitro-Testsystems zur Bestimmung der Abbaueigenschaften von Knochenersatzmaterialien (KEM), um Rückschlüsse auf das in vivo-Verhalten der KEM ziehen zu können. Dadurch könnte die Anzahl der Tierversuche und der Belastungsgrad der Tiere bei der Untersuchung des Abbauverhaltens deutlich reduziert werden. 2. Arbeitsplanung: Das Projekt ist für 2,5 Jahre geplant. Anhand von 3 porösen CaP-Keramiken (HA, TCP und einer Mischung aus HA/TCP) soll das Abbauverhalten in vitro und in vivo ermittelt werden. Dies beinhaltet die Teilaufgaben Etablierung einer 3D-Osteoklastenkultur sowie Untersuchung der Degradation und Resorption (= Abbauverhalten) in vitro. Parallel sollen Degradation und Resorption in vivo (Göttinger Minischwein) an der MKG-Chirurgie in



Regensburg durch ektope und heterotope Implantation untersucht werden. Anschließend sollen die Ergebnisse korreliert und das in vitro-Testsystem ausgearbeitet werden. 3. Ergebnisverwertung: Neben der Präsentation der erzielten Ergebnisse auf Fachtagungen/Zeitschriften soll nach einer Validierungsphase unter Einbeziehung der verschiedenen KEM-Hersteller das in vitro-Testsystem am Markt etabliert und u.a. als Dienstleistung angeboten werden.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Within the efforts of regenerative medicine towards a 'restitutio ad integrum', bone substitute materials that are implanted for the replacement of larger bone defects should be completely degraded within an adequate period of time. Biocompatible, synthetic calcium phosphate ceramics (CaP) are increasingly being used for this purpose. However, in clinical application, it is at present impossible to choose the material best suited for the individual patient following the suppliers information about the degradability of their bone substitute material. Since there are no regulations on standard methods for the determination of degradability up to date, a multitude of long-lasting (1-2 years) studies with varying animals and varying implantation sites, as well as diverse clinical studies on patients are being conducted. Degradation of these materials is based on two different mechanisms, the dissolution (physicochemical) and the resorption (cellular degradation by osteoclasts). In the analysis of the degradation behaviour, the use of in vitro degradation studies and cell biological investigations using osteoclasts are still an exception. For this reason, an in vitro test system for the determination of the degradation behaviour of bone substitute materials based on CaP is to be developed within this project, by correlating in vitro investigations with in vivo studies. For the evaluation of dissolution and resorption in vitro, dissolution during storage in physiological media and resorption by osteoclasts will be examined with 3-dimensional porous scaffolds at the Friedrich-Baur-Research Institute for Biomaterials (FBI). The combination of the results from dissolution and resorption studies gives the in vitro degradation rate of the bone substitute material. In parallel, the same samples will be used in animal studies with 'Göttinger Minipigs by the Department of Oral and Maxillofacial Surgery (OMF-Surgery, Regensburg). The dissolution in vivo will be estimated from ectopic implants, while sample bodies implanted into cranial defects will serve to determine the resorption in vivo. By using the data from the comparison of the results in vitro and in vivo, it will be possible to assess the behaviour of a bone substitute material in vivo from in vitro studies. Based on this link, in cooperation of the two partners FBI and OMF-Surgery, it is planned to develop an in vitro test system, which will be based on physico-chemical degradation and osteoclast activity in vitro. This could significantly reduce animal testing and strongly decrease the degree of strain on the animals in the remaining tests.

**Schlagworte**

Tierversuch; Abbau; Calciumphosphat; In-Vitro; Resorption; Knochen; Ersatzstoff; Keramik; Schwein; Abbaubarkeit; Prüfverfahren; Werkstoffkunde; Vergleichsuntersuchung; In-Vivo; Validierung; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH10 - Chemikalien/Schadstoffe in der Umwelt: Herkunft, Verhalten, Ausbreitung, Vorkommen in Medien und Organismen, Abbau und Umwandlung

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

315019

**Gesamtsumme**

243293 EUR

**DS-Nummer**

01012261

**Originalthema**

**Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität, Teilprojekt 2**

**Institution**

ProteoSys AG

**Projektleiter**

Prof.Dr.rer.nat. Schrattenholz, Andre (06131/5019215)

**Laufzeit**

01.05.2007 - 30.04.2009

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel des geplanten Projektes ist die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen

Entwicklung in vitro erfassen.: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen,(3) humane Teratocarcinoma Zellen, (4) Neurosensorchips. Zur Beurteilung der neuralen Entwicklung sollen eine Reihe von molekularen und funktionellen Endpunkten etabliert werden. Das neue in vitro Testsystem soll zukünftig dazu benutzt werden, negative Stoffe sicher zu erkennen bzw. Substanzen mit Entwicklungsneurotoxizität 'auszufiltern', die dann nicht mehr oder nicht im vollen Umfang im in vivo Test untersucht werden müssen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the tests. Moreover, the study design is complex and clear recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are lacking. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound. This situation will considerably increase the number of laboratory animals. Validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are not available. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity need to be available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using the existing guidelines. The final goal of this research proposal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. Different complementary cell models which represent selected developmental stages of the developing brain in vivo will be investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are: (1) Dr. K. Hayess; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schrattenholz, Dr. M. Klemm; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Dr. E. Fritsche, Dr. T. Rockel; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. J. Gimsa, Dr. W. Baumann; Institut für Biowissenschaften; Universität Rostock) To assess neural development molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation, apoptosis and analysis of electrophysiological data will be established. To guarantee an applied and user friendly development of the test systems, a representative from the chemical industry Dr. W. Kaufmann, BASF, Ludwigshafen, Germany, will serve as an external consultant of the joint project.

**Schlagworte**

Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Neurotoxizität; Toxizität; Biologische Wirkung; Zelle; Modell; Embryo; Mensch; Chemikalienprüfung; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Toxikologische Bewertung; Prüfverfahren; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0313925B

**Gesamtsumme**

250069 EUR

**Projektpartner**

Bundesinstitut für Risikobewertung  
Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH  
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover <Hannover>  
Universität Rostock

**DS-Nummer**

01012248

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Konditionierung und Einsatz hepatischer in vitro Systeme zur Identifizierung von Leberkarzinogenen mittels Toxicogenomicsmethoden - Teilprojekt 1**

**Institution**

Bundesinstitut für Risikobewertung

**Projektleiter**

Dr.rer.nat. Oberemm, Axel (01888/4123238)

<b>Laufzeit</b>	01.05.2007 - 30.04.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Toxicogenomics wird aktuell vor allem in vivo eingesetzt, um aus Kurzzeitstudien ein Maximum an Informationen für eine Risikobewertung von Stoffen zu erhalten. Bei Vorliegen von Daten zum toxischen Wirkungsmechanismus kann auf belastende 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien und 90 Tage- Studien an Labornagern verzichtet werden. Das Projekt soll in zwei Phasen gegliedert werden: Im ersten Abschnitt soll durch den Einsatz von karzinogenen Testsubstanzen ein geeignetes, hepatisches in vitro System entwickelt werden. Dabei werden ausgewählte Zielgene mittels RT-PCR quantifiziert. Eine zweite Phase beinhaltet die Überprüfung der Prädiktivität des Testsystems anhand ausgewählter Modellsubstanzen (gentoxische + nicht-gentoxische Karzinogene). Eine umfassende Analyse der Genexpression erfolgt anhand von DNA-Microarrays. Der Einsatz von Toxicogenomics in hepatischen in vitro Systemen zur Erfassung karzinogener Stoffeigenschaften würde analoge Möglichkeiten bieten, wie sie derzeit in Form von in vitro Tests auf Mutagenität/ Genotoxizität für genotoxische Kanzerogene existieren. Dadurch könnten Langzeitstudien an Labornagern reduziert werden, für die es gegenwärtig noch keine Alternative gibt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Use of hepatic in vitro systems for detection of liver carcinogens by application of toxicogenomics Project outline (aims, working plan, prospects of success) At present, toxicogenomics is mostly used in vivo in order to retrieve comprehensive information from short-term studies. If mechanistic data are available for risk assessment, long-term animal studies for prediction of carcinogenic effects of substances may not be required. Available information from toxicogenomic in vivo studies can be used to validate potential in vitro systems, which may be used to further reduce animal testing. The project follows a tiered-step approach: in a first stage, it is planned to develop a suitable rat hepatic in vitro test System by modulation of cell culture conditions and the use of model carcinogens. RT-PCR will be used to detect target genes, which were selected on the basis of existing in vivo data. In a second stage, the specificity and predictivity of the developed in vitro System will be assessed using rat DNA-chips and testing a range of carcinogenic and noncarcinogenic substances. In perspective, this testing approach could aid to differentiate between genotoxic and nongenotoxic substances, filling the gap of existing in vitro approaches, which are designed to detect mutagenic effects. This is a prerequisite to replace controversial long-term animal testing for detection of carcinogenic substance properties. Contact person Dr. Axel Oberemm Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Department 'Safety of Substances and Preparations' Thielallee 88-92 14195 Berlin Tel.: 030/8412-3238 eMail: axel.oberemm@bfr.bund.de
<b>Schlagworte</b>	Toxikogenomik; In-Vivo; Risikoanalyse; Kanzerogenität; Testsubstanzen; In-Vitro; Genexpression; Mutagenität; Genotoxizität; Leber; Versuchstier; Nagetier; Gen; Genetik; Toxizität; Krebskrankheit; DNA; Langzeitversuch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT71 - Biologische Grundlagen der Gentechnologie (Genetik natürlicher Gentransfer, Zellbiologie, Mikrobiologie, Genoökologie, Mikroökologie)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313854A
<b>Gesamtsumme</b>	216096 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01012263
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität, Teilprojekt 4</b>
<b>Institution</b>	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Physiologisches Institut
<b>Projektleiter</b>	Prof. Bicker, Gerd (0511/8567765)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2007 - 30.04.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel des geplanten Projektes ist die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen

Entwicklung in vitro erfassen.: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen,(3) humane Teratocarcinoma Zellen, (4) Neurosensorchips. Zur Beurteilung der neuralen Entwicklung sollen eine Reihe von molekularen und funktionellen Endpunkten etabliert werden. Das neue in vitro Testsystem soll zukünftig dazu benutzt werden, negative Stoffe sicher zu erkennen bzw. Substanzen mit Entwicklungsneurotoxizität 'auszufiltern', die dann nicht mehr oder nicht im vollen Umfang im in vivo Test untersucht werden müssen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the tests. Moreover, the study design is complex and clear recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are lacking. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound. This situation will considerably increase the number of laboratory animals. Validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are not available. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity need to be available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using the existing guidelines. The final goal of this research proposal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. Different complementary cell models which represent selected developmental stages of the developing brain in vivo will be investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are: (1) Dr. K. Hayess; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schrattenholz, Dr. M. Klemm; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Dr. E. Fritsche, Dr. T. Rockel; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. J. Gimsa, Dr. W. Baumann; Institut für Biowissenschaften; Universität Rostock) To assess neural development molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation, apoptosis and analysis of electrophysiological data will be established. To guarantee an applied and user friendly development of the test systems, a representative from the chemical industry Dr. W. Kaufmann, BASF, Ludwigshafen, Germany, will serve as an external consultant of the joint project.

**Schlagworte**

Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Neurotoxizität; Toxizität; Biologische Wirkung; Zelle; Modell; Embryo; Mensch; Chemikalienprüfung; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Embryonalentwicklung; Toxikologische Bewertung; Teratogenität; Schadstoffwirkung; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0313925D

**Gesamtsumme**

193010 EUR

**Projektpartner**

Bundesinstitut für Risikobewertung  
ProteoSys AG  
Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH  
Universität Rostock

**DS-Nummer**

01012264

**Originalthema**

**Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität unter Verwendung von Neurosensorchips, Teilprojekt 5**

**Institution**

Universität Rostock, Institut für Biowissenschaften

**Projektleiter**

Prof.Dr. Gimsa, Jan (0381/4986020)

<b>Laufzeit</b>	01.05.2007 - 30.04.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel des geplanten Projektes ist die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung in vitro erfassen.: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen, (3) humane Teratocarcinoma Zellen, (4) Neurosensorchips. Das neue in vitro Testsystem soll zukünftig dazu benutzt werden, negative Stoffe sicher zu erkennen bzw. Substanzen mit Entwicklungsneurotoxizität 'auszufiltern', die dann nicht mehr oder nicht im vollen Umfang im in vivo Test untersucht werden müssen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the tests. Moreover, the study design is complex and clear recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are lacking. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound. This situation will considerably increase the number of laboratory animals. Validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are not available. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity need to be available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using the existing guidelines. The final goal of this research proposal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. Different complementary cell models which represent selected developmental stages of the developing brain in vivo will be investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are: (1) Dr. K. Hayess; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schrattenholz, Dr. M. Klemm; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Dr. E. Fritsche, Dr. T. Rockel; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. J. Gimsa, Dr. W. Baumann; Institut für Biowissenschaften; Universität Rostock) To assess neural development molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation, apoptosis and analysis of electrophysiological data will be established. To guarantee an applied and user friendly development of the test systems, a representative from the chemical industry Dr. W. Kaufmann, BASF, Ludwigshafen, Germany, will serve as an external consultant of the joint project.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Neurotoxizität; Toxizität; Biologische Wirkung; Zelle; Modell; Embryo; Mensch; Chemikalienprüfung; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Toxikologische Bewertung; Prüfverfahren; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313925E
<b>Gesamtsumme</b>	277252 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung ProteoSys AG Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover <Hannover>

<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität, Teilprojekt 3</b>
<b>Institution</b>	Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH
<b>Projektleiter</b>	Dr. Fritsche, Ellen (0211/3389203)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2007 - 30.04.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Methoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel des geplanten Projektes ist die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung in vitro erfassen.: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen, (3) humane Teratocarcinoma Zellen, (4) Neurosensorchips. Zur Beurteilung der neuralen Entwicklung sollen eine Reihe von molekularen und funktionellen Endpunkten etabliert werden. Das neue in vitro Testsystem soll zukünftig dazu benutzt werden, negative Stoffe sicher zu erkennen bzw. Substanzen mit Entwicklungsneurotoxizität 'auszufiltern', die dann nicht mehr oder nicht im vollen Umfang im in vivo Test untersucht werden müssen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the tests. Moreover, the study design is complex and clear recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are lacking. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound. This situation will considerably increase the number of laboratory animals. Validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are not available. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity need to be available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using the existing guidelines. The final goal of this research proposal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. Different complementary cell models which represent selected developmental stages of the developing brain in vivo will be investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are: (1) Dr. K. Hayess; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schrattenholz, Dr. M. Klemm; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Dr. E. Fritsche, Dr. T. Rockel; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. J. Gimsa, Dr. W. Baumann; Institut für Biowissenschaften; Universität Rostock) To assess neural development molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation, apoptosis and analysis of electrophysiological data will be established. To guarantee an applied and user friendly development of the test systems, a representative from the chemical industry Dr. W. Kaufmann, BASF, Ludwigshafen, Germany, will serve as an external consultant of the joint project.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Neurotoxizität; Toxizität; Biologische Wirkung; Zelle; Modell; Embryo; Mensch; Chemikalienprüfung; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Toxikologische Bewertung; Prüfverfahren; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313925C
<b>Gesamtsumme</b>	198520 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung

ProteoSys AG  
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover <Hannover>  
 Universität Rostock

<b>DS-Nummer</b>	01012260
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung prädiktiver in vitro Tests zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität, Teilprojekt 1</b>
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
<b>Projektleiter</b>	Dr. Seiler, Andrea (030/84122278)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2007 - 30.04.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Tierversuche zur Bestimmung des entwicklungsneurotoxischen Potentials von Chemikalien und Wirkstoffen sind stark belastend für die Tiere, sehr kostenintensiv und zeitaufwändig und müssen häufig an einer sehr großen Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Validierte tierversuchsfreie Ersatzmethoden stehen nicht zur Verfügung. Ziel des geplanten Projektes ist die Entwicklung von aussagekräftigen in vitro Tests und einer neuen Teststrategie zur sicherheitstoxikologischen Prüfung auf Entwicklungsneurotoxizität. Dabei sollen verschiedene zellbasierte Modelle eingesetzt werden, die komplementär Teilaspekte der neuronalen Entwicklung in vitro erfassen.: (1) embryonale Stammzellen, (2) humane fetale neurale Progenitorzellen, (3) humane Teratocarcinoma Zellen, (4) Neurosensorchips. Zur Beurteilung der neuronalen Entwicklung sollen eine Reihe von molekularen und funktionellen Endpunkten etabliert werden. Das neue in vitro Testsystem soll zukünftig dazu benutzt werden, negative Stoffe sicher zu erkennen bzw. Substanzen mit Entwicklungsneurotoxizität 'auszufiltern', die dann nicht mehr oder nicht im vollen Umfang im in vivo Test untersucht werden müssen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Development of Predictive In Vitro Test for Developmental Neurotoxicity testing Given the significant potential of chemicals and drugs to interfere with development of the nervous system, regulatory test guidelines have been adopted for the prediction and assessment of developmental neurotoxicity (U.S.EPA OPPTS 870.6300 and OECD TG 426). However, current in vivo test methods are laborious, costly and necessitate use of high numbers of laboratory animals. Around 1000 pups have to be handled in an in vivo DNT study and at least 140-mated dams are used to produce enough pups from different litters available to the tests. Moreover, the study design is complex and clear recommendations for optimal methodological approaches in DNT studies are lacking. In addition, under the REACH program of the European Commission it is planned to evaluate approximately 30,000 existing chemicals for their toxicological properties. Prediction of developmental neurotoxic effects is a key feature in the toxicological profile of a compound. This situation will considerably increase the number of laboratory animals. Validated alternative methods for developmental neurotoxicity testing are not available. Thus, standardized, predictive screens for the evaluation of developmental neurotoxicity need to be available with the ultimate goal of increased efficiency in terms of reduced animal use and higher throughput compared to whole-animal testing using the existing guidelines. The final goal of this research proposal is to develop standardized predictive cell-based in vitro assays for developmental neurotoxicity testing. Different complementary cell models which represent selected developmental stages of the developing brain in vivo will be investigated to predict developmental neurotoxicity in vivo from in vitro data. These cell models are: (1) Dr. K. Hayess; BfR, Berlin und Prof. Dr. A. Schrattenholz, Dr. M. Klemm; ProteoSys AG, Mainz), (2) human neural progenitor cells (Dr. E. Fritsche, Dr. T. Rockel; Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH, Düsseldorf), (3) human teratocarcinoma cells (Prof. Dr. G. Bicker; Physiologisches Institut, Abt. Zellbiologie; Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover) and (4) neuro-sensorchips. (Prof. Dr. J. Gimsa, Dr. W. Baumann; Institut für Biowissenschaften; Universität Rostock) To assess neural development molecular and mechanistic endpoints like differentiation, migration, proliferation, apoptosis and analysis of electrophysiological data will be established. To guarantee an applied and user friendly development of the test systems, a representative from the chemical industry Dr. W. Kaufmann, BASF, Ludwigshafen, Germany, will serve as an external consultant of the joint project.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Chemikalien; Wirkstoff; In-Vitro; Neurotoxizität; Toxizität; Biologische Wirkung; Zelle; Modell; Embryo; Mensch; Chemikalienprüfung; Embryonalentwicklung; Teratogenität; Stoffbewertung; Schadstoffwirkung; Toxikologische Bewertung; Prüfverfahren;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe

(Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung** Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>  
**Förderkennzeichen** 0313925A  
**Gesamtsumme** 308790 EUR

---

**DS-Nummer** 01016153  
**Originalthema** **OSIRIS - Optimized Strategies for Risk assessment of chemicals based on Intelligent testing**  
**Institution** Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department ökologische Chemie <Leipzig>  
**Projektleiter** Prof. Schüürmann, Gerrit (0341/2351262) - gerrit.schuermann@ufz.de  
**Laufzeit** 01.04.2007 - 30.09.2011  
**Kurzbeschreibung  
Deutsch** The proposed regulation concerning the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals (REACH) requires demonstration of the safe manufacture of chemicals and their safe use throughout the supply chain. There is therefore a strong need to strengthen and advance human and environmental risk assessment knowledge and practices with regard to chemicals, in accord with the precautionary principle. The goal of the project OSIRIS is to develop integrated testing strategies (ITS) fit for REACH that enable to significantly increase the use of non-testing information for regulatory decision making, and thus minimise the need for animal testing. To this end, operational procedures will be developed, tested and disseminated that guide a transparent and scientifically sound evaluation of chemical substances in a risk-driven, context-specific and substance-tailored (RCS) manner. The envisaged decision theory framework includes alternative methods such as chemical and biological read-across, in vitro results, in vivo information on analogues, qualitative and quantitative structure-activity relationships, thresholds of toxicological concern and exposure-based waiving, and takes into account cost-benefit analyses as well as societal risk perception. It is based on the new REACH paradigm to move away from extensive standard testing to a more intelligent, substance-tailored approach. The work will be organised in five interlinked research pillars (chemical domain, biological domain, exposure, integration strategies and tools, case studies), with a particular focus on more complex, long-term and high-cost endpoints. Case studies will demonstrate the feasibility and effectiveness of the new ITS methodologies, and provide guidance in concrete form. To ensure optimal uptake of the results obtained in this project, end-users in industry and regulatory authorities will be closely involved in monitoring and in providing specific technical contributions to this project.  
**Schlagworte** Unfallverhütungsvorschrift; Sicherheitsvorschrift; Betriebsvorschrift; Regulierung; Bewertung; Genehmigung; Chemikalien; Lieferkette; Bedarf; Umwelt; [Risiken, Sicherheit]; Risiko; Sicherheitsmaßnahme; Vorsorgeprinzip; Vermehrung; Tierversuch; Entscheidungstheorie; Gebäude; Exposition; Kostenrechnung; Brunnen; Risikowahrnehmung; Arbeit; Forschung; Biologische Sicherheit; Werkzeug; Kosten; Wirkungsgrad; Zement; Industrie; Behörde; Monitoring; Vermeidung von Tierversuchen;  
**Finanzierung** Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel  
**Förderkennzeichen** 37017, FP6-2005-Global-4  
**Gesamtsumme** 14884640 EUR  
**Projektpartner** Universitaet Bern  
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu  
University John Moores Liverpool  
Tekniske Højskole Lyngby  
Nederlandse Centrale Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek

---

**DS-Nummer** 01012252  
**Originalthema** **Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung, Teilprojekt 3**



<b>Institution</b>	Institut für angewandte Zellkultur
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Lindl, Toni (089/487774)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2007 - 28.02.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Entwicklung einer Alternativmethode zum Kaninchenaugen-Irritationstest nach Draize, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, humanen Hornhautäquivalenten. Diese Ersatz- und Ergänzungsmethode soll darüber hinaus die zahlreichen Tierversuche zur kornealen Permeation (transkorneale Arzneistoffabsorption, Bioäquivalenz) reduzieren. In die erste Förderphase (Antragszeitraum) fallen Methoden- und Protokollentwicklung sowie vergleichende Studien zur Intra- und Interlaborvarianz. Für eine zweite getrennte Phase ist die Prävalidierung unter Beteiligung weiterer Industriepartner vorgesehen. Einen positiven Ausgang der Prävalidierung und einer anschließenden Validierung vorausgesetzt, ist ein Einsatz auch in weiteren Laboratorien der forschenden Industrie und der Hochschule zu erwarten. Im Rahmen der Arzneimittelforschung sowie bei der sicherheitstoxikologischen Prüfung neuer chemischer Substanzen kann das Verfahren eine erhebliche Reduktion von Tierversuchen bewirken. Die geplanten Untersuchungen an Kornea-Modellen treiben schließlich auch die Entwicklung von transplantationsfähigen künstlichen Hornhautmaterialien (Kertoplastik) voran.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Aim of the project is the development of an alternative method for the Draize rabbit eye irritation test on the basis of artificial human cornea equivalents. Furthermore, this method has the potential to reduce animal experiments for studying corneal permeation. The method developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. Whereas testing of corrosive substances can be conducted by well-established in vitro and ex vivo methods, such test methods are still missing for the prediction of persistence and reversibility of mild/moderate irritating substances. The use of organotypic whole cornea equivalents is supposed to give rise to several advantages over the more simple epithelial models. They are reassembled of the same cell types as found in natural human tissue, but consist of immortalised cell lines to ensure reproducibility or to minimise product variation. Full cornea equivalents are constructed by using tissue engineering techniques and comprise an endothelial monolayer, epithelial multilayer and collagen-embedded keratocytes as artificial stroma. By application of these more complex models the transferability of results to the human in vivo situation is enhanced and a higher significance concerning persistence and reversibility of eye irritation and transcorneal permeation can be expected. Objectives of the project are establishing standard operating procedures (SOPs) for the construction of corneal models, as well as for the prediction of drug permeation and eye irritation (relevant toxicological marker). Further tasks are determination of the reproducibility and transferability of the methods. The project is divided in 2 phases. The running time for the first phase is 2 years. Provided that the methods are reproducible and transferable, we will operate a process of prevalidation in cooperation with industrial partners in year 3.
<b>Schlagworte</b>	Biotechnologie; Tierversuch; Permeabilität; Pharmakokinetik; Biotest; Medizin; Arzneimittel; Arzneimittelprüfung; Toxikologie; Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313913C
<b>Gesamtsumme</b>	172481 EUR
<b>Projektpartner</b>	Deutscher Tierschutzbund Universität München Technische Universität Braunschweig

---

<b>DS-Nummer</b>	01009102
<b>Originalthema</b>	<b>Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung; Teilprojekt 4</b>
<b>Institution</b>	Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Technologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Reichl, Stephan (0531/3915651) - S.Reichl@tu-bs.de
<b>Laufzeit</b>	01.03.2007 - 31.05.2009

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung einer Alternativmethode zum Kaninchenaugen-Irritationstest nach Draize, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, humanen Hornhautäquivalenten. Diese Ersatz- und Ergänzungsmethode soll darüber hinaus die zahlreichen Tierversuche zur cornealen Permeation reduzieren. Die von uns entwickelte Methode soll einen konkreten Beitrag zur Schließung der vorhandenen Lücken geplanter Teststrategien zur Bewertung des augenreizenden Potenzials von Substanzen liefern. Während für die Prüfung stark korrosiver Substanzen bereits bewährte In-vitro- bzw. Ex-vivo-Verfahren vorhanden sind, stehen für die Vorhersage der Augenirritation bisher keine ausreichend aussagekräftigen In-vitro-Verfahren für die mild-moderat augenreizenden Substanzen und zur Vorhersage von Persistenz und Reversibilität zur Verfügung. Die von den Antragstellern entwickelten organotypischen Hornhautäquivalente, bestehen aus allen wesentlichen zellulären Komponenten der humanen Hornhaut. In diesem komplexeren Zellsystem, wachsen die verschiedenen Zelltypen in einer Anordnung, wie sie auch in vivo vorliegt. Sie stellen wertvolle Instrumente dar, um auf der Basis humaner Zellen Ergebnisse zu erarbeiten, deren Übertragbarkeit auf die Situation im Körper weniger limitiert ist, als die einfacher Zellkultursysteme oder reiner Epithelmodelle. Das Hornhautmodell verspricht deshalb eine höhere Aussagekraft bezüglich der Vorhersage von Persistenz und Reversibilität eines Augenschadens sowie der transcornealen Permeation von Ophthalmika. Im Rahmen des Projekts werden Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für die Konstruktion des humanen Hornhautmodells sowie für Untersuchungen zur toxikologischen Prüfung und Permeationsmessung etabliert. Die Reproduzierbarkeit der Rekonstruktion des Hornhautmodells und die Transferierbarkeit der Protokolle zur Permeation und Sicherheitstoxikologie sollen überprüft werden. Das Projekt gliedert sich in 2 Phasen. Die Laufzeit des Projektes (Phase 1) beträgt 2 Jahre. In der ersten Förderphase steht die Methodenentwicklung im Vordergrund, während im 3. Jahr (Phase 2) eine Prävalidierung unter Beteiligung der Industrie erfolgen soll. Die geplanten Untersuchungen an Kornea-Modellen treiben schließlich auch die Entwicklung von transplantationsfähigen künstlichen Hornhautmaterialien (Keratoplastik) voran.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Aim of the project is the development of an alternative method for the Draize rabbit eye irritation test on the basis of artificial human cornea equivalents. Furthermore, this method has the potential to reduce animal experiments for studying corneal permeation. The method developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. Whereas testing of corrosive substances can be conducted by well-established in vitro and ex vivo methods, such test methods are still missing for the prediction of persistence and reversibility of mild/moderate irritating substances. The use of organotypic whole cornea equivalents is supposed to give rise to several advantages over the more simple epithelial models. They are reassembled of the same cell types as found in natural human tissue, but consist of immortalised cell lines to ensure reproducibility or to minimise product variation. Full cornea equivalents are constructed by using tissue engineering techniques and comprise an endothelial monolayer, epithelial multilayer and collagen-embedded keratocytes as artificial stroma. By application of these more complex models the transferability of results to the human in vivo situation is enhanced and a higher significance concerning persistence and reversibility of eye irritation and transcorneal permeation can be expected. Objectives of the project are establishing standard operating procedures (SOPs) for the construction of corneal models, as well as for the prediction of drug permeation and eye irritation (relevant toxicological marker). Further tasks are determination of the reproducibility and transferability of the methods. The project is divided in 2 phases. The running time for the first phase is 2 years. Provided that the methods are reproducible and transferable, we will operate a process of prevalidation in cooperation with industrial partners in year 3.

**Schlagworte**

Toxikologische Bewertung; Pharmakokinetik; Prüfverfahren; Eignungsprüfung; Vermeidung von Tierversuchen; ;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>Forschungszentrum Jülich GmbH, Projektträger Jülich

**Förderkennzeichen**

0313913D

**Gesamtsumme**

189715 EUR

**Projektpartner**

Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz  
Universität München, Augenklinik, Hornhautbank <München>  
Institut für Angewandte Zellkulturtechnik

<b>Originalthema</b>	<b>Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung, Teilprojekt 1</b>
<b>Institution</b>	Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz
<b>Projektleiter</b>	Dr. Rusche, Brigitte (089/6002910)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2007 - 28.02.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Entwicklung einer Alternativmethode zum Kaninchenaugen-Irritationstest nach Draize, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, humanen Hornhautäquivalenten. Diese Ersatz- und Ergänzungsmethode soll darüber hinaus die zahlreichen Tierversuche zur kornealen Permeation (transkorneale Arzneistoffabsorption, Bioäquivalenz) reduzieren. In die erste Förderphase (Antragszeitraum) fallen Methoden- und Protokollentwicklung sowie vergleichende Studien zur Intra- und Interlaborvarianz. Für eine zweite getrennte Phase ist die Prävalidierung unter Beteiligung weiterer Industriepartner vorgesehen. Einen positiven Ausgang der Prävalidierung und einer anschließenden Validierung vorausgesetzt, ist ein Einsatz auch in weiteren Laboratorien der forschenden Industrie und der Hochschule zu erwarten. Im Rahmen der Arzneimittelforschung sowie bei der sicherheitstoxikologischen Prüfung neuer chemischer Substanzen kann das Verfahren eine erhebliche Reduktion von Tierversuchen bewirken. Die geplanten Untersuchungen an Kornea-Modellen treiben schließlich auch die Entwicklung von transplantationsfähigen künstlichen Hornhautmaterialien (Keratoplastik) voran.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Aim of the project is the development of an alternative method for the Draize rabbit eye irritation test on the basis of artificial human cornea equivalents. Furthermore, this method has the potential to reduce animal experiments for studying corneal permeation. The method developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. Whereas testing of corrosive substances can be conducted by well-established in vitro and ex vivo methods, such test methods are still missing for the prediction of persistence and reversibility of mild/moderate irritating substances. The use of organotypic whole cornea equivalents is supposed to give rise to several advantages over the more simple epithelial models. They are reassembled of the same cell types as found in natural human tissue, but consist of immortalised cell lines to ensure reproducibility or to minimise product variation. Full cornea equivalents are constructed by using tissue engineering techniques and comprise an endothelial monolayer, epithelial multilayer and collagen-embedded keratocytes as artificial stroma. By application of these more complex models the transferability of results to the human in vivo situation is enhanced and a higher significance concerning persistence and reversibility of eye irritation and transcorneal permeation can be expected. Objectives of the project are establishing standard operating procedures (SOPs) for the construction of corneal models, as well as for the prediction of drug permeation and eye irritation (relevant toxicological marker). Further tasks are determination of the reproducibility and transferability of the methods. The project is divided in 2 phases. The running time for the first phase is 2 years. Provided that the methods are reproducible and transferable, we will operate a process of prevalidation in cooperation with industrial partners in year 3.
<b>Schlagworte</b>	Biotechnologie; Tierversuch; Permeabilität; Chemikalienprüfung; Pharmakokinetik; Pharmakologie; Arzneimittel; Toxische Substanz; Chemikaliensicherheit; Arzneimittelsicherheit; Versuchstier; Auge; Augenreizung; Kaninchen; Substituierbarkeit; Absorption; In-Vitro; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Validierung; Toxikologische Bewertung; Minderungspotenzial; Arzneimittelprüfung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313913A
<b>Gesamtsumme</b>	251257 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität München Institut für angewandte Zellkultur Technische Universität Braunschweig

<b>Originalthema</b>	<b>Prävalidierung eines biotechnologisch hergestellten Hornhautmodells für die pharmakokinetische und sicherheitstoxikologische Prüfung, Teilprojekt 2</b>
<b>Institution</b>	Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Augengenetik
<b>Projektleiter</b>	Priv.Doz.Dr. Welge-Lüssen, Ulrich (089/51603811)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2007 - 28.02.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Entwicklung einer Alternativmethode zum Kaninchenaugen-Irritationstest nach Draize, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, humanen Hornhautäquivalenten. Diese Ersatz- und Ergänzungsmethode soll darüber hinaus die zahlreichen Tierversuche zur kornealen Permeation (transkorneale Arzneistoffabsorption, Bioäquivalenz) reduzieren. In die erste Förderphase (Antragszeitraum) fallen Methoden- und Protokollentwicklung sowie vergleichende Studien zur Intra- und Interlaborvarianz. Für eine zweite getrennte Phase ist die Prävalidierung unter Beteiligung weiterer Industriepartner vorgesehen. Einen positiven Ausgang der Prävalidierung und einer anschließenden Validierung vorausgesetzt, ist ein Einsatz auch in weiteren Laboratorien der forschenden Industrie und der Hochschule zu erwarten. Im Rahmen der Arzneimittelforschung sowie bei der sicherheitstoxikologischen Prüfung neuer chemischer Substanzen kann das Verfahren eine erhebliche Reduktion von Tierversuchen bewirken. Die geplanten Untersuchungen an Kornea-Modellen treiben schließlich auch die Entwicklung von transplantationsfähigen künstlichen Hornhautmaterialien (Keratoplastik) voran.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Aim of the project is the development of an alternative method for the Draize rabbit eye irritation test on the basis of artificial human cornea equivalents. Furthermore, this method has the potential to reduce animal experiments for studying corneal permeation. The method developed by the applicants will contribute to close a gap within proposed test strategies for the safety assessment of cosmetics and industrial chemicals. Whereas testing of corrosive substances can be conducted by well-established in vitro and ex vivo methods, such test methods are still missing for the prediction of persistence and reversibility of mild/moderate irritating substances. The use of organotypic whole cornea equivalents is supposed to give rise to several advantages over the more simple epithelial models. They are reassembled of the same cell types as found in natural human tissue, but consist of immortalised cell lines to ensure reproducibility or to minimise product variation. Full cornea equivalents are constructed by using tissue engineering techniques and comprise an endothelial monolayer, epithelial multilayer and collagen-embedded keratocytes as artificial stroma. By application of these more complex models the transferability of results to the human in vivo situation is enhanced and a higher significance concerning persistence and reversibility of eye irritation and transcorneal permeation can be expected. Objectives of the project are establishing standard operating procedures (SOPs) for the construction of corneal models, as well as for the prediction of drug permeation and eye irritation (relevant toxicological marker). Further tasks are determination of the reproducibility and transferability of the methods. The project is divided in 2 phases. The running time for the first phase is 2 years. Provided that the methods are reproducible and transferable, we will operate a process of prevalidation in cooperation with industrial partners in year 3.
<b>Schlagworte</b>	Biotechnologie; Tierversuch; Permeabilität; Pharmakokinetik; Pharmakologie; Arzneimittel; Toxische Substanz; Chemikaliensicherheit; Arzneimittelsicherheit; Versuchstier; Chemikalienprüfung; Auge; Augenreizung; Kaninchen; Substituierbarkeit; Absorption; In-Vitro; Stoffbewertung; Prüfverfahren; Validierung; Toxikologische Bewertung; Minderungspotenzial; Arzneimittelprüfung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313913B
<b>Gesamtsumme</b>	203640 EUR
<b>Projektpartner</b>	Deutscher Tierschutzbund Institut für angewandte Zellkultur Technische Universität Braunschweig

<b>Originalthema</b>	<b>Biomechanisch stimuliertes humanes Zellkulturmodell der Arteriogenese als Alternative zum Tierversuch: industrielle Wirkstofftestung im Bereich Herz-Kreislauf Erkrankungen</b>
<b>Institution</b>	Center for Cardiovascular Research (CCR), Institut für Pharmakologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin
<b>Projektleiter</b>	Dr.med. Buschmann, Ivo (030/450525326)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2007 - 31.01.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Projektziel ist die Entwicklung einer 'künstlichen Arterie' als humanes zellbasiertes Tierersatzmodell auf der Basis humaner Primärzell-Kokulturen aus Endothelzellen und glatten Muskelzellen zur Wirkstofftestung. Zur Etablierung von funktionellen Assays zur definierten Testung der biologischen Wirkung bekannter Referenzsubstanzen wird ein biomechanisch stimulierbare Plattenkegelmodell eingesetzt. Als Referenzsubstanzen dienen bekannte pro-arteriogenen Faktoren (iz.B.Up4A) zur Etablierung solider funktioneller Assays der Arteriogenese, der Proliferation und des Remodellings mittels molekularbiologischer Methoden (Immunfluoreszenz, Zymogramm, Prolifeartionsassay). Die Freisetzung messbarer löslicher Produkte wird mittels massenspektrometrischer quantitativer 'Fingerprint' Analyse bestimmt, um das Kriterium der Äquivalenz der Modelle zu gewährleisten. Nach Methodenoptimierung erfolgt der Transfer der Zellkulturbedingungen, sowie der Readout-Methoden auf den miniaturisierten Perfusionsbioreaktor. Im Rahmen dieser Untersuchungen sollen die massenspektrometrischen 'Fingerprints' der endothelialen Sekretome detektiert und analysiert werden, um die Äquivalenz der in vitro Modelle sicherzustellen.
<b>Schlagworte</b>	Blutgefäß; Mensch; Biologisches Gewebe; Zelle; Referenzmaterial; Freisetzung; Massenspektrometrie; Genetischer Fingerabdruck; In-Vitro; Tierversuch; Herz; Erkrankung; Muskel; Medizin; Quantitative Analyse; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313920D
<b>Gesamtsumme</b>	1062490 EUR
<b>Projektpartner</b>	Membrana GmbH <Wuppertal>

<b>DS-Nummer</b>	01012266
<b>Originalthema</b>	<b>Verbund: QT-Screen RC Ersatz und Vermeidung von Tierversuchen durch ein 'high throughput' Testsystem für das sicherheitspharmakologische Wirkstoffscreening - Teilprojekt D</b>
<b>Themenübersetzung</b>	QT-Screen RC: Development of a high throughput assay for pharmacology safety screening - Part D
<b>Institution</b>	Universität Köln, Institut für Neurophysiologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Hescheler, Jürgen (0221/4786960)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2007 - 31.01.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des TP D ist die detaillierte Analyse der Wirkstoffeffekte auf Ionenkanalaktivitäten, Schrittmacheraktivitäten, Repolarisationsphase, Erregungsausbreitungsgeschwindigkeiten und Überleitungsstörungen in aus RESCs differenzierten KM. Die Effekte von Wirkstoffen auf RESC-KMs sollen mit Hilfe von MEAs und 'sharp-electrode' Messungen analysiert werden. Für die zu testenden Substanzen aus 4 Substanzgruppen (Antiarrhythmika, Antihistaminika, hERG Kalium-Kanalblocker, Refluxmedikamente) werden Dosis-Wirkungskurven erhoben. Darüber hinaus werden die Effekte der Substanzen auf Erregungsausbreitungsgeschwindigkeiten evaluiert. Die Erregungsausbreitungsrichtung und -geschwindigkeit wird unter Zuhilfenahme von Konturbloths analysiert. Mögliche Veränderungen der Repolarisationszeit werden mit den Daten des QT Screens verglichen und die Inzidenz proarrhythmischer Effekte als auch höhergradiger Rhythmusstörungen (z.B. kreisende Erregung, Überleitungsblockierung) statistisch evaluiert. Mittelfristig soll der QT-Screen RC in Zusammenarbeit mit der Firma MCS kommerzialisiert werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Aim of the project is the development of an automated in vitro screening system for cardiac safety pharmacology with respect to the 3R concept. In the long term the system will replace a significant proportion of the animal experiments performed in cardiac safety pharmacology (Replacement). Besides

direct replacement of animal experiments, the system allows for significant reduction of required experiments in safety pharmacology, as the high throughput system permits accomplishment of the mandatory tests already at early time points (Reduction). Compared to existing in vitro assays, this novel development promises a higher validity of the data with respect to cardiac effects of the tested drugs (Refinement). We expect that this will lead to a much broader in vitro testing as with existing assays, already during early phases of drug development. Just through exclusion of many substances with undesired side effects at an early stage, wastage of animals for safety pharmacology and consequential follow-up costs can be reduced considerably. A further application of the system may be toxicologic testing of existing compounds (REACH). As at present the majority of toxicological analyses are based on animal experiments, a considerable reduction of animal experiments can be expected in this field, also. The envisaged development is based 1) on heart muscle cells generated from rhesus monkey embryonic stem cells and 2) on an already technically fully developed electrophysiological high throughput test system (<http://www.qt-screen.com>, Multi Channel Systems, Reutlingen) for detection of QT-prolongation. Although technically mature, this system is so far not accepted due to the fact that it is based on chicken cardiomyocytes.

<b>Schlagworte</b>	Wirkstoff; Elektrode; Kalium; Dosis; Änderung; Sieb; Zusammenarbeit; Tierversuch; Physiologie; Prüfverfahren; Biotest; Biochemische Untersuchung; Biochemie; Versuchstier; Pharmakologie; Arzneimittel; Arzneistoff; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313926B
<b>Gesamtsumme</b>	252876 EUR
<b>Projektpartner</b>	Medizinische Hochschule Hannover

<b>DS-Nummer</b>	01012265
<b>Originalthema</b>	<b>Verbund: QT-Screen RC Ersatz und Vermeidung von Tierversuchen durch ein 'high throughput' Testsystem für das sicherheitspharmakologische Wirkstoffscreening - Teilprojekt A</b>
<b>Themenübersetzung</b>	QT-Screen RC: Development of a high throughput assay for pharmacology safety screening - Part A
<b>Institution</b>	Medizinische Hochschule Hannover, Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Martin, Ulrich (0511/5328820)
<b>Laufzeit</b>	01.02.2007 - 31.01.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziele des Teilprojektes A sind die Erhöhung der Effizienz der Differenzierung von KM aus RESCs und Optimierung der Diff. in Bezug auf Expression relevanter Ionenkanäle. 1) Weitere Optimierung der Differenzierung von Kardiomyozyten aus RESCs und falls notwendig, Aufreinigung von RESC-KM. Abhängig von den erzielten Zwischenergebnissen wird die Umstellung der Differenzierung von einem auf 'Embryoid Bodies' basierenden Protokoll zu einem Einzelzellendifferenzierungsprotokoll in Erwägung gezogen, welches und U. für eine spätere 'large scale' Differenzierung im Bioreaktor vorteilhaft sein könnte. 2) Optimierung der Differenzierung in Bezug auf die Expression von Ionenkanälen, welche von funktioneller Bedeutung für die elektrophysiologische Messung von Feldpotentialen sind. Nach erfolgreichem 'proof of concept' planen wir auch für die bisher nicht geforderten Projekte eine Förderung zu beantragen, um die Produktion der für eine Kommerzialisierung notwendigen Zellmengen etablieren zu können. Mittelfristig ist geplant, den QT-Screen RC in Zusammenarbeit mit der Firma MCS in Reutlingen zu kommerzialisieren.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Aim of the project is the development of an automated in vitro screening system for cardiac safety pharmacology with respect to the 3R concept. In the long term the system will replace a significant proportion of the animal experiments performed in cardiac safety pharmacology (Replacement). Besides direct replacement of animal experiments, the system allows for significant reduction of required experiments in safety pharmacology, as the high throughput system permits accomplishment of the mandatory tests already at early time points (Reduction). Compared to existing in vitro assays, this novel

development promises a higher validity of the data with respect to cardiac effects of the tested drugs (Refinement). We expect that this will lead to a much broader in vitro testing as with existing assays, already during early phases of drug development. Just through exclusion of many substances with undesired side effects at an early stage, wastage of animals for safety pharmacology and consequential follow-up costs can be reduced considerably. A further application of the system may be toxicologic testing of existing compounds (REACH). As at present the majority of toxicological analyses are based on animal experiments, a considerable reduction of animal experiments can be expected in this field, also. The envisaged development is based 1) on heart muscle cells generated from rhesus monkey embryonic stem cells and 2) on an already technically fully developed electrophysiological high throughput test system (<http://www.qt-screen.com>, Multi Channel Systems, Reutlingen) for detection of QT-prolongation. Although technically mature, this system is so far not accepted due to the fact that it is based on chicken cardiomyocytes.

<b>Schlagworte</b>	Bioreaktor; Flugzeug; Zusammenarbeit; Tierversuch; Effizienzsteigerung; Genexpression; Physiologie; Evaluation; Finanzierungshilfe; Prüfverfahren; Biotest; Biochemische Untersuchung; Biochemie; Versuchstier; Pharmakologie; Arzneimittel; Wirkstoff; Arzneistoff; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313926A
<b>Gesamtsumme</b>	457070 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Köln

<b>DS-Nummer</b>	01012249
<b>Originalthema</b>	<b>Einsatz hepatischer in vitro Systeme zur Identifizierung von Leber-Karzinogenen mittels Toxicogenomics-Methoden, Teilprojekt 2</b>
<b>Institution</b>	Technische Universität Dortmund, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Hengstler, Jan (0231/1084348)
<b>Laufzeit</b>	01.01.2007 - 30.09.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Toxicogenomics wird aktuell vor allem in vivo eingesetzt, um aus Kurzzeitstudien ein Maximum an Informationen für eine Risikobewertung von Stoffen zu erhalten. Bei Vorliegen von Daten zum toxischen Wirkungsmechanismus kann auf belastende 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien und 90 Tage-Studien an Labornagern verzichtet werden. Das Projekt soll in zwei Phasen gegliedert werden: Im ersten Abschnitt soll durch den Einsatz von karzinogenen Testsubstanzen ein geeignetes hepatisches in vitro System entwickelt werden. Dabei werden ausgewählte Zielgene mittels RT-PCR quantifiziert. Eine zweite Phase beinhaltet die Überprüfung der Prädiktivität des Testsystems anhand ausgewählter Modellsubstanzen (genotoxische und nicht-genotoxische Karzerogene). Eine umfassende Analyse der der Genexpression erfolgt anhand von DNA-Microarrays. Der Einsatz von Toxicogenomics zur Erfassung karzinoogener Stoffeigenschaften würde analoge Möglichkeiten bieten, wie sie derzeit in Form von in vitro Tests auf Mutagenität/Genotoxizität für genotoxische Kanzerogene existieren. Dadurch könnten Langzeitstudien an Labornagern reduziert werden, für die es gegenwärtig noch keine Alternative gibt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Use of hepatic in vitro systems for detection of liver carcinogens by application of toxicogenomics Project outline (aims, working plan, prospects of success) At present, toxicogenomics is mostly used in vivo in order to retrieve comprehensive information from short-term studies. If mechanistic data are available for risk assessment, long-term animal studies for prediction of carcinogenic effects of substances may not be required. Available information from toxicogenomic in vivo studies can be used to validate potential in vitro systems, which may be used to further reduce animal testing. The project follows a tiered-step approach: in a first stage, it is planned to develop a suitable rat hepatic in vitro test System by modulation of cell culture conditions and the use of model carcinogens. RT-PCR will be used to detect target genes, which were selected on the basis of existing in vivo data. In a second stage, the specificity and predictivity of the developed in vitro System will be assessed using rat DNA-chips and testing a range of carcinogenic and

noncarcinogenic substances. In perspective, this testing approach could aid to differentiate between genotoxic and nongenotoxic substances, filling the gap of existing in vitro approaches, which are designed to detect mutagenic effects. This is a prerequisite to replace controversial long-term animal testing for detection of carcinogenic substance properties. Contact person Dr. Axel Oberemm Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Department 'Safety of Substances and Preparations' Thielallee 88-92 14195 Berlin Tel.: 030/8412-3238 eMail: axel.oberemm@bfr.bund.de

<b>Schlagworte</b>	Toxikogenomik; In-Vivo; Risikoanalyse; Kanzerogenität; Testsubstanz; In-Vitro; Genotoxizität; Genexpression; Mutagenität; Leber; Datengewinnung; Toxische Substanz; Versuchstier; PCR-Technik; DNA-Analyse; Langzeitversuch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313854C
<b>Gesamtsumme</b>	381206 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung

<b>DS-Nummer</b>	01011663
<b>Originalthema</b>	<b>Tierexperimentelle Übungen online: eLearning als Ausbildungsmodul zur Qualifikation von Studierenden und Jungwissenschaftlern der biomedizinischen Fachdisziplinen als ein Beitrag zum 3R-Konzept</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Tierexperimentelle Übung online: e-learning as a tool for the qualification of students and young research professionals in the biomedical disciplines in accordance to the 3 R concepts
<b>Institution</b>	Universität Marburg, Fachbereich Biologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Heldmaier, Gerhard (6421/2823409)
<b>Laufzeit</b>	01.01.2007 - 30.06.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Forschungsprojekte der Lebenswissenschaften können Eingriffe an lebenden Tieren erforderlich machen. Das Deutsche Tierschutzgesetz schreibt vor, dass Personen, die Tierversuche durchführen die dafür erforderlichen Fachkenntnisse nachweisen müssen. Im eLearning Modul 'Tierexperimentelle Übungen online' sollen den Studierenden Kenntnisse im tierschutzgerechten Umgang mit Labortieren vermittelt werden. Umfang und Inhalte orientieren sich an den Vorgaben der FELASA - Empfehlung zur Bildung und Ausbildung von Personen, die mit Versuchstieren arbeiten Kategorie B. Im Sinne des 'blended learnings' soll das eLearning Modul für die tierexperimentellen Übungen die Vorlesung und die praktischen Übungen ergänzen. Das Programm soll leicht veränderbar sein, um individuelle Lernschwerpunkte der Fachdisziplinen integrieren zu können. Die Studierenden sollen theoretische und praktische Aspekte tierexperimentellen Arbeitens erarbeiten (Tierschutzrecht, Tierhaltung, Belastung, experimentelle Eingriffe, 3R's u.a.). Das Projekt soll dazu beitragen, die Ausbildung zu vereinheitlichen und das 3R-Konzept (Reduce, Refine, Replace) als ein Bestandteil in der Aus- und Weiterbildung angemessen zu implementieren. Das Lehrangebot soll Universitäten und Forschungseinrichtungen zur Verfügung gestellt werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Life science disciplines may necessitate the use of animals in research and education. The German 'Animal Welfare Act' requires professional competency for staff / persons engaged in the use of animals for scientific purposes. Further, experimental animal work in education only allowed where the teaching objective cannot be met by other means. While the Animal Welfare Act as a federal law demands a unified nationwide regularisation in all aspects of animal welfare and research, there are no consistent specifications for the qualification and academic training of young professionals in laboratory animal work. A modular designed e learning programme, which will be adaptable to different aspects and study focuses, will assist in the progress of harmonising specialist education. E-learning will be an important tool to mediate knowledge through animation and simulation; and will open new ways of understanding complex concepts in biological sciences. . The e-learning module 'Experimental Animal Work online' (Tierexperimentelle Übungen online) will serve to communicate necessary skills in the humane handling of experimental animals. Content and complexity will be in accordance with the FELASA recommendations on



the education and training of persons working with experimental animals. Aspects will include theoretical and practical considerations of experimental animal work with common laboratory animal species. Basics in the design and practice of scientific methods of animal experimentations, as well as federal and European legislation will be an integral part of the programme. Further course studies will emphasise on animal care and husbandry, handling and restraint, minor procedures, anaesthesia and analgesia as well as recognition and assessment of stress and distress in laboratory animals. An additional focus will be on the principle of the 3R's (replacement, refinement and reduction of animal use). Supplementary interactive tests will help facilitate the assessment of the learning objectives for the individual e-learning units. Project coordinators are Prof. Gerhard Heldmaier and Dr. Cornelia Exner. Cooperative partners are Bayer HealthCare and die Interfakultären Biomedizinische Forschungseinrichtung der Universität Heidelberg. Members of the Senate Commission on Animal Protection and Experimentation for the German Research Foundation (DFG), the GVSeIAS and IEBET will act in advisory capacity.

<b>Schlagworte</b>	Tierschutzgesetz; Tierversuch; Versuchstier; Ausbildung; Unterricht; Tierschutzrecht; Tierhaltung; Hochschule; Fortbildung; Lehrmittel; Pädagogik; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	UA50 - Umwelterziehung, Förderung des Umweltbewusstseins, Umweltschutzberatung, Umweltschutzkommunikation
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313903
<b>Gesamtsumme</b>	282414 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bayer HealthCare Universität Heidelberg, Interfakultäre Biomedizinische Forschungseinrichtung Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Deutsche Forschungsgemeinschaft <Bonn> Sekretariat der GV-SOLAS c/o Charité, Universitätsmedizin Berlin, Forschungseinrichtungen für experimentelle Medizin

<b>DS-Nummer</b>	01034460
<b>Originalthema</b>	<b>Alternatives Infektionsmodell für humanpathogene Bakterien mittels der Raupen des Tabakschwärmers (<i>manduca sexta</i>)</b>
<b>Institution</b>	Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie, Abteilung Mikrobiologie <Kaiserslautern>
<b>Laufzeit</b>	01.01.2007 -
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Raupe des Tabakschwärmers wird weltweit in vielen Instituten als Objekt der Entwicklungsbiologie, Neurophysiologie und Molekularbiologie intensiv erforscht. Das Insekten-Infektionsmodell soll vor allem in mikrobiellen Genomprojekten (Erforschung der Erbsubstanz von Erregern) den Einsatz von den sonst üblichen Wirbeltieren (Maus und Ratte) deutlich reduzieren und kann auch zur Validierung antibakteriell wirksamer Substanzen (Bewertung neuer Antibiotika) als Tiermodell verwendet werden. Als primärer Testorganismus sollen zunächst verschiedene Stämme und Mutanten des Bakteriums <i>Streptococcus pneumoniae</i> verwendet werden. In einem zweiten Schritt soll das Testsystem auf andere pathogene Keime erweitert werden. Im Sinne der Drei-R-Richtlinie (reduction, refinement, replacement) bieten Vorab-Testsysteme, die mit dem Tabakschwärmer <i>Manduca sexta</i> durchgeführt werden könnten, eine ideale Basis zur drastischen Reduktion von Versuchen mit Wirbeltieren.
<b>Schlagworte</b>	Larve; Globale Aspekte; Entwicklungsbiologie; Nervensystem; Physiologie; Molekularbiologie; Insekt; Erbsubstanz; Wirbeltier; Maus; Ratte; Validierung; Bakterizid; Antibiotika; Testorganismus; Bakterien; Krankheitserreger; Richtlinie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	70900 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01034445
<b>Originalthema</b>	<b>Development of a high throughput genomics-based test for assessing genotoxic and carcinogenic properties of chemical compounds in vitro (CARCINOGENOMICS)</b>
<b>Institution</b>	European Bioinformatics Institute (EBI), Microarray Informatics Team
<b>Projektleiter</b>	Dr. Sansone, Assuta (+44/(0)122/3494691)
<b>Laufzeit</b>	01.11.2006 - 31.10.2011
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	The major aim of CARCINOGENOMICS is to develop in vitro methods for assessing the carcinogenic potential of compounds, as an alternative to current rodent bioassays for genotoxicity and carcinogenicity. The major goal is to develop a battery of mechanism-based in vitro tests accounting for various modes of carcinogenic action. These tests will be designed to cover major target organs for carcinogenic action e.g. the liver, the lung, and the kidney. The novel assays will be based on the application of 'omics' technologies (i.e. genome-wide transcriptomics as well as metabonomics) to robust in vitro systems (rat/human), thereby also exploring stem cell technology, to generate 'omic' responses from a well-defined set of model compounds causing genotoxicity and carcinogenicity. Phenotypic markers for genotoxic and carcinogenic events will be assessed for the purpose of anchoring gene expression modulations, metabolic profiles and mechanism pathways. Through extensive biostatistics, literature mining, and analysis of molecular-expression datasets, differential genetic pathways will be identified capable of predicting mechanisms of chemical carcinogenesis in vivo. Furthermore, generated transcriptomic and metabonomic data will be integrated into a holistic understanding of systems biology, and applied to build an iterative in silico model of chemical carcinogenesis. Subsequently, predictive gene expression profiles, typically consisting of some 150-250 genes, will be loaded onto high throughput dedicated DNA-chips, thus accelerating the analysis of transcriptomic responses by a factor of 100. It is expected that the outcome of this project will generate a platform enabling the investigation of large numbers of compounds for their genotoxic and carcinogenic potential, as envisaged under the REACH initiative. This will contribute to speeding the identification of potential harmful substances to man, while lowering costs and reducing animal tests. Prime Contractor: Maastricht, University, Health Risk Analysis and Toxicology (Grat); Maastricht, Nederland.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Genotoxizität; Kanzerogenität; Elektrische Batterie; Rechtsstreit; Planung; Abdeckung; Organ; Lunge; Niere; Verwertung; Genom; Ratte; Baumstamm; Zelle; Brunnen; Vorgang; Genexpression; Übriger Bergbau; Chemikalien; Kanzerogenese; Biologie; Gen; DNA; Bahnsteig; Mensch; Kosten; Versuchstier; Tierversuch; Gesundheit; Risiko; Toxikologie; Rost; Chemische Kenngröße; Buchhaltung; Tracer; Genetik; Chemischer Stoff;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	37712
<b>Gesamtsumme</b>	12619013 EUR
<b>Projektpartner</b>	Maastricht, University, Health Risk Analysis and Toxicology (Grat) Leiden University, Medical Center, Department of Parasitology, Center of Infectious Diseases Innsbruck Medical University National University of Ireland University London, Imperial College of Science, Technology and Medicine

<b>DS-Nummer</b>	01034404
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Computersimulationen der Pharmakokinetik im Innenohr nach topischer Medikamentenapplikation an die Rundfenstermembran - Teilprojekte 1-3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Computer simulation of drug pharmacokinetics in the inner ear after topical administration - Part 1-3
<b>Institution</b>	Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Institut für Techno- und Wirtschaftsmathematik
<b>Projektleiter</b>	Dr. Siedow, Norbert (0631/316004247) - <a href="mailto:siedow@itwm.fraunhofer.de">siedow@itwm.fraunhofer.de</a>
<b>Laufzeit</b>	01.10.2006 - 30.09.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Innenohrschwerhörigkeit gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Die Ergebnisse der derzeitigen medikamentösen Therapiestrategien insbesondere bei akuten Hör- oder

Gleichgewichtsschädigungen bestehen aus einer intravenösen oder oralen systemischen Therapie mit verschiedenen Substanzklassen und sind unbefriedigend. Deshalb wird seit einigen Jahren in Grundlagenforschung und klinischer Anwendung die Strategie der lokalen Medikamentenapplikation an das Innenohr verfolgt. Medikamente werden an die Rundfenstermembran (RFM) gebracht, so dass diese in das Innenohr diffundieren können. Experimente zur Struktur der RFM und zur Diffusion von Stoffen durch die RFM haben gezeigt, dass sich die RFM trotz ihrer Dreischichtigkeit wie eine semipermeable Membran verhält und sogar relativ große Moleküle durch sie hindurch gelangen können. Um diese viel versprechende Therapieform in die klinische Prüfung überführen zu können, werden derzeit noch sehr viele Tierversuche zur Untersuchung der Pharmakokinetik im Innenohr bei verschiedenen Tierspezies, mit verschiedenen Medikamenten und für unterschiedliche Applikationsstrategien bzw. Drug Delivery Systeme durchgeführt. Diese Tierversuche stark zu reduzieren bzw. sogar zu ersetzen, ist das Anliegen des vorgeschlagenen Projekts. Tierversuche sollen durch Computersimulationen ersetzt werden. Dazu werden realistische Modelle der 3D Pharmakokinetik im Innenohr erarbeitet, in Software implementiert und validiert. Neue Drug Delivery Systeme zur lokalen Medikamentenapplikation werden entwickelt und in die Software integriert. Zur Identifikation der notwendigen Gewebeparameter werden eindimensionale Ersatzmodelle erstellt und entsprechende inverse Probleme gelöst. Da pharmakokinetische Untersuchungen am Menschen, wie in der Phase I der klinischen Prüfung üblich, am Innenohr nicht durchgeführt werden können, ist es anzustreben, die Vorhersagen aus den Computersimulationen für die Planung von Phase I-II -Studien zu nutzen. Entsprechende Computersimulationen sollten langfristig systematisch in das Zulassungsverfahren für neue Medikamente des Innenohres und neue Applikationsmethoden am Innenohr einbezogen werden.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Worldwide, hearing disorders are among the most frequently encountered chronic diseases. Since therapeutic results using intravenous or oral drug applications remain unsatisfactory, there is a rapidly increasing clinical interest in treating inner ear disorders by means of local drug delivery. Substances applied to the round window membrane enter the scala tympani and from there are distributed within the inner ear. Local drug delivery to the inner ear appears to be the treatment strategy of choice for future inner ear therapies. In order to further develop this therapeutic strategy, large numbers of animal experiments are currently performed worldwide. Due to the small volume of the cochlear fluids, these animal experiments are difficult to perform, are prone to technical artifacts and are difficult to interpret quantitatively, which additionally increases the number of animal experiments. Preliminary experience with a 1D-modelling approach of inner ear pharmacokinetics demonstrated the enormous potential of computer simulations for planning and interpreting pharmacokinetic animal studies. In this project, a 3D-computer model will be developed in order to refine, reduce and in some areas completely replace animal experiments in inner ear research. This will be achieved by developing realistic models of the pharmacokinetics in the inner ear, by implementing them in software, and then validating them by comparison with experimental data. Such computer simulations will become invaluable in the approval process of new drugs and in evaluating application protocols for inner ear therapy. New drug delivery systems for the local drug distribution will be designed and implemented into the software. For identification of tissue parameters used in the simulation asymptotical one-dimensional models will be developed and the corresponding inverse problems will be solved. Since extensive pharmacokinetic studies - as required in phase I clinical trials - are not possible in the human inner ear, the only reasonable alternative is to use a computer model for planning of phase II clinical trials for drug delivery to the human inner ear. In this respect, animal experiments for pharmacokinetic questions can be completely replaced by the development of a sophisticated and validated computer model.

**Schlagworte**

Erkrankung; Therapie; Grundlagenforschung; Arzneimittel; Diffusion; Membran; Pharmakokinetik; Tierversuch; Software; Vorhersage; Planung; Zulassungsverfahren; Vermeidung von Tierversuchen;

**Projektpartner**

Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Hörforschungszentrum Tübingen, Arbeitsgruppe Innenohrpharmakologie  
MCS Micro Carrier Systems GmbH

**DS-Nummer**

01007524

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Ersatz des Tierversuchs zum Nachweis der biologischen Aktivität des Botulinum-Neurotoxins und zum Nachweis spezifischer neutralisierender Antikörper - Teilprojekt 2**

**Institution**

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Physiologisches Institut

**Projektleiter**

Prof.Dr. Bicker, Gerd (0511/9537765)

**Laufzeit**

01.08.2006 - 31.01.2008

<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Der Einsatz von Botulinum-Neurotoxinen (BoNT) als Therapeutikum kann durch Antikörper zunichte gemacht werden, deren biologisches Potenzial nicht durch serologische Tests sondern nur durch Tierversuche unterschieden werden können. Als Ersatz wird ein Nachweis in neuronalen Zellkulturen entwickelt, der sich auch für die Chargenprüfung und Standardisierung der BoNT-Präparationen eignet. Zellkulturtechniken werden optimiert, um aus den Vorläuferzellen der NT-2-Tetrakarzinom-Linie sowohl Neuronen als auch Gliazellen mit einem möglichst hohen Anteil an cholinergen Synapsen zu erhalten. In einem bildgebenden Messverfahren werden die Synapsen mit dem Styrylfarbstoff FM-143 intravesikulär geladen, um die synaptische Vesikelfreisetzung sichtbar zu machen. Diese wird fotomikroskopisch dokumentiert und quantifiziert. Das erarbeitete Nachweisverfahren soll als Patent angemeldet werden. Die im Rahmen eines ESF/EFRE-Projektes (EFRE Nr. 2002.128, ESF Nr. 2-VEC-00-0039) aus der Universität Göttingen gegründete Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostik GmbH übernimmt die Herstellung und Vermarktung des Testkits, wobei beide Projektpartner angemessen beteiligt werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Replacement of animal tests for biological activity of botulinum neurotoxins and specific neutralizing antibodies testing The therapeutic use of botulinum neurotoxins (BoNT) may be hampered by antibodies. The neutralizing properties of which cannot be measured by serological tests but by animal tests or by tests on animal organs. As replacement, a test in neuronal cell cultures is to be established which is apt as well for batch control and standardization of BoNT preparations. C. botulinum type A toxin will be obtained from reference strains by bioreactor cultures. Different grades of purity will be obtained by filtration and column chromatography. The purified toxins are to be compared with standard preparations and stored frozen. Blocking polyvalent antisera against type A toxin will be propagated in goats, purified, tested, and made available as reference material. The developed test should be applied for a patent. Microlab microbiological diagnostic GmbH, a spin-off from Göttingen university, will exploit and commercialise the test, both project partners having an adequate interest in it.
<b>Schlagworte</b>	Nervengift; Antikörper; Tierversuch; Zellkultur; Standardisierung; Kulturtechnik; Messverfahren; Biologische Aktivität; Mikrobiologie; Marketing; Arzneimittel; Serologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313732B
<b>Gesamtsumme</b>	132902 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Göttingen

---

<b>DS-Nummer</b>	01007523
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Ersatz des Tierversuchs zum Nachweis der biologischen Aktivität des Botulinum-Neurotoxins und zum Nachweis spezifischer neutralisierender Antikörper - Teilprojekt 1</b>
<b>Institution</b>	Universität Göttingen, Institut für Pflanzenbau und Tierproduktion in den Tropen und Subtropen, Abteilung Tierhaltung und Tierzucht
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.Dr. Böhnelt, Helge (0551/393396)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2006 - 31.01.2008
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Der Einsatz von Botulinum-Neurotoxinen (BoNT) als Therapeutikum kann durch Antikörper zunichte gemacht werden, deren neutralisierende Eigenschaften nicht durch serologische Tests sondern nur durch Tierversuche oder an Organen aus Tieren erfasst werden können. Als Ersatz wird ein Nachweis in neuronalen Zellkulturen entwickelt, der sich auch für die Chargenprüfung und Standardisierung der BoNT-Präparationen eignet. C. botulinum-Toxin A wird aus Referenzstämmen im Bioreaktor gewonnen. Durch Filtration und Säulenchromatographie werden unterschiedliche Reinheitsstufen dargestellt. Die gereinigten Toxine werden an Standardpräparationen abgeglichen und zur Lagerung eingefroren. Funktionsblockierende, polyklonale Seren gegen Toxin A werden in Ziegen propagiert, aufgereinigt, geprüft

und als Referenzserum zur Verfügung gestellt. Das erarbeitete Nachweisverfahren soll als Patent angemeldet werden. Die im Rahmen eines ESF/EFRE-Projektes (EFRE Nr. 2002.128, ESF Nr. 2-VEC-00-0039) aus der Universität Göttingen gegründete Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostik GmbH übernimmt die Verwertung des Testverfahrens, wobei beide Projektpartner angemessen beteiligt werden.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Replacement of animal tests for biological activity of botulinum neurotoxins and specific neutralizing antibodies testing The therapeutic use of botulinum neurotoxins (BoNT) may be hampered by antibodies. The neutralizing properties of which cannot be measured by serological tests but by animal tests or by tests on animal organs. As replacement, a test in neuronal cell cultures is to be established which is apt as well for batch control and standardization of BoNT preparations. C. botulinum type A toxin will be obtained from reference strains by bioreactor cultures. Different grades of purity will be obtained by filtration and column chromatography. The purified toxins are to be compared with standard preparations and stored frozen. Blocking polyvalent antisera against type A toxin will be propagated in goats, purified, tested, and made available as reference material. The developed test should be applied for a patent. MicroLab microbiological diagnostic GmbH, a spin-off from Göttingen university, will exploit and commercialise the test, both project partners having an adequate interest in it.

**Schlagworte**

Nervengift; Antikörper; Tierversuch; Zellkultur; Standardisierung; Bioreaktor; Filtration; Lagerung; Ziege; Hochschule; Biologische Aktivität; Mikrobiologie; Prüfverfahren; Serologie; Chromatografie; Toxische Substanz; Bt-Toxin; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0313732A

**Gesamtsumme**

104662 EUR

**Projektpartner**

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover <Hannover>

**DS-Nummer**

01032854

**Originalthema**

**Pharmakologisches Screening unter Verwendung von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten Kardiomyocyten**

**Institution**

Universität Köln, Institut für Neurophysiologie

**Projektleiter**

Dr. Reppel, Michael

**Laufzeit**

01.06.2006 - 31.05.2008

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Gegenwärtig werden pharmakologische Testungen potentieller Nebenwirkungen kardial wirksamer Medikamente, wie z.B. Antiarrhythmika, meist in Form von Tierversuchen durchgeführt. Die wichtigste wissenschaftliche Limitation dieser Experimente ist, dass sie in einer anderen Spezies und im gesunden Organismus durchgeführt werden. Es ist bekannt, dass andere Spezies und vor allem das erkrankte menschliche Herz ganz andere biochemische und elektrophysiologische Eigenschaften aufweisen, als das gesunde menschliche Herz. Die Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den erkrankten menschlichen Organismus sind besonders kritisch zu beurteilen. Das Ziel dieses Projektes war, ein auf menschlichem kardialen Gewebe basierendes in-vitro-Messsystem zu entwickeln, mit dem die elektrophysiologische Antwort von erkranktem oder diesem vergleichbarem Gewebe untersucht werden kann. Aufgrund eigener früherer Untersuchungen war anzunehmen, dass besonders frühe Entwicklungsstadien von aus hES-Zellen (humanen embryonalen Stammzellen) differenzierten Kardiomyozyten aufgrund der wie im erkrankten menschlichen Herz bestehenden reduzierten Repolarisationsreserve ein gutes und dem erkrankten kardialen Gewebe vergleichbares Modell darstellen könnten. In Kombination dieser Zellen mit einem zeitlich und räumlich hochauflösenden elektrophysiologischen Messsystem (MEA) bestand die Hoffnung, dass ein sensitives und spezifisches pharmakologisches in-vitro-Screeningmodell entwickelt werden könnte. Zu diesem Zweck wurden basale elektrophysiologische Parameter zu unterschiedlichen kardialen

Entwicklungsstufen sowie deren Beeinflussung durch Antiarrhythmika bestimmt. Ergebnisse: In Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen rufen Sotalol, E4031 und Quinidine eine deutliche Verlängerung der Feldpotentialdauer, somit der kardialen Repolarisationsphase, sowie eine negative Chronotropie hervor. Im Gegensatz hierzu bewirkt Verapamil als Kontrolle neben der negativen Chronotropie eine Verkürzung der Repolarisationsphase. Quinidine und Verapamil verringern die Reizleitungsgeschwindigkeiten, wohingegen Sotalol und E4031 diese negativ dromotrope Eigenschaft nicht aufweisen. Auch diese Ergebnisse entsprechen den aus in-vivo-Experimenten bzw. aus Patientenanwendungen bekannten Erwartungen. Die jetzigen Ergebnisse belegen, dass die frühen hES-Entwicklungsstadien eine deutlich reduzierte Repolarisationsreserve besitzen, die mit dem MEA-System hochsensitiv gemessen werden kann. In diesem Punkt unterscheiden sie sich signifikant von späteren Entwicklungsstadien, so dass insbesondere die frühen Stadien der hES-Zellen aufgrund der Spezieszugehörigkeit und der Vergleichbarkeit mit erkranktem myokardialen Gewebe einen sinnvollen Ansatz für pharmakologisches Screening darstellen. Letzteres wird die durch die mit in-vivo-Daten vergleichbaren Ergebnisse der o.g. pharmakologischen Testungen und die damit bewiesene hohe Sensitivität und Spezifität des Messsystems belegt.

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Arzneimittel; Tierversuch; Organismen; Organismus; Mensch; Herz; Gewebe; In-Vitro; Messgerät; Lebensabschnitt; Zelle; Aminoethanole; Kenngröße; In-Vivo; Sportanlage; Siebung;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Literatur</b>	Liang, H.;Matzkies, M.;Schunkert, H.;Tang, M.;Bonnemeier, H.;Hescheler, J.; Human and murine embryonic stem cell-derived cardiomyocytes serve together as a valuable model for drug safety screening. In: Cell Physiol Biochem; 25(4-5):459-66; Epub 2010 Mar 23 (2010)(2010) [Buch]

<b>DS-Nummer</b>	01008056
<b>Originalthema</b>	<b>Wachstumskern Bio OK - Verbundvorhaben: Entwicklung von Analyse- und Bewertungssystemen zur Ermittlung einer potentiellen Allergenität von gentechnisch veränderten Pflanzen</b>
<b>Institution</b>	BIOSERV Analytik- und Medizinprodukte GmbH
<b>Projektleiter</b>	Dr.sc.nat. Meyer, Udo (0381/4058781)
<b>Laufzeit</b>	01.04.2006 - 30.06.2008
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ausarbeitung von Standardmethoden zur vergleichenden Ermittlung des allergisierenden Potentials von GVO's im Vergleich zu gleichartigen isogenen Pflanzen. Prüfung von ex vivo in vitro Verfahren als Alternative zum Tierversuch. 01/2006 bis 12/2007: Ausarbeitung standardisierter Testverfahren zur Charakterisierung des allergenen Potentials von GVP; 07/2006 bis 12/2007: Entwicklung eines ELISA zum Nachweis von allergenspezifischem IgE im Serum von Ratten und Mäusen; 01/2008 bis 12/2008: Festlegung eines standardisierten Untersuchungsablaufs; 04/2008 bis 12/2008: Bewertungsverfahren zur Risikoabschätzung aus den generierten Daten. Die im Vorhaben entwickelten Verfahren haben Modellcharakter und sollen modifiziert im Rahmen von anderen Zulassungsverfahren kommerziell verwertet werden, insbesondere im Verbund BioOk.
<b>Schlagworte</b>	Standardmethode; Gentechnisch veränderte Organismen; Pflanze; In-Vivo; In-Vitro; Tierversuch; Bewertungsverfahren; Zulassungsverfahren; Allergie; Allergen; Ratte; Maus; Risikoanalyse; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	GT30 - Methoden der Informationsgewinnung - Risikoanalyse, Wirkungsbeurteilung und Überwachung bei Freisetzung und Freierdung gentechnisch veränderter Organismen und Viren (Monitoring, DNA-Analysenmethoden u.a) GT70 - Gentechnologie: Grundlagen und allgemeine Fragen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	03WKS07E
<b>Gesamtsumme</b>	828436 EUR
<b>Projektpartner</b>	PRIMACYT Cell Culture Technology GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01034403
<b>Originalthema</b>	<b>In vitro Produktion von humanen monoklonalen Antikörpern</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro production of human monoclonal antibodies
<b>Institution</b>	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Arbeitsgruppe Chipbasierte Peptidbibliotheken
<b>Projektleiter</b>	Breitling, Frank (06221/424744) - f.breitling@dkfz.de
<b>Laufzeit</b>	01.04.2006 - 31.12.2009
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Als Vorhabenziel soll auf die belastenden Tierversuche zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern vollkommen verzichtet werden können, während gleichzeitig humane monoklonale Antikörper besser, billiger und schneller herstellbar sein sollen. Dazu wollen wir eine Bibliothek von Hybridomzellen herstellen, aus der Antikörper jedweder Spezifität sehr schnell aufgefunden und in ihrer Affinität verbessert werden können. Technisch gesehen wird (a) eine Hybridomzelllinie, die zusätzlich zu den sezernierten Antikörpern pro Zelle > 10.000 Membran-gebundene Antikörper präsentiert, durch homologe Rekombinationen so umgebaut, dass (b) anschließend die durch PCR aus der mRNA von B-Lymphocyten gewonnene Vielfalt der Antikörpergene mit spezifischen Rekombinassen relativ einfach einrekombiniert werden kann. Dabei entsteht eine Schar von 106 bis 108 verschiedener Antikörper-produzierender Zellen, die im FACS nach den gewünschten Antikörperspezifitäten durchsucht werden kann. aus dieser Bibliothek sollten nahezu beliebige Antikörperspezifitäten isolierbar sein. Die Ergebnisverwertung soll durch die Vergabe von nicht-exklusiven Lizenzen des DKFZ erfolgen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	To date animal experiments are indispensable in order to generate monoclonal hybridomas. The procedure comprises recurrent immunisation of mice, until the spleen is finally removed. In order to get a strong immune response the very encumbering adjuvans according to Freund usually is used. Our project's goal is the replacement of these atrocious animal experiments. At the same time we want to improve the state of the art in the generation of monoclonal antibodies. This is done by the generation of a library of hybridoma cells that should not only yield human monoclonal antibodies of any specificity, but also simplify and shorten screening procedure and affinity maturation. Technically spoken, a hybridoma cell line that presents more than 100.000 membrane-bound antibodies per cell is reconstructed by homologous recombination. Next, the diversity of antibody genes is introduced via specific recombination (e.g. phiC31-int), with the diversity of antibody genes harvested by PCR from mRNA of B lymphocytes. Thereby, many different antibody-producing cells are generated that are easily screened for the desired antibody specificities. The method should enable for the generation of 106 to 108 different hybridoma cells. Thereby, virtually any antibody specificity should be isolatable from this library.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Antikörper; Bibliothekswesen; Zellmembran; Zelle; Lizenz; Datierung; Erlass [Recht]; Staat; Geisteswissenschaften; Düne; Siebung; Membran; Diversität; Gen; Ernte; Straßenbahn; In-Vitro; Mensch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313731
<b>Gesamtsumme</b>	172020 EUR
<b>Projektpartner</b>	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Arbeitsgruppe Molekulare Immunologie

<b>DS-Nummer</b>	01032855
<b>Originalthema</b>	<b>Tumor-induzierte Angiogenese in Tumor-Stammzell-Konfrontationskulturen: Ein neues Tierversuchersatzmodell für das Screening anti-angiogener Substanzen</b>
<b>Institution</b>	Universität Giessen, Physiologisches Institut
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Sauer, Heinrich
<b>Laufzeit</b>	01.04.2006 - 31.12.2008
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Beobachtung, dass Tumoren für ihr Wachstum eine Blutgefäß-Versorgung für die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff benötigen, führte zum therapeutischen Konzept der 'anti-angiogenen Therapie' (Angiogenese = Blutgefäßbildung). Ziel dieser vielversprechenden Krebstherapie ist es, das Einwachsen von Blutgefäßen in den Tumor zu verhindern bzw. schon bestehende Tumor-Blutgefäße zu zerstören. Mit dieser Maßnahme werden dem Tumor Nährstoffe und Sauerstoff genommen, er bleibt in seinem Wachstum stehen

und kann in einer gleichzeitigen oder nachfolgenden Chemo- oder Radiotherapie leichter vollständig abgetötet werden. Aufgrund der großen Erfolgsaussichten der anti-angiogenen Therapie wurde im vergangenen Jahrzehnt intensiv nach Substanzen gesucht, die das Einwachsen von Blutgefäßen in den Tumor inhibieren. Mittlerweile wurde eine große Anzahl synthetischer, aber auch körpereigener und pflanzlicher anti-angiogener Substanzen entdeckt. Leider wurden und werden diese Substanzen zumeist in Tierexperimenten untersucht. In diesen Experimenten werden den Tieren Tumore zum Beispiel auf das Auge oder unter die Haut implantiert und das Gefäß- und Tumorstadium untersucht. Mit unserem Forschungsansatz möchten wir derartige Tierversuche ersetzen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden in unserem Labor aus embryonalen Stammzellen Blutgefäße und aus Tumorzellen kleine Mikrometastasen gezüchtet. Bringt man die Mikrotumoren mit den embryonalen Stammzellen in räumliche Nähe, so differenzieren die Stammzellen zu Blutgefäßen und dringen in den Tumor ein. Damit vollziehen sie also genau denjenigen Vorgang der Tumor-induzierten Angiogenese, der beim krebserkrankten Patienten oder beim Tumor-transplantierten Versuchstier auftritt (siehe Abbildung). In unserem Zellkultur-Modell einer Konfrontationskultur zwischen Mikrometastasen und embryonalen Stammzellen können wir somit in der Kulturschale das Einwachsen von Blutgefäßen in den Tumor beobachten, die dabei auftretenden biochemischen und physiologischen Veränderungen beschreiben - und vor allen Dingen effektiv, kostengünstig und ohne Tierversuche Substanzen testen, die das Blutgefäßwachstum hemmen und damit mögliche Kandidaten für neue erfolgsversprechende Krebsmedikamente darstellen.

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Blutgefäß; Nährstoff; Sauerstoff; Therapie; Krebskrankheit; Pflanze; Tierversuch; Tier; Auge; Haut; Mensch; Versuchstier; Zellkultur; Änderung; Siebung;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Projektpartner</b>	Universitaet Jena Helmholtz-Zentrum Geesthacht Zentrum für Material- und Küstenforschung GmbH, Institut für Polymerforschung, Zentrum für Biomaterialentwicklung

<b>DS-Nummer</b>	01032856
<b>Originalthema</b>	<b>Etablierung von In-vitro-Modellen zur Neuroprotektion mit molekularem Bezug zu menschlichen neurodegenerativen Erkrankungen</b>
<b>Institution</b>	ProteoSys AG
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Schratzenholz, Andre
<b>Laufzeit</b>	01.03.2006 - 28.02.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zum Zweck der Etablierung von In-vitro-Modellen zur Neuroprotektion vor dem Hintergrund menschlicher neurodegenerativer Erkrankungen sollen neurale Abkömmlinge humaner und muriner embryonaler Stammzellen (hESC and mESC) als mögliche Ersatzmodelle für die entsprechenden Tiermodelle für Schlaganfall, Alzheimer, multiple Sklerose und ALS untersucht werden. Das Ziel des Projektes ist die Charakterisierung von Endpunkten in mESC- und hESC-Modellen für die Quantifizierung neuroprotektiver Effekte pharmakologischer Wirkstoffe. Die bisherigen Vorarbeiten an diesen Modellen wurden mit der Absicht durchgeführt, molekulare und funktionelle Beschreibungen neurotoxischer Bedingungen zu erstellen (Protein-Biomarker-Signaturen für neuronalen Stress). Auf der Basis der etablierten Protokolle für die neurale Differenzierung in beiden Systemen ist die Untersuchung verschiedener Stadien der neuronalen Reifung im Hinblick auf Neurotransmitter, bekannte Marker-Proteine und pharmakologische Eigenschaften sowie die daran anschließende Definition geeigneter Endpunkte in beiden Spezies geplant. Funktionelle Endpunkte dieses Typs würden dann mit Hilfe moderner Proteomics-Technologien nach geeigneten Surrogatmarker differentiell profiliert. Die Vorarbeiten unserer Gruppe haben gezeigt, dass dieser Ansatz in sehr treffender Weise molekulare Ereignisse abbilden kann, die bei der Pathophysiologie bestimmter humaner Erkrankungen des Zentralnervensystems eine Rolle spielen. Auch Wirkstoff-Effekte können so adäquat quantifiziert werden. Dabei wird neuronaler Stress durch drei Konditionen erzeugt, welche direkt humane Pathomechanismen ansprechen, nämlich Ischämie, Erregungstoxizität und $\beta$ -Amyloid-vermittelte Neurotoxizität. Bisher bei murinen ESC und bei anderen Modellen beschriebene funktionelle und molekulare Vorgänge ermutigen uns, diese Studien auf humane ESC-Modelle auszudehnen. Das letztendliche Ziel ist die Entwicklung eines humanen In-vitro-Systems, das kritische Aspekte humaner neurodegenerativer Erkrankungen abbildet und so zum Ersatz entsprechender Tiermodelle führt (MCAO-Modelle für Schlaganfall, transgene Maus-Modelle für Alzheimer und ALS, die sehr belastenden Modelle für multiple



Sklerose (MOGEAE)).Erste Resultate des Projekts sind zur Publikation akzeptiert und werden Anfang 2007 erschienen

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Mensch; Erkrankung; Wirkstoff; Neurotoxizität; Protein; Biomarker; Stress; Sportanlage; Tracer; Begriffsdefinition; Nervensystem; Maus;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Literatur</b>	<p>Falsig, J.;Poerzgen, P.;Lund, S. P.;Schrattenholz, A.;Leist, M.; The inflammatory transcriptome of reactive murine astrocytes and implications for their immune functions. In: J. Neurochem; 96 (3); S. 893-907 (2006)(2006) [Buch]</p> <p>Schrattenholz, A.;Klemm, M.; How Human Embryonic Stem Cell Research Can Impact In Vitro Drug Screening Technologies of the Future. In: Drug testing in vitro: Achievements and trends in cell culture techniques; Marx, U., Sandig, V. eds.; Wiley-VCH Weinheim; S. 205-228 (2006)(2006) [Buch]</p> <p>Schrattenholz, A.;Klemm, M.; Neuronal Cell Culture from Human Embryonic Stem Cells as in vitro Model for Neuroprotection. In: ALTEX in print (2007)(2007) [Buch]</p> <p>Schrattenholz, A.;Soskic, V; NMDA receptors are not alone: Dynamic regulation of NMDA receptor structure and function by neuregulins and transient cholesterol-rich membrane domains leads to disease specific nuances of glutamate-signalling. In: Current Topics in Medicinal Chemistry; 6 (7); S. 663-686 (2006)(2006) [Buch]</p> <p>Sommer, S.;Hunzinger, C.;Schillo, S.;Klemm, M.;Biefang-Arndt, K.;Schwall, G.; Molecular analysis of homocysteic acid-induced neuronal stress. In: Journal of Proteome Research; 3 (3); S. 572-581 (2004)(2004) [Buch]</p>

<b>DS-Nummer</b>	01034459
<b>Originalthema</b>	<b>Eignung hochdifferenzierter humaner Hepa-RG Hepatom-Zellen zur Vorhersage der Induktionswirkung von Stoffen auf den Fremdstoffmetabolismus</b>
<b>Institution</b>	Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Chemie
<b>Laufzeit</b>	01.01.2006 -
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Im Rahmen der Forschungsarbeit soll eine neu isolierte menschliche Zelllinie auf ihre Eignung zur Erfassung der so genannten Induktionswirkung von Substanzen, die als mögliche neue Arzneimittel in Frage kommen, getestet werden. Induktionswirkungen können unerwünschte Nebeneffekte wie z. B. die Gewöhnung des Körpers an die Substanz, negative Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Krebs erzeugende oder Krebs fördernde Wirkungen sein. Es gilt, diese bei der Entwicklung eines neuen Medikaments zu einem frühen Stadium auszuschließen. Bisher war es mit wenigen Ausnahmen nicht möglich, aus In-vitro-Untersuchungen zuverlässige Aussagen über die induzierende Potenz einer Testsubstanz zu erhalten. Ferner waren Ergebnisse aus Tierversuchen nicht immer auf den Menschen übertragbar. Es würde für die Entwicklung und Testung von Arzneimitteln und Chemikalien einen großen Fortschritt bedeuten, wenn in Zukunft weniger Tiere für die Induktionstestung benötigt würden bzw. zuverlässigere Aussagen über eine induzierende Potenz beim Menschen gemacht werden könnten.
<b>Schlagworte</b>	Mensch; Arzneimittel; Nebenwirkung; Wechselwirkung; Sportanlage; In-Vitro; Testsubstanz; Tierversuch; Chemikalien; Tier; Anthropogener Faktor; Zelle; Vorhersage; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	70200 EUR

## Jahr 2005

<b>DS-Nummer</b>	01034402
------------------	----------

<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines Tests zur Ablösung von Tierversuchen beim Nachweis von aktivem Pertussis-Toxin in adsorbierten Impfstoffen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of an in vitro assay for the detection of native non-detoxified toxin of the pertussis pathogen <i>Bordetella pertussis</i> (pertussis toxin PTX) in adsorbed vaccines
<b>Institution</b>	Bundesamt fuer Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung EU Kooperation / Mikrobiologie, Fachgebiet Bakteriologische Sicherheit
<b>Projektleiter</b>	Dr. Montag-Lessing, Thomas (06103/778020) - month@pei.de
<b>Laufzeit</b>	01.07.2005 - 31.03.2008
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Entwicklung eines In vitro-Tests zum Nachweis von nativem, nicht detoxifizierten Toxin des Keuchhustenerregers <i>Bordetella pertussis</i> (Pertussis-Toxin, PTX) in adsorbierten Impfstoffen. Dadurch soll der in den internationalen Arzneibüchern vorgeschriebene Tierversuch zum Nachweis von aktivem PTX in Impfstoffen gegen Keuchhusten abgelöst werden. Allein in Deutschland würden dadurch ca. 6000 Versuche an Mäusen überflüssig. Kürzlich wurde bekannt, dass PTX humane Monozyten moduliert. Auf den langjährigen Erfahrungen der Antragsteller mit menschlichen Monozyten (alternative Pyrogentests) basiert das Indikatorsystem (Induktion von TNF alpha und IL-12), wobei die Toxinreaktion mit Hilfe spezifischer Antikörper verifiziert werden soll. Nach eigenen Ergebnissen können adsorbierte Impfstoffe ohne negative Interferenzen mit Monozyten im Vollblutansatz getestet werden. Somit kann durch dieses experimentelle Vorgehen ein praktikabler In vitro-Test für natives PTX erwartet werden. Zwei Jahre nach Projektbeginn wird in Zusammenarbeit mit einer Patentverwertungsagentur über Patentierung sowie Vermarktung des zu entwickelnden Tests entschieden. Die Verwertungsmöglichkeit wird als gut eingeschätzt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The objective is to make testing available especially in final products in order to replace the animal experiments which are compulsory for this purpose. Problem: PTX, which is produced from culture supernatants of pathogenic <i>Bordetella pertussis</i> must be chemically detoxified for the use in vaccines. The European Pharmacopoeia (EP) stipulates that, after that, the absence of residual still active PTX must be verified in altogether 5 groups of at least 5 mice. Thus, approx. 120 batches of the appropriate vaccines (6,000 animals per year) must be tested by the manufacturers and, simultaneously, by the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). An existing in vitro test in ovarial hamster cells cannot be used for adsorbed vaccines. Solution: The in vitro detection of active PTX is realised by developing further the pyrogen test with human whole blood. According to a recent publication, PTX induces the formation of tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 in human monocytes. This can be measured in the supernatant of an incubation of PTX with human whole blood. The pyrogen research group of the PEI has proved in comprehensive assay sequences that the whole blood pyrogen test can be used for safety testing of adsorbed vaccines without any problems. Planned use of the result: The most important objective of the project is the replacement of the animal experiment for the detection of PTX by introducing the in vitro test to be developed in the international monographs.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Toxin; Adsorption; Impfstoff; Tierversuch; Mensch; Maus; Antragsteller; Marketing; Antikörper; Zusammenarbeit; Vermeidung von Tierversuchen; Bundesrepublik Deutschland;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313658
<b>Gesamtsumme</b>	376454 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01032857
<b>Originalthema</b>	<b>Screening und Evaluierung antiepileptischer Substanzen in vitro: organotypische Schnittkulturen des Hippokampus als Modelle iktaformer (i.e. epileptiformer neuronaler) Aktivität und Epileptogenese</b>
<b>Institution</b>	Charité, Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neurophysiologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Heinemann, U.
<b>Laufzeit</b>	01.06.2005 - 31.05.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Auf der Grundlage organotypischer Schnittkulturen des Hippokampus und entorhinalen Kortex werden Modelle iktaformer (i.e. epileptiformer neuronaler) Aktivität und Epileptogenese entwickelt. Die Schnittkulturen (im Durchschnitt 25 pro Tier) werden von 8 - 10 Tage alten Ratten gewonnen und können

unter 5% CO<sub>2</sub> bis zu 3 Monate lang kultiviert werden. Iktaforme Aktivität wird induziert entweder durch tetanische Stimulation der Schaffer-Kollateralen in CA1 (Abb. 2) oder durch chemische Manipulation (Niedrig-Magnesium, s. Abb. 3; oder Blockade von Kalium-Kanälen). Die neuronale elektrische Aktivität sowie die extrazelluläre Kalium-Konzentration werden mit Mikroelektroden bzw. ionensensitiven Elektroden registriert. Die Wirkungen von Prüfsubstanzen werden an Hand der Veränderungen der iktaformen Aktivität quantifiziert; Parameter sind Dauer und Frequenz tonisch/klonischer Ereignisse, Anstiegsgeschwindigkeit der extrazellulären Kalium-Konzentration, u.a.m.). Bisher haben wir ein Modell iktaformer pharmakosensitiver und ein Modell pharmakoresistenter Aktivität entwickelt.

<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Tier; Ratte; Kohlendioxid; Magnesium; Kalium; Kaliumgehalt; Ionenselektive Elektrode; Änderung; Kenngröße; Siebung; Evaluation; In-Vitro;
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Literatur</b>	<p>Huchzermeyer, C.;Albus, K.;Gabriel, H.J.;Otahal, J.;Taubenberger, N.;Heinemann, U.; Gamma Oscillations and Spontaneous Network Activity in the Hippocampus Are Highly Sensitive to Decreases in pO<sub>2</sub> and Concomitant Changes in Mitochondrial Redox State. In: The Journal of Neuroscience; 30.01.2008; 28 (5); 1153-1162 (2008)(2008) [Buch]</p> <p>Huchzermayer, C.;Otahal, J.;Albus, K.;Gabriel, H.;Kovacs, R.;Heinemann, U.; Effects of oxygen tension on mitochondrial metabolism and single unit activity in organotypic hippocampal slice cultures. In: 7th Meeting of the German Neuroscience Society (2007)(2007) [Buch]</p> <p>Albus, K.;Wahab, A.;Heinemann, U.; Standard antiepileptic drugs fail to block epileptiform activity induced by low magnesium or 4-aminopyridine in rat hippocampal slice cultures. In: 7th Meeting of the German Neuroscience Society (2007)(2007) [Buch]</p> <p>Albus, K.;Wahab, A.;Heinemann, U.; Standard antiepileptic drugs fail to block epileptiform activity in rat organotypic hippocampal slice cultures. In: British Journal of Pharmacology; S. 1-16 (2008)(2008) [Buch]</p>

<b>DS-Nummer</b>	01034446
<b>Originalthema</b>	<b>Optimisation and pre-validation of an in vitro test strategy for predicting human acute toxicity (-CUTE-TOX)</b>
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Mangelsdorf, Inge (0511/53550303)
<b>Laufzeit</b>	01.01.2005 - 30.06.2010
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Validated alternative test methods are urgently required for safety toxicology of drugs, chemicals and cosmetics. Both REACH and 7th amendment of Cosmetics Directive call for the broad replacement of animal experiments on a short-term. While some animal tests for topical toxicity have been successfully replaced one by one by alternative methods, systemic toxicities require new test strategies in order to achieve an adequate safety level. The aim of A-Cute-Tox is to develop a simple and robust in vitro testing strategy for prediction of human acute systemic toxicity, which could replace the animal acute toxicity tests used today. The involvement of ECVAM in the project management and that of regulators (such as ECB) guarantees of the follow-up. The Scientific objectives of the project are: 1. Compilation, critical evaluation and generation of high quality in vitro and in vivo data for comparative analysis. 2. Identifying factors (ADE, metabolism and organ specificity) that influence the correlation between in vitro toxicity (concentration) and in vivo toxicity (dosage), and to define an algorithm that accounts for this. 3. Explore innovative tools and cellular systems to identify new end-points and strategies to better anticipate animal and human toxicity. 4. To design a simple, robust and reliable in vitro test strategy amenable for robotic testing, associated with the prediction model for acute toxicity. The project will develop the concepts required to compose testing strategies via the continuous implementation of novel in vitro and in silico alternatives. The approach requires the dimensions of a transnational Integrated Project, involving prominent toxicity research groups in the EU, close monitoring by and input from the regulatory community and professional managerial steering. In return, it offers the realistic opportunity to achieve a substantial reduction of animal experiments in acute systemic toxicity assessments. Prime Contractor: University of Oulu, Administration,

	Research and Innovation Services; Oulu; Suomi/Finland.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Arzneimittel; Chemikalien; Kosmetika; Novellierung; Richtlinie; Tierversuch; Versuchstier; Erlass [Recht]; Vorhersage; Tier; Management; Gewährleistung; Bewertung; Stoffwechsel; Organ; Konzentrat; Werkzeug; Planung; Prognosemodell; Bemessung; Forschung; Monitoring; Verwaltung; Innovation; Dienstleistung; Mensch; Rechenverfahren; Buchhaltung; Grenzüberschreitung;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	512051
<b>Gesamtsumme</b>	12112179 EUR
<b>Projektpartner</b>	University of Oulu, Administration, Research and Innovation Services Universität Zürich, GREEN Tox - Group for Reproductive, Endocrine and Environmental Toxicology Istituto Superiore di Sanita, Department of Environment and Primary Prevention <Roma> Universite Louvain Fundacion Hospital Universitario 'La Fe', Experimental Hepatology Unit, Research Center

<b>DS-Nummer</b>	01034458
<b>Originalthema</b>	<b>Standardisierung und Patentierung einer Methode zur Quantifizierung von Angiogenese und Antiangiogenese in vitro</b>
<b>Institution</b>	Freie Universität Berlin, Institut Veterinär-Anatomie
<b>Laufzeit</b>	01.01.2005 - 31.12.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Beeinflussung der Angiogenese (Gefäßbildung) steht derzeit vor allem in der Tumorthherapie im Fokus der modernen Medizin. Daher werden auf diesem Gebiet zahlreiche Tierversuche durchgeführt, die insbesondere der Erforschung der Entstehung von Tumoren sowie deren Bekämpfung (Antiangiogenese) dienen. Die vorrangige Aufgabe des Projekts ist es, auf der Basis von im Labor kultivierten Zellen eine unabhängige und standardisierte Methode zur Quantifizierung der Angiogenese und Antiangiogenese zu entwickeln. Eine solche Methode könnte labor- und einrichtungsübergreifende Vergleiche ermöglichen und damit in den erforderlichen vorklinischen Studien anstelle von Tierversuchen eingesetzt werden.
<b>Schlagworte</b>	Medizin; Tierversuch; Tumorgenese; Zelle; Standardisierung; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	41090 EUR

## Jahr 2004

<b>DS-Nummer</b>	01034400
<b>Originalthema</b>	<b>Spheroid-Based-Screen: Aufbau einer technologischen Plattform zum Einsatz eines 3D-Zellkulturmodells im industriellen Anti-Tumor-Wirkstoff-Screening-Prozess</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Spheroid Based Screen: Establishment of a technological platform for the application of a 3-D culture model in the industrial anti tumor drug screening process
<b>Institution</b>	Universität Regensburg, Institut für Pathologie und Tumorummunologie
<b>Projektleiter</b>	PD Dr. Kunz-Schughart, Leoni (0941/9446647) - leoni.kunz-schughart@klinik.uni-regensburg.de
<b>Laufzeit</b>	01.12.2004 - 28.02.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	The number of new drug candidates for the treatment of solid and metastatic malignancies identified and synthesized via modern high throughput technologies has consistently increased since only a few years. Driven by both ethical and economical incentives, this has already resulted in a shift of the test strategies used by the Pharmaceutical Industry in the early drug development process as reflected by the increased demand for and application of cell based assays. Currently available two-dimensional cell based assays, however, still reflect a highly artificial cellular environment. 3-D culture systems are known to better mimic the in vivo behavior of many cell types and are promising approaches for sophisticated in vitro drug

screening. Scientific evidence from the past three decades indicates that these 3-D models can essentially contribute to a more efficient selection of the most promising drug candidates and the treatment modalities prior to and ultimately in place of animal testing (Kunz-Schughart et al., J. Biomol. Screen. 9:273, 2004). The objective of the project at the University of Regensburg (Institute of Pathology and Department of Pharmaceutical Technology) is to establish an advanced technological platform for the application of the spheroid 3-D culture system for high throughput screening of new anti tumor drug candidates. Our intention is to optimize, adapt and standardize this model system for industrial requirements. Cooperation with the industrial partner Avalon Pharmaceuticals Inc., MD, USA, shall guarantee a user oriented development of the platform. The evaluation of the culture system and platform includes the application of a defined number of well-known control substances/drugs to allow an adequate correlation of in vitro and in vivo data. A unique collection of standardized experimental protocols for the robust application of multiple human tumor cell lines in spheroid culture will build the base both to achieve general acceptance of the platform by the Pharmaceutical Industry and to conceptually provide the service of a spheroid culture and data archive located in Germany.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The number of new drug candidates for the treatment of solid and metastatic malignancies identified and synthesized via modern high throughput technologies has consistently increased since only a few years. Driven by both ethical and economical incentives, this has already resulted in a shift of the test strategies used by the Pharmaceutical Industry in the early drug development process as reflected by the increased demand for and application of cell based assays. Currently available two-dimensional cell based assays, however, still reflect a highly artificial cellular environment. 3-D culture systems are known to better mimic the in vivo behavior of many cell types and are promising approaches for sophisticated in vitro drug screening. Scientific evidence from the past three decades indicates that these 3-D models can essentially contribute to a more efficient selection of the most promising drug candidates and the treatment modalities prior to and ultimately in place of animal testing (Kunz-Schughart et al., J. Biomol. Screen. 9:273, 2004). The objective of the project at the University of Regensburg (Institute of Pathology and Department of Pharmaceutical Technology) is to establish an advanced technological platform for the application of the spheroid 3-D culture system for high throughput screening of new anti tumor drug candidates. Our intention is to optimize, adapt and standardize this model system for industrial requirements. Cooperation with the industrial partner Avalon Pharmaceuticals Inc., MD, USA, shall guarantee a user oriented development of the platform. The evaluation of the culture system and platform includes the application of a defined number of well-known control substances/drugs to allow an adequate correlation of in vitro and in vivo data. A unique collection of standardized experimental protocols for the robust application of multiple human tumor cell lines in spheroid culture will build the base both to achieve general acceptance of the platform by the Pharmaceutical Industry and to conceptually provide the service of a spheroid culture and data archive located in Germany.

**Schlagworte**

Tierversuch; Pharmazeutische Industrie; Siebung; Tumor; Wirkstoff; Kulturtechnik; Automatisierung; Sieb; Dienstleistung; Beschichtung; Oberflächenbehandlung; Datensammlung; Gebäudetechnik; Vermeidung von Tierversuchen; Bundesrepublik Deutschland;

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

313143

**Gesamtsumme**

446977 EUR

**DS-Nummer**

01034398

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration (Phase II), Teilprojekt 4**

**Themenübersetzung**

Validation study for testing of skin penetration (Phase II) - Part 4

**Institution**

Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie

**Projektleiter**

Lehr, Claus-Michael (0681/3023039)

**Laufzeit**

01.11.2004 - 31.12.2005

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Ziel ist der Ersatz von Tierversuchen bei der Bestimmung der kutanen Resorption von Chemikalien, Arzneimitteln und Kosmetika unter Verwendung von biotechnologisch hergestellten kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen. Die in Phase 1 entwickelte und prävalidierte Methode wird gemäß OECD-Vorgaben validiert. Dazu bedarf es der streng standardisierter Untersuchungen von Substanzen

unterschiedlicher Lipophilie und Molekulargewichte an Hautmodellen sowie Human- und Schweinhaut in mehreren Laboren mit spezifischer Expertise auf diesem Gebiet. Die Anerkennung des Verfahrens als Alternativmethode durch die OECD wird angestrebt. Für die Testung der kutanen Resorption hat die OECD die Richtlinie 428 verabschiedet, die alternativ zum Tierexperiment Resorptionsstudien an exzidierten Häuten empfiehlt, doch kann der Bedarf an Humanhaut nicht gedeckt werden. Deshalb besteht dringender Bedarf an rekonstruierten Humanhautpräparaten, deren Einsatz die OECD 'Richtlinie 28' als möglich ansieht, sofern eine Validierung der Methode erfolgt.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of compounds by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new, or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible by extending the recently published OECD test guideline 428 according to a Suggestion of the corresponding Guidance Document No. 28 for the in vitro quantification of the skin penetration and permeation by compounds to the reconstructed human skin models. Due to the adoption of these documents the in-vitro/in vivo comparison is dispensable. The study design is based on the fundamental results of Phase 1 (development of the method, protocol transfer) as well as general corresponding recommendations by the OECD. It thus includes testing of several test substances, which widely vary in lipophilicity and molecular weight. Tissue-related variations become obvious from the results of infinite-dose experiments. Finally, finite-dose-experiments including a mass balance will be performed using two selected compounds and one human skin model.

**Schlagworte**

Vermeidung von Tierversuchen; Resorption; Chemikalien; Arzneimittel; Kosmetika; Biotechnologie; OECD; Mensch; Gutachten; Richtlinie; Tierversuch; Validierung;

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

313342

**Gesamtsumme**

93812 EUR

**DS-Nummer**

01034399

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration (Phase II), Teilprojekt 1**

**Themenübersetzung**

Validation study for testing of skin penetration (Phase II) - Part 1

**Institution**

Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie

**Projektleiter**

Schäfer-Korting, Monika (030/83853284)

**Laufzeit**

01.11.2004 - 30.04.2006

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Ziel ist der Ersatz von Tierversuchen bei der Bestimmung kutaner Resorption von Chemikalien, Arzneimitteln und Kosmetika unter Verwendung von biotechnologisch hergestellten kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen. Die Dringlichkeit resultiert aus den Vorgaben der REACH-Initiative der EU (Tierverbrauch bis zu 12 Mio.). Die in Phase 1 entwickelte und prävalidierte Methode wird gemäß OECD-Vorgaben validiert. Dazu bedarf es der streng standardisierten Untersuchungen von Substanzen unterschiedlicher Lipophilie und Molekulargewichte an Hautmodellen sowie Human- und Schweinehaut in mehreren Laboren mit spezifischer Expertise auf diesem Gebiet. Die Anerkennung des Verfahrens als Alternativmethode durch die OECD wird angestrebt. Für die Testung der kutanen Resorption hat die OECD die Richtlinie 428 verabschiedet, die alternativ zum Tierexperiment Resorptionsstudien an exzidierten Häuten empfiehlt, doch kann der Bedarf an Humanhaut nicht gedeckt werden. Deshalb besteht dringender Bedarf an rekonstruierten Humanhautpräparaten, deren Einsatz die OECD 'Richtlinie 28' als möglich ansieht, sofern eine Validierung der Methode erfolgt.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of compounds by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new, or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible by extending the recently published OECD test guideline 428 according to a Suggestion of the corresponding Guidance

Document No. 28 for the in vitro quantification of the skin penetration and permeation by compounds to the reconstructed human skin models. Due to the adoption of these documents the in-vitro/in vivo comparison is dispensable. The study design is based on the fundamental results of Phase 1 (development of the method, protocol transfer) as well as general corresponding recommendations by the OECD. It thus includes testing of several test substances, which widely vary in lipophilicity and molecular weight. Tissue-related variations become obvious from the results of infinite-dose experiments. Finally, finite-dose-experiments including a mass balance will be performed using two selected compounds and one human skin model.

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; Resorption; Chemikalien; Arzneimittel; Kosmetika; Biotechnologie; Antragsrecht; Europäische Union; OECD; Mensch; Gutachten; Richtlinie; Tierversuch; Validierung;

**Finanzierung** Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen** 313343

**Gesamtsumme** 293077 EUR

**DS-Nummer** 01034395

**Originalthema** **Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration (Phase II), Teilprojekt 3**

**Themenübersetzung** Validation study for testing of skin penetration (Phase II) - Part 3

**Institution** Technische Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Umwelt-Dermatologie und Allergologie

**Projektleiter** Korting, Hans C. (089/51606203)

**Laufzeit** 01.11.2004 - 31.12.2005

**Kurzbeschreibung Deutsch** Vorhabenziel ist der Ersatz von Tierversuchen bei der Bestimmung kutaner Resorption von Chemikalien, Arzneimitteln und Kosmetika unter Verwendung von biotechnologisch hergestellten kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen. Die Dringlichkeit resultiert aus den Vorgaben der REACH-Initiative der EU (Tierverbrauch bis zu 12 Mio.). Die in Phase 1 entwickelte und prävalidierten Methode wird gemäß OECD-Vorgaben validiert. Dazu bedarf es streng standardisierter Untersuchungen von Substanzen unterschiedlicher Lipophilie und Molekulargewichte an Hautmodellen sowie Human- und Schweinehaut in mehreren Laboren mit spezifischer Expertise auf diesem Gebiet. Die Anerkennung des Verfahrens als Alternativmethode durch die OECD wird angestrebt. Für die Testung der kutanen Resorption hat die OECD die Richtlinie 428 verabschiedet, die alternativ zum Tierexperiment Resorptionsstudien an exzidierten Häuten empfiehlt. Doch kann der Bedarf an Humanhaut nicht gedeckt werden. Deshalb besteht dringender Bedarf an rekonstruierten Humanpräparaten, deren Einsatz das OECD 'guidance document 28' als möglich ansieht, sofern eine Validierung der Methode erfolgt.

**Kurzbeschreibung Englisch** The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of compounds by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new, or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible by extending the recently published OECD test guideline 428 according to a Suggestion of the corresponding Guidance Document No. 28 for the in vitro quantification of the skin penetration and permeation by compounds to the reconstructed human skin models. Due to the adoption of these documents the in-vitro/in vivo comparison is dispensable. The study design is based on the fundamental results of Phase 1 (development of the method, protocol transfer) as well as general corresponding recommendations by the OECD. It thus includes testing of several test substances, which widely vary in lipophilicity and molecular weight. Tissue-related variations become obvious from the results of infinite-dose experiments. Finally, finite-dose-experiments including a mass balance will be performed using two selected compounds and one human skin model.

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; Resorption; Chemikalien; Arzneimittel; Kosmetika; Biotechnologie; Antragsrecht; Europäische Union; OECD; Mensch; Gutachten; Richtlinie; Ökologischer Landbau; Alternative Energie; Alternative Lebensformen; Alternative Wirtschaftspolitik; Nichtchemische Schädlingsbekämpfung; Validierung;

**Finanzierung** Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen** 313338

---

**Gesamtsumme** 104535 EUR

---

**DS-Nummer** 01034397

**Originalthema** **Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration (Phase II), Teilprojekt 2**

**Themenübersetzung** Validation study for testing of skin penetration (Phase II) - Part 2

**Institution** Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie

**Projektleiter** Kietzmann, Manfred (0511/9538730)

**Laufzeit** 01.11.2004 - 31.10.2005

**Kurzbeschreibung  
Deutsch** Ziel ist der Ersatz von Tierversuchen bei der Bestimmung der kutanen Resorption von Chemikalien, Arzneimitteln und Kosmetika unter Verwendung von biotechnologisch hergestellten kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen. Die Dringlichkeit resultiert aus den Vorgaben der REACH-Initiative der EU (Tierverbrauch bis zu 12 Mio.). Die in Phase 1 entwickelte und prävalidierte Methode wird gemäß OECD-Vorgaben validiert. Dazu bedarf es der streng standardisierter Untersuchungen von Substanzen unterschiedlicher Lipophilie und Molekulargewichte an Hautmodellen sowie Human- und Schweinehaut in mehreren Laboren mit spezifischer Expertise auf diesem Gebiet. Die Anerkennung des Verfahrens als Alternativmethode durch die OECD wird angestrebt. Für die Testung der kutanen Resorption hat die OECD die Richtlinie 428 verabschiedet, die alternativ zum Tierexperiment Resorptionsstudien an exzidierten Häuten empfiehlt, doch kann der Bedarf an Humanhaut nicht gedeckt werden. Deshalb besteht dringender Bedarf an rekonstruierten Humanhautpräparaten, deren Einsatz das OECD 'guidance document 28 als möglich ansieht, sofern eine Validierung der Methode erfolgt.

**Kurzbeschreibung  
Englisch** The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of compounds by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new, or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible by extending the recently published OECD test guideline 428 according to a Suggestion of the corresponding Guidance Document No. 28 for the in vitro quantification of the skin penetration and permeation by compounds to the reconstructed human skin models. Due to the adoption of these documents the in-vitro/in vivo comparison is dispensable. The study design is based on the fundamental results of Phase 1 (development of the method, protocol transfer) as well as general corresponding recommendations by the OECD. It thus includes testing of several test substances, which widely vary in lipophilicity and molecular weight. Tissue-related variations become obvious from the results of infinite-dose experiments. Finally, finite-dose-experiments including a mass balance will be performed using two selected compounds and one human skin model.

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; Resorption; Chemikalien; Arzneimittel; Kosmetika; Biotechnologie; Antragsrecht; Europäische Union; OECD; Mensch; Gutachten; Richtlinie; Tierversuch; Validierung;

**Finanzierung** Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen** 313341

**Gesamtsumme** 83405 EUR

---

**DS-Nummer** 01034396

**Originalthema** **Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration (Phase II), Teilprojekt 5**

**Themenübersetzung** Validation study for testing of skin penetration (Phase II) - Part 5

**Institution** Across Barriers GmbH

**Projektleiter** Bock, Udo (0681/95918808)

**Laufzeit** 01.11.2004 - 31.12.2005

**Kurzbeschreibung  
Deutsch** Ziel ist der Ersatz von Tierversuchen bei der Bestimmung der kutanen Resorption von Chemikalien, Arzneimitteln und Kosmetika unter Verwendung von biotechnologisch hergestellten kommerziell



verfügbaren humanen Hautmodellen. Die Dringlichkeit resultiert aus den Vorgaben der REACH-Initiative der EU (Tierversuch bis zu 12 Mio.). Die in Phase 1 entwickelte und prävalidierte Methode wird gemäß OECD-Vorgaben validiert. Dazu bedarf es der streng standardisierter Untersuchungen von Substanzen unterschiedlicher Lipophilie und Molekulargewichte an Hautmodellen an Hautmodellen sowie Human- und Schweinehaut in mehreren Laboren mit spezifischer Expertise auf diesem Gebiet. Die Anerkennung des Verfahrens als Alternativmethode durch die OECD wird angestrebt. Für die Testung der kutanen Resorption hat die OECD die Richtlinie 428 verabschiedet, die alternativ zum Tierexperiment Resorptionsstudien an exzidierten Häuten empfiehlt, doch kann der Bedarf an Humanhaut nicht gedeckt werden. Deshalb besteht dringender Bedarf an rekonstruierten Humanhautpräparaten, deren Einsatz die OECD Richtlinie 28 als möglich ansieht, sofern eine Validierung der Methode erfolgt.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of compounds by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new, or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible by extending the recently published OECD test guideline 428 according to a Suggestion of the corresponding Guidance Document No. 28 for the in vitro quantification of the skin penetration and permeation by compounds to the reconstructed human skin models. Due to the adoption of these documents the in-vitro/in vivo comparison is dispensable. The study design is based on the fundamental results of Phase 1 (development of the method, protocol transfer) as well as general corresponding recommendations by the OECD. It thus includes testing of several test substances, which widely vary in lipophilicity and molecular weight. Tissue-related variations become obvious from the results of infinite-dose experiments. Finally, finite-dose-experiments including a mass balance will be performed using two selected compounds and one human skin model.

**Schlagworte**

Vermeidung von Tierversuchen; Resorption; Chemikalien; Arzneimittel; Kosmetika; Biotechnologie; Antragsrecht; Europäische Union; OECD; Mensch; Gutachten; Richtlinie; Tierversuch; Validierung; Umweltschutzaufgabe;

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

313339

**Gesamtsumme**

141302 EUR

**DS-Nummer**

01003614

**Originalthema**

**Erarbeitung und Validierung einer Prüfrichtlinie für den Fischembryotest als Alternativmethode für den akuten Fischttest in der Stoffgesetzgebung (Deutschland lead country)**

**Institution**

Universität Heidelberg, Fakultät für Biologie, Institut für Zoologie, Abteilung 5: Morphologie/Ökologie

**Projektleiter**

Prof.Dr. Braunbeck, Thomas (066221-545668)

**Laufzeit**

26.10.2004 - 25.10.2005

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

A) Problemstellung: Der akute Fischttest ist ein Wirbeltiertest und soll zur Umsetzung des Tierschutzgedankens durch alternative Methoden ersetzt werden. Auf Initiative BMU/WA 13 wurde der Fischttest durch UBA/III 3.4 für die Abwasserprüfung national entwickelt (DIN 38415-T6, 09/2001). Zur internationalen Normung hat UBA/III 3.4 den Fischttest als New Work Item in das Arbeitsprogramm von ISO TC 147 SC 5 eingebracht. Für die Stoffprüfung liegen Ergebnisse des Fischembryotests aus zwei Forschungsprojekten vor (BMBF 0310506, UFOPLAN 10603908). Der Fischembryotest kann ebenfalls im Sinne des Tierschutzgedankens als Alternative zum akuten Fischttest eingesetzt werden. Seine Potenziale zur Erweiterung um sublethale Parameter machen ihn für die Stoffprüfung besonders attraktiv. Für die Anerkennung der Methode z.B. in ChemG, PflSchG, BiozidG, AMG und ihre Aufnahme in Anhang V der RiLi 67/548/EWG ist die Verabschiedung als OECD Test Guideline notwendig. Im Rahmen der neuen Chemikalienpolitik der EU sollen vorwiegend tierversuchsfreie Methoden implementiert werden. Von Tierschutzorganisationen wird der politische Druck u.a. auf BMU und BMVEL in jüngster Zeit deutlich verstärkt. B) Handlungsbedarf (BMU; ggf. auch BfS, BfN oder UBA): Auf Grundlage der bisher vorliegenden Ergebnisse sind weitere Arbeiten notwendig, um die Voraussetzungen für eine erfolgreiche und zügige Verabschiedung des Fischembryotests im OECD-Prüfrichtlinienprogramm zu schaffen. C) Ziel des Vorhabens sind die Auswertung und Validierung aller bisher vorliegenden Daten zum Fischembryotest, die

Überarbeitung des Testprotokolls aus UFOPLAN 10603908, die Organisation, Durchführung und Auswertung experimentell vergleichender Untersuchungen bzw. einer umfassenden Literaturstudie (detailed review) und die abschließende Vorlage eines ausgereiften Methodenvorschlags, der als Alternative für den akuten Fischtest (OECD 203) erfolgreich in das OECD-Prüfrichtlinienprogramm eingebracht werden kann.

<b>Schlagworte</b>	Fischtest; OECD; Literaturstudie; Prüfvorschrift; DIN-Norm; Kenngröße; Chemikaliengesetz; Pflanzenschutzgesetz; Europäische Union; Literaturauswertung; Fisch; Ökotoxikologie; Standardisierung; Tierschutz; Fischtoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit/Umweltbundesamt <Bonn / Berlin>
<b>Förderkennzeichen</b>	20365422
<b>Gesamtsumme</b>	109740 EUR
<b>Literatur</b>	Braunbeck, Thomas; Lammer, Eva; Fish Embryo Toxicity Assays(2005) [Buch]  Braunbeck, Thomas; Lammer, Eva; Fish Embryo Toxicity Assays(2005) [Buch]

<b>DS-Nummer</b>	01034443
<b>Originalthema</b>	<b>Short-term in vitro assays for long-term toxicity (PREDICTOMICS)</b>
<b>Institution</b>	Bayer AG, PH-PD Toxikologie, Abteilung Molekulare und Genetische Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Wasinska-Kempka, Grazyna
<b>Laufzeit</b>	01.09.2004 - 31.12.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	The development of new pharmaceutical compounds will be more efficient if human relevant toxicology information early in the selection process is available. While acute toxicity can be reasonably detected during the early preclinical stages of drug development, long-term toxicity is more difficult to predict, relying almost exclusively on animal experiments. Animal experimentation of this kind is expensive and time consuming, raises ethical issues and do not necessarily represent a toxicological relevance to man. This project address the urgent need to develop in vitro based systems which are capable of predicting long term toxicity in humans. The major objectives of this project are:1)To develop advanced cell culture systems which as best possible represents the human liver and kidney in vivo. This will be achieved using combined strategies namely:co-cultures of resident cell types,targeted cell transformation,stem cell technology and new developments in organotypic cell culture (i.e. perfusion cultures and 3D cultures).2)To identify specific early mechanistic markers of toxin induced cell alterations by using integrated genomic,proteomic and cytomic analysis.3)To establish and prevalidate a screening platform (cell systems together with analysis tools) which is unambiguously predictive of toxin induced chronic renal and hepatic disease.This proposal is unique in it's mechanistic integration of the three levels of cellular dynamics (genome, proteome and cytome) together with advanced cell culture technology to detect early events of cellular injury. Only with such an integrated approach will in vitro techniques ever be applicable to predicting chronic toxicity in man. This project,if successful will(1) contribute to the replacement of animal testing in drug development, (2) increase ... Prime Contractor: Fundacion Hospital Universitario 'La Fe', Experimental Hepatology Unit, Research Center; Valencia; Espana.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Toxikologie; Auslese; Hirsch; Tierversuch; Tier; Mensch; Bedarf; Zellkultur; Niere; Zelle; Baumstamm; Toxin; Siebung; Bahnsteig; Werkzeug; Leberschaden; Vorgang; Technik; Vermehrung; Krankenhaus; Forschung; Einwohner; Tracer; Bauelement; Fortpflanzungsgefährdung; Chronische Toxizität; Nanotoxizität;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	504761

<b>Gesamtsumme</b>	3390254 EUR
<b>Projektpartner</b>	Fundacion Hospital Universitario 'La Fe', Experimental Hepatology Unit, Research Center National University of Ireland Innsbruck Medical University, Institute of physiology, Medical Faculty, RENAL cell biology and experimental nephrology Group Vrije Universiteit Brussel Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale
<b>DS-Nummer</b>	00083292
<b>Originalthema</b>	<b>Vermeidung von In-vivo-Lungenfunktionsmessungen in pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Avoidance of in vivo lung function measurements in pharmacologic and toxicologic studies
<b>Institution</b>	Forschungszentrum Borstel-Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Uhlig, Stefan (04537/188478) - suhlig@fz-borstel.de
<b>Laufzeit</b>	01.08.2004 - 31.07.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es entsteht zunehmend Bedarf, Industriechemikalien und Umweltschadstoffe auf ihr irritatives und allergenes Potential und die damit verbundene Verschlechterung der Lungenfunktion zu testen. Diese Messungen werden in vivo durchgeführt und sind mit erheblicher Belastung für die Tiere verbunden. Ziel ist die Entwicklung und Validierung von Ersatzmethoden zu den bisher gebräuchlichen Tierversuchen. Ersatz von in vivo- durch in vitro-Testverfahren: die Messung der Bronchialobstruktion wurde in vitro an lebenden Lungenschnitten (PCLS) etabliert und soll nun an den gängigen In-vivo-Lungenfunktionsmessungen validiert werden. Diese neue Methode zeichnet sich dadurch aus, dass unter Zellkulturbedingungen die Bronchokonstriktion über den Durchmesser der Atemwege mikroskopisch erfasst und mit Hilfe digitaler Bildverarbeitung quantifiziert werden kann. Die Methode soll für die Testung von Industrie- und Haushaltschemikalien angewendet werden. Hierbei können an den Lungenschnitten eines Tieres mehrere Dosierungen getestet werden. Die erarbeiteten Ergebnisse sollen in intern. Zeitschriften publiziert werden. Bei erfolgreicher Validierung der Methode soll sie in Zukunft im FZ Borstel und im FhG/TEM Hannover eingesetzt werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	There is an increasing need to test industrial chemicals and environmental pollutants for their irritant and allergenic potential and measure the associated lung function impairment. Such measurements are performed in vivo and cause substantial distress to the experimental animals involved. The aim of this project is to develop and validate alternative methods to the current standard of animal experimentation. Replacing in vivo by in vitro testing methods: Measurement of bronchoconstriction has been established in vitro in precision-cut lung slices (PCLS) and shall now be validated by means of established in vivo lung function measurements. The distinguishing feature of this new method is that it allows to microscopically observe the bronchoconstriction under cell culture conditions by means of the airway diameter and quantify it by digital image processing. The method is aimed to be used in the testing of industrial and household chemicals. It allows to test different doses on the lung slices of a single animal. The results of the project work are planned to be published in international journals. If the method can be successfully validated, it will be used in the future at the Borstel Research Center and at the Fraunhofer ITEM, Hannover.
<b>Schlagworte</b>	Tier; Vermeidung von Tierversuchen; In-Vitro; Schadstoff; Haushaltschemikalien; Dosierung; In-Vivo; Atmung; Bildverarbeitung; Atemtrakt; Lunge; Gesundheitszustand; Tierschutz; Endokrines System; Umweltchemikalien; Schadstoffwirkung; Stoffbewertung; Toxikologische Bewertung; Gesundheitsgefährdung; Biologische Wirkung; Toxizität; Versuchstier; Organschädigung; Umweltmedizin;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313292B
<b>Gesamtsumme</b>	147879 EUR

<b>Projektpartner</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung, Zentralverwaltung
<b>DS-Nummer</b>	00083291
<b>Originalthema</b>	<b>Vermeidung von In-vivo-Lungenfunktionsmessungen in pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Avoidance of in vivo lung function measurements in pharmacologic and toxicologic studies
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
<b>Projektleiter</b>	Dr.rer.nat. Braun, Armin (0511/5350263)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2004 - 31.07.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es entsteht zunehmend Bedarf, Industriechemikalien+ Umweltschadstoffe auf ihr irritatives+allergenes Potential und die damit verbundene Verschlechterung der Lungenfunktion zu testen. Diese Messungen werden in vivo durchgeführt +sind mit erheblichem Belastung für die Tiere verbunden. Ziel ist die Entwicklung+Validierung von Ersatzmethoden zu den bisher gebräuchlichen Tierversuchen. Ersatz von in vivo- durch in vitro-Testverfahren:die Messung der Bronchialobstruktion wurde in vitro an lebenden Lungenschnitten (PCLS) etabliert +soll nun an den gängigen In-vivo-Lungenfunktionsmessungen validiert werden. Diese neue Methode zeichnet sich dadurch aus, dass unter Zellkulturbedingungen die Bronchokonstriktion über den Durchmesser der Atemwege mikroskopisch erfasst + mit Hilfe digitaler Bildverarbeitung quantifiziert werden kann. Die Methode soll für die Testung von Industrie-+Haushaltschemikalien angewendet werden. Hierbei können an den Lungenschnitten eines Tieres mehrere Dosierungen getestet werden. Die erarbeiteten Ergebnisse sollen in intern. Zeitschriften publiziert werden. Bei erfolgreicher Validierung der Methode soll sie in Zukunft im FZ Borstel +im FHI-ITEM eingesetzt werden
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	There is an increasing need to test industrial chemicals and environmental pollutants for their irritant and allergenic potential and measure the associated lung function impairment. Such measurements are performed in vivo and cause substantial distress to the experimental animals involved. The aim of this project is to develop and validate alternative methods to the current standard of animal experimentation. Replacing in vivo by in vitro testing methods: Measurement of bronchoconstriction has been established in vitro in precision-cut lung slices (PCLS) and shall now be validated by means of established in vivo lung function measurements. The distinguishing feature of this new method is that it allows to microscopically observe the bronchoconstriction under cell culture conditions by means of the airway diameter and quantify it by digital image processing. The method is aimed to be used in the testing of industrial and household chemicals. It allows to test different doses on the lung slices of a single animal. The results of the project work are planned to be published in international journals. If the method can be successfully validated, it will be used in the future at the Borstel Research Center and at the Fraunhofer ITEM, Hannover.
<b>Schlagworte</b>	Tier; Vermeidung von Tierversuchen; In-Vitro; Schadstoff; Haushaltschemikalien; Dosierung; In-Vivo; Atmung; Bildverarbeitung; Atemtrakt; Lunge; Gesundheitszustand; Tierschutz; Endokrines System; Umweltchemikalien; Schadstoffwirkung; Stoffbewertung; Toxikologische Bewertung; Gesundheitsgefährdung; Biologische Wirkung; Toxizität; Versuchstier; Organschädigung; Umweltmedizin;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313292A
<b>Gesamtsumme</b>	432292 EUR
<b>Projektpartner</b>	Forschungszentrum Borstel-Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

<b>DS-Nummer</b>	00083289
------------------	----------

<b>Verbundthema</b>	<b>Erfassung und Analyse hepatotoxischer Wirkungsmechanismen zur Prädiktion kanzerogener Wirkungen von chemischen Stoffen im subakuten Toxizitätstest (28-Tage/OECD TG 407)</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt: Genexpressionsanalysen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Detection and analysis of hepatotoxic modes of action for prediction of carcinogenic effects of chemicals using the subacute toxicity test (28 days/ OECD TG 407) - Part 1
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Borlak, Jürgen (0511/8572034)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2004 - 30.06.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Durch komplementären Einsatz etablierter Methoden der molekularen Toxikologie beim chronischen Toxizitätstest sollen Biomarker und Muster biochemischer Antworten gesucht werden, die eine schnelle Prädiktion toxischer Eigenschaften von Chemikalien bis hin zur Kanzerogenität erlauben. Eine bessere Nutzung eines Standard-Toxizitätstest kann zur Reduzierung belastender Langzeit-Studien an Labornagern verwendet werden. Zunächst erfolgt die Planung der Tierstudie für eine unverzügliche simultane Durchführung. Nach Beginn des tiereperimentellen Teiles mit allen ausgewählten Referenzchemikalien erfolgt die Bearbeitung der daraus anfallenden Proben in den Laboren. Die Datensätze werden mittels biostatistischer und bioinformatischer Methoden ausgewertet und auf die Präsenz von Kanzerogenitäts-relevanten Signalen geprüft. Laufende Studien lieferten Informationen, dass eine Analyse von Rattenleber-Homogenaten unter Einsatz von Modell-Karzinogenen Expressionsmuster in Abhängigkeit von Kanzerogenese-assoziierten Veränderungen ergibt. Dies trifft bereits für die Expositionsphase zu, so dass zur Auffindung von Markern während des subakuten Toxizitätstests gute Chancen bestehen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Detection and analysis of hepatotoxic modes of action for prediction of carcinogenic effects of chemicals using the subacute toxicity test (28 days/ OECD TG 407) Assessment of the health risk posed by chemicals is based on exposure analysis and on the performance and evaluation of toxicity testing in animals. This traditional approach of toxicity testing involves a number of problems. In particular, long-term testing to detect carcinogenic effects is rather time-consuming and raises ethical concern. Due to species-specific differences, there remain problems in the evaluation of results from animal studies and their extrapolation to man, unless mechanistic data are provided. Toxicogenomic and -proteomic approaches are widely explored to evaluate their usefulness for detecting early toxicological endpoints and for gaining insight into the mechanisms behind the toxic response. In this study, effects of different types of hepatocarcinogens and non-carcinogens are analyzed using a common short-term animal bioassay (OECD TG 407). If this strategy proves to be successful by providing specific patterns of toxic mechanisms, this approach may be used to significantly reduce longterm animal studies in the near future.
<b>Schlagworte</b>	OECD; Toxikologie; Kanzerogenität; Kanzerogenese; Leber; Toxikologische Bewertung; Tracer; Ratte; Toxische Substanz; Toxizität; Biologische Wirkung; Krankheit; Gesundheitsgefährdung; Schadstoffaufnahme; Neurotoxizität; Struktur-Wirkung-Beziehung; Tumorgenese; Kanzerogener Stoff; Zelle; Physiologische Wirkung; Mutagenität; Säugetier; Tierversuch; Versuchstier; Schadstoffexposition; Organschädigung; Zytotoxizität; Biologisches Gewebe; Schadstoffwirkung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313138
<b>Gesamtsumme</b>	551147 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	00083290
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Erfassung und Analyse hepatotoxischer Wirkungsmechanismen zur Prädiktion kanzerogener Wirkungen von chemischen Stoffen im subakuten Toxizitätstest (28-Tage Test/ nach OECD TG 407)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Detection and analysis of hepatotoxic modes of action for prediction of carcinogenic effects of chemicals using the subacute toxicity test (28 days/ OECD TG 407)
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung, Fachbereich 8 Chemikalienbewertung

<b>Projektleiter</b>	PD Dr. Richter-Reichhelm, Hans-Bernhard (01888/4123832)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2004 - 30.09.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Durch komplementären Einsatz etablierter Methoden der molekularen Toxikologie beim chronischen Toxizitätstest sollen Biomarker und Muster biochemischer Antworten gesucht werden, die eine schnelle Prädiktion toxischer Eigenschaften von Chemikalien bis hin zur Kanzerogenität erlauben. Eine bessere Nutzung eines Standard-Toxizitätstest kann zur Reduzierung belastender Langzeit-Studien an Labornagern verwendet werden. Zunächst sollen bereits vorhandene Proben aus chronischen Toxizitätstests bearbeitet werden (Vorstudie). Nach Beginn des tierexperimentellen Teiles mit ausgewählten Referenzchemikalien erfolgt die Bearbeitung der daraus anfallenden Proben (Hauptstudie). Die Datensätze werden mittels biostatistischer und bioinformatischer Methoden ausgewertet und auf die Präsenz von Kanzerogenitäts-relevanten Signalen geprüft. Laufende Studien lieferten Informationen, dass eine Analyse von Rattenleber-Homogenaten unter Einsatz von Modell-Karzinogenen Expressionsmuster in Abhängigkeit von Kanzerogenese-assoziierten Veränderungen ergibt. Dies trifft bereits für die Expositionsphase zu, so dass zur Auffindung von Markern während des subakuten Toxizitätstests gute Chancen bestehen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Detection and analysis of hepatotoxic modes of action for prediction of carcinogenic effects of chemicals using the subacute toxicity test (28 days/ OECD TG 407) Assessment of the health risk posed by chemicals is based on exposure analysis and on the performance and evaluation of toxicity testing in animals. This traditional approach of toxicity testing involves a number of problems. In particular, long-term testing to detect carcinogenic effects is rather time-consuming and raises ethical concern. Due to species-specific differences, there remain problems in the evaluation of results from animal studies and their extrapolation to man, unless mechanistic data are provided. Toxicogenomic and -proteomic approaches are widely explored to evaluate their usefulness for detecting early toxicological endpoints and for gaining insight into the mechanisms behind the toxic response. In this study, effects of different types of hepatocarcinogens and non-carcinogens are analyzed using a common short-term animal bioassay (OECD TG 407). If this strategy proves to be successful by providing specific patterns of toxic mechanisms, this approach may be used to significantly reduce longterm animal studies in the near future.
<b>Schlagworte</b>	OECD; Toxikologie; Kanzerogenität; Kanzerogenese; Leber; Toxikologische Bewertung; Tracer; Ratte; Toxische Substanz; Toxizität; Biologische Wirkung; Krankheit; Gesundheitsgefährdung; Schadstoffaufnahme; Neurotoxizität; Struktur-Wirkung-Beziehung; Tumorgenese; Kanzerogener Stoff; Zelle; Physiologische Wirkung; Mutagenität; Säugetier; Tierversuch; Versuchstier; Schadstoffexposition; Organschädigung; Zytotoxizität; Biologisches Gewebe; Schadstoffwirkung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313139
<b>Gesamtsumme</b>	864327 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	00083288
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Erfassung und Analyse hepatotoxischer Wirkungsmechanismen zur Prädiktion kanzerogener Wirkungen von chemischen Stoffen im subakuten Toxizitätstest (28-Tage Test/ nach OECD TG 407)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Detection and analysis of hepatotoxic modes of action for prediction of carcinogenic effects of chemicals using the subacute toxicity test (28 days/ OECD TG 407)
<b>Institution</b>	Merck KGaA - Institut für Toxikologie - Tox E
<b>Projektleiter</b>	Dr. Kroeger, Michaela (06151/723587)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2004 - 30.06.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Durch komplementären Einsatz etablierter Methoden der molekularen Toxikologie beim chronischen Toxizitätstest sollen Biomarker und Muster biochemischer Antworten gesucht werden, die eine schnelle Prädiktion toxischer Eigenschaften von Chemikalien bis hin zur Kanzerogenität erlauben. Eine bessere Nutzung eines Standard-Toxizitätstest kann zur Reduzierung belastender Langzeit-Studien an Labornagern verwendet werden. Zunächst erfolgt die Planung der Tierstudie für eine unverzügliche simultane

Duchführung. Nach Beginn des tierexperimentellen Teiles mit allen ausgewählten Referenzchemikalien erfolgt die Bearbeitung der daraus anfallenden Proben in den Laboren. Die Datensätze werden mittels biostatistischer und bioinformatischer Methoden ausgewertet und auf die Präsenz von Kanzerogenitäts-relevanten Signalen geprüft. Laufende Studien lieferten Informationen, dass eine Analyse von Rattenleber-Homogenaten unter Einsatz von Modell-Karzinogenen Expressionsmuster in Abhängigkeit von Kanzerogenese-assoziierten Veränderungen ergibt. Dies trifft bereits für die Expositionsphase zu, so dass zur Auffindung von Markern während des subakuten Toxizitätstests gute Chancen bestehen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Detection and analysis of hepatotoxic modes of action for prediction of carcinogenic effects of chemicals using the subacute toxicity test (28 days/ OECD TG 407) Assessment of the health risk posed by chemicals is based on exposure analysis and on the performance and evaluation of toxicity testing in animals. This traditional approach of toxicity testing involves a number of problems. In particular, long-term testing to detect carcinogenic effects is rather time-consuming and raises ethical concern. Due to species-specific differences, there remain problems in the evaluation of results from animal studies and their extrapolation to man, unless mechanistic data are provided. Toxicogenomic and -proteomic approaches are widely explored to evaluate their usefulness for detecting early toxicological endpoints and for gaining insight into the mechanisms behind the toxic response. In this study, effects of different types of hepatocarcinogens and non-carcinogens are analyzed using a common short-term animal bioassay (OECD TG 407). If this strategy proves to be successful by providing specific patterns of toxic mechanisms, this approach may be used to significantly reduce longterm animal studies in the near future.

**Schlagworte**

Toxikologie; Kanzerogenität; Kanzerogenese; Leber; Toxikologische Bewertung; Tracer; Ratte; Toxische Substanz; Toxizität; Biologische Wirkung; Krankheit; Gesundheitsgefährdung; Schadstoffaufnahme; Neurotoxizität; Struktur-Wirkung-Beziehung; Tumorgenese; Kanzerogener Stoff; Zelle; Physiologische Wirkung; Mutagenität; Säugetier; Tierversuch; Versuchstier; Schadstoffexposition; Organschädigung; Zytotoxizität; Biologisches Gewebe; Schadstoffwirkung; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen**

CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

313137

**Gesamtsumme**

1085710 EUR

**DS-Nummer**

01034394

**Originalthema**

**Verbundprojekt: Zelltransfektionsarray - eine Hochdurchsatzmethode für Genfunktionsstudien in Säugetierzellen als Alternative zu knockout und transgenen Mausstudien, Teilprojekt 3**

**Themenübersetzung**

Transfected-cell array - a high throughput tool for gene functional studies in mammalian cells as alternative to knockout and transgenic mouse studies - Part 3

**Institution**

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

**Projektleiter**

Schffold, Alexander (030/28460700)

**Laufzeit**

01.05.2004 - 31.12.2007

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Projektziel ist die Etablierung einer genomischen Hochdurchsatz-Plattform basierend auf der Technologie des Zelltransfektionsarrays (TCA) zur Entwicklung einer effizienten Methode für funktionelle Genanalysen in primären Zellen als Alternative zum Tierversuch. Durch den Einsatz der Techniken von RNA Interferenz (RITA) und Genüberexpression (DTCA) werden wir ein in vitro Verfahren etablieren, dessen Anwendung zu einer signifikanten Reduktion von knockout-Analysen und Überexpressionsstudien im Tierversuch beitragen wird. Im Mikroarray-Format gespottete siRNA und cDNA wird für den nachfolgenden Transfer in mehrere humane Zelllinien sowie Primärzellen der Immunantwort, mit Transfektionsreagenz inkubiert. Die Zielgen-Produkte werden mittels Immunfluoreszenz detektiert. Durch Zytometrie sollen die anhand TCA gewonnenen Daten auf Einzelzellebene bestätigt werden. Entwicklung und Optimierung der RITA- und DTCA-Technologie werden zu einer deutlichen Reduktion von in vivo Experimenten an genetisch veränderten Tieren führen. Die kommerzielle Nutzung einzelner, im Verlauf des Projekts entwickelter Elemente der TCA-Technik, wird durch den Industriepartner des Konsortiums erfolgen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Loss-of-function studies using knock-out mice and gain-of-function studies using transgenic mice are a well-established approach to study gene function in in vivo situation. Besides undisputed contribution in

the field of functional genomics these techniques intrinsically require a large number of animals for the production of the gene-manipulated animals as well as for the testing of gene function in the various physiologic cell populations. This requirement raises ethical issues concerning experimentation on animals, but it is also expensive due to the high cost of animal maintenance. Therefore, there is a clear need for development and optimization of in vitro technologies, which could contribute to reduction, if not replacement, of animals in the existing knockout and transgenic mice technology. In this proposal we aim to develop a high-throughput in vitro experimental approach, the transfected cell array (TCA), in primary mammalian cells as an alternative to generation of genetically manipulated animals for loss-of-function as well as for gain-of-function studies. For that purpose we will use the RNA interference (RNAi) technology, which allows a specific inactivation of target genes. Thus, genes functions in various cell types can be investigated. Throughout this project the transfected cell array technique will be also used for gene overexpression studies, whereby many different genes will be transfected in parallel into the cells. Hence, gain-of-function effects of gene overexpression on cellular physiology will be observed. The array-based method allows for high throughput functional analysis of hundreds of genes with the minimal cell number requirements. Moreover, usage of primary cells implies that experimental results can be directly transferred into in vivo situation in animal models and man. Taking together the ultimate goal of this project is to establish a robust and efficient functional genomics technology platform which can lead to substantial reduction of animal experimentation in the field of molecular genetics.

<b>Schlagworte</b>	Zelle; Tierversuch; In-Vitro; Komplementäre DNA; In-Vivo; Genetik; Tier; Wertermittlung; Brunnen; Studie; Gen; Gebiet; Ackerland; Technik; Bevölkerung; Kosten; Instandhaltung; Bedarf; RNA; Wirkung; Physiologie; Mensch; Bahnsteig; Blei; Schaden; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313068C
<b>Gesamtsumme</b>	298522 EUR
<b>Projektpartner</b>	Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik QIAGEN GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01034392
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Zelltransfektionsarray - eine Hochdurchsatzmethode für Genfunktionsstudien in Säugetierzellen als Alternative zu knockout und transgenen Mausstudien; Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Transfected-cell array - a high throughput tool for gene functional studies in mammalian cells as alternative to knockout and transgenic mouse studies - Part 1
<b>Institution</b>	Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik
<b>Projektleiter</b>	Janitz, Michael (030/84131486) - janitz@molgen.mpg.de
<b>Laufzeit</b>	01.05.2004 - 30.04.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Projektziel ist die Etablierung einer genomischen Hochdurchsatz-Plattform basierend auf der Technologie des Zelltransfektionsarrays (TCA) zur Entwicklung einer effizienten Methode für funktionelle Genanalysen in primären Zellen als Alternative zum Tierversuch. Durch den Einsatz der Techniken von RNA Interferenz (RITA) und Genüberexpression (DTCA) werden wir ein in vitro Verfahren etablieren, dessen Anwendung zu einer signifikanten Reduktion von knockout-Analysen und Überexpressionsstudien im Tierversuch beitragen wird. Im Mikroarray-Format gespottete siRNA und cDNA wird für den nachfolgenden Transfer in mehrere humane Zelllinien sowie Primärzellen der Immunantwort, mit Transfektionsreagenz inkubiert. Die Zielgen-Produkte werden mittels Immunfluoreszenz detektiert. Durch Zytometrie sollen die anhand TCA gewonnenen Daten auf Einzelzellebene bestätigt werden. Entwicklung und Optimierung der RITA- und DTCA-Technologie werden zu einer deutlichen Reduktion von in vivo Experimenten an genetisch veränderten Tieren führen. Die kommerzielle Nutzung einzelner, im Verlauf des Projekts entwickelter Elemente der TCA-Technik, wird durch den Industriepartner des Konsortiums erfolgen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Loss-of-function studies using knock-out mice and gain-of-function studies using transgenic mice are a well-established approach to study gene function in in vivo situation. Besides undisputed contribution in the field of functional genomics these techniques intrinsically require a large number of animals for the production of the gene-manipulated animals as well as for the testing of gene function in the various physiologic cell populations. This requirement raises ethical issues concerning experimentation on animals,



but it is also expensive due to the high cost of animal maintenance. Therefore, there is a clear need for development and optimization of in vitro technologies, which could contribute to reduction, if not replacement, of animals in the existing knockout and transgenic mice technology. In this proposal we aim to develop a high-throughput in vitro experimental approach, the transfected cell array (TCA), in primary mammalian cells as an alternative to generation of genetically manipulated animals for loss-of-function as well as for gain-of-function studies. For that purpose we will use the RNA interference (RNAi) technology, which allows a specific inactivation of target genes. Thus, genes functions in various cell types can be investigated. Throughout this project the transfected cell array technique will be also used for gene overexpression studies, whereby many different genes will be transfected in parallel into the cells. Hence, gain-of-function effects of gene overexpression on cellular physiology will be observed. The array-based method allows for high throughput functional analysis of hundreds of genes with the minimal cell number requirements. Moreover, usage of primary cells implies that experimental results can be directly transferred into in vivo situation in animal models and man. Taking together the ultimate goal of this project is to establish a robust and efficient functional genomics technology platform which can lead to substantial reduction of animal experimentation in the field of molecular genetics.

<b>Schlagworte</b>	Zelle; Tierversuch; In-Vitro; Komplementäre DNA; In-Vivo; Genetik; Tier; Wertermittlung; Gebiet; Brunnen; Studie; Gen; Ackerland; Technik; Bevölkerung; Kosten; Instandhaltung; Bedarf; RNA; Wirkung; Physiologie; Mensch; Bahnsteig; Blei; Werkzeug; Maus; Schaden; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313068A
<b>Gesamtsumme</b>	323764 EUR
<b>Projektpartner</b>	QIAGEN GmbH Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

<b>DS-Nummer</b>	01034393
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Zelltransinfektionsarray - eine Hochdurchsatzmethode für Genfunktionsstudien in Säugetierzellen als Alternative zu knockout und transgenen Mausstudien; Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Transfected-cell array - a high throughput tool for gene functional studies in mammalian cells as alternative to knockout and transgenic mouse studies - Part 2
<b>Institution</b>	QIAGEN GmbH
<b>Projektleiter</b>	Bielke, Wolfgang (02103/2916175)
<b>Laufzeit</b>	01.05.2004 - 31.03.2008
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Studium von 'loss-of-function'-Mutationen anhand von knockout Tieren und 'gain-offunction' Mechanismen mit konsekutiver Überexpression der interessierenden Gene im Mausmodell sind allgemein etablierte in vivo Methoden zur Analyse von spezifischen Genfunktionen. Der unbestrittenen Bedeutung dieser Methoden im Bereich der funktionellen Genomik steht die Tatsache gegenüber, dass diese Techniken an sich eine große Anzahl an Versuchstieren benötigen und zwar sowohl für die Generierung der gewünschten, genmanipulierten Organismen als auch für die weiterführenden Analysen der Genfunktionen in den verschiedensten physiologischen Zellpopulationen. Dies wirft ethische Grundsatzfragen bezüglich der Anzahl der durchgeführten Tierversuche auf, und ist darüber hinaus, aufgrund der Kostenintensität einer Tierzucht, zusätzlich teuer. Außerdem entsteht ein hoher Aufwand bei Erwerb und Haltung von Versuchstieren sowie bei der Projektdurchführung selbst. Es gibt daher einen eindeutigen Bedarf für die Entwicklung und Optimierung von in vitro Technologien, die auf Ersatz- und Ergänzungssysteme zum Tierversuch und zu den etablierten knockout und transgenen Mausmodellen abzielen. In dem vorliegenden Projekt beabsichtigen wir die Entwicklung einer effizienten in vitro Methodik, das Zelltransfektionsarray (Transfected-Cell Array, TCA), welches wir als Alternative zur Generierung genmanipulierter Tiere sowohl für 'loss-of-function'- als auch für 'gain-of-function'-Analysen in primären Säugetierzellen etablieren wollen. Wir werden dazu zum einen die RNA Interferenz (RNAi)-Technologie nutzen, die es erlaubt, direkt in primären Zellsystemen bestimmte Zielgene zu inaktivieren und damit ihre Funktion gleichzeitig in unterschiedlichsten Zelltypen zu analysieren. Zum anderen werden wir die vorgestellte Technologie für Genüberexpressionsstudien nutzen, indem wir parallel viele verschiedene Gene transfizieren, um ihre Effekte auf die zelluläre Physiologie bei einer Überexpression gleichzeitig zu untersuchen. Der Array-basierte Ansatz soll in beiden Fällen ermöglichen, eine große Anzahl, für eine bestimmte Zellfunktion

möglicherweise relevante Kandidatengene parallel auszuschalten bzw. zu überexprimieren und so ihre Bedeutung im physiologischen Kontext zu prüfen. Durch die Verwendung hochaufgereinigter primärer Zellen kann dabei die Genfunktion direkt in den physiologischen Zielzellen untersucht werden. Gleichzeitig werden für diesen Ansatz nur minimale Zellmengen benötigt. Beides würde zu einer erheblichen Reduzierung von Tierexperimenten auf dem Gebiet der in vivo Genmanipulation führen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Loss-of-function studies using knock-out mice and gain-of-function studies using transgenic mice are a well-established approach to study gene function in in vivo situation. Besides undisputed contribution in the field of functional genomics these techniques intrinsically require a large number of animals for the production of the gene-manipulated animals as well as for the testing of gene function in the various physiologic cell populations. This requirement raises ethical issues concerning experimentation on animals, but it is also expensive due to the high cost of animal maintenance. Therefore, there is a clear need for development and optimization of in vitro technologies, which could contribute to reduction, if not replacement, of animals in the existing knockout and transgenic mice technology. In this proposal we aim to develop a high-throughput in vitro experimental approach, the transfected cell array (TCA), in primary mammalian cells as an alternative to generation of genetically manipulated animals for loss-of-function as well as for gain-of-function studies. For that purpose we will use the RNA interference (RNAi) technology, which allows a specific inactivation of target genes. Thus, genes functions in various cell types can be investigated. Throughout this project the transfected cell array technique will be also used for gene overexpression studies, whereby many different genes will be transfected in parallel into the cells. Hence, gain-of-function effects of gene overexpression on cellular physiology will be observed. The array-based method allows for high throughput functional analysis of hundreds of genes with the minimal cell number requirements. Moreover, usage of primary cells implies that experimental results can be directly transferred into in vivo situation in animal models and man. Taking together the ultimate goal of this project is to establish a robust and efficient functional genomics technology platform which can lead to substantial reduction of animal experimentation in the field of molecular genetics.

**Schlagworte**

Mutation; Tier; Gen; In-Vivo; Versuchstier; Gentechnisch veränderte Organismen; Tierversuch; Tierzucht; In-Vitro; Zelle; Physiologie; Zellphysiologie; Gentechnik; Wertermittlung; Gebiet; Brunnen; Studie; Ackerland; Technik; Bevölkerung; Kosten; Instandhaltung; Bedarf; RNA; Wirkung; Mensch; Bahnsteig; Blei; Genetik; Schaden; Vermeidung von Tierversuchen;

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0313068B

**Gesamtsumme**

930104 EUR

**Projektpartner**

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik  
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

**DS-Nummer**

01034387

**Originalthema**

**Weiterentwicklung eines in vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen der Maus: Analyse embryotoxischer Wirkungen unter Berücksichtigung neuer Endprodukte und der Metabolisierung bei Verwendung einer erweiterten Stoffauswahl**

**Institution**

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

**Projektleiter**

Spielmann, Horst (0188/84122270) - zebet@bfr.bund.de

**Laufzeit**

01.04.2004 - 30.09.2007

**Kurzbeschreibung  
Deutsch**

Zur Untersuchung des embryotoxischen Potentials von Wirkstoffen und Chemikalien kommen nach OECD-Richtlinien vorwiegend Tierversuche zum Einsatz, die zum einen sehr zeitaufwendig und kostenintensiv sind und zum anderen mit einer starken Belastung für die Versuchstiere einhergehen. Der bei der ZEBET entwickelte Embryonale Stammzell-Test (EST) steht diesen Tierversuchen als Alternativmethode gegenüber. Ziel des geplanten Verbundprojektes ist die Weiterentwicklung und Optimierung des EST in folgenden Punkten: (1.) Verbreiterung der Datenbasis durch eine erweiterte Stoffauswahl, (2.) Integration eines metabolisierenden Systems zur Erkennung pro-teratogener Substanzen und (3.) Die Detektion von weiteren gewebespezifischen Endpunkten (Neuronen) neben der Herzmuskelzellendifferenzierung. Durch diese Weiterentwicklungen kann der EST einen hohen Stellenwert als Ersatzmethode zu den etablierten in vivo-Verfahren zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Chemikalien, Arzneimitteln,

	Kosmetika und Pflanzenschutzmitteln erfahren.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Improving a murine embryonic stem cell-based in vitro embryotoxicity test (phase II): Incorporation of cellular metabolism, establishment of new developmental endpoints and extension to new substance classes Assessing toxicity of chemicals for development and the reproductive cycle requires extensive screening and multi-generation studies. For chemicals used as drugs, segment studies have to be conducted covering preconceptional exposure as well as preand postnatal development including the lactation period (guidelines of the International Conference on Harmonization, ICH, 1993). These in vivo test methods are time-consuming, expensive and have to be carried out on high numbers of laboratory animals. Therefore, new predictive screens for risk assessment with respect to developmental toxicity need to be developed with the ultimate goal of reducing animal use and testing more chemicals than can be accommodated by conventional whole-animal testing. In vitro alternatives such as whole embryo cultures and cellular models using primary cultures and permanent cell lines have been developed. In the most recently developed test, the embryonic stem cell test (EST), blastocystderived pluripotent embryonic stem (ES) cells of the mouse are used to assess the embryotoxic potential of test chemicals. In an international ECVAM validation study the EST has been demonstrated to be a reliable nonanimal test system for embryotoxicity using a set of 20 reference compounds characterized by high quality in vivo embryotoxicity data assessed in laboratory animals and humans. In a joint research project funded by the BMBF the EST protocol has been successfully improved by establishing molecular endpoints of differentiation in cultured ES cells. In this novel approach the expression level of tissuespecific marker proteins under influence of the test chemical are quantified by intracellular flow cytometry and Real-Time TaqMan-PCR. Compared to the morphological analysis of beating cardiomyocytes, expression profiles of selected tissue-specific marker genes may facilitate the adaptation of the EST to applications in highthroughput screening systems. The EST can be usefully employed as a component of the risk/hazard assessment process. However, experts from regulatory authorities as well the pharmaceutical industry recommended further improvements of the assay system. Limitations identified focused primarily on the limited number of test compounds tested in the ECVAM validation trial, the absence of a metabolic system in the EST and the selection of a toxicological endpoint based on cardiac differentiation of ES cells which may lead to false negative results if specific cell types other than the myocardium are affected by the test chemical. ...
<b>Schlagworte</b>	Teratogenität; Wirkstoff; Chemikalien; OECD; Richtlinie; Tierversuch; Versuchstier; Datenbank; Stoffwechsel; In-Vivo; Arzneimittel; Kosmetika; Pflanzenschutzmittel; In-Vitro; Maus; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313070A
<b>Gesamtsumme</b>	437926 EUR
<b>Projektpartner</b>	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik Bayer Pharma AG, Experimentelle Toxikologie, Abteilung Labordiagnostik Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie Nycomed GmbH, Institut für präklinische Arzneimittelsicherheit

<b>DS-Nummer</b>	01034390
<b>Originalthema</b>	<b>Weiterentwicklung eines in vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen der Maus: Analyse der embryotoxischen Wirkung unter Berücksichtigung der Metabolisierung - Synthese von Stoffgruppen und Analyse der Metaboliten</b>
<b>Institution</b>	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik
<b>Projektleiter</b>	Nau, Heinz (0511/8567600)
<b>Laufzeit</b>	01.04.2004 - 30.09.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zur Untersuchung des embryotoxischen Potentials von Wirkstoffen und Chemikalien kommen nach OECD-Richtlinien vorwiegend Tierversuche zum Einsatz, die zum einen sehr zeitaufwendig und kostenintensiv sind und zum anderen mit einer starken Belastung für die Versuchstiere einhergehen. Der bei der ZEBET entwickelte Embryonale Stammzell-Test (EST) steht diesen Tierversuchen als Alternativmethode gegenüber. Ziel des geplanten Verbundprojektes ist die Weiterentwicklung und Optimierung des EST in folgenden Punkten: (1.) Verbreiterung der Datenbasis durch eine erweiterte Stoffauswahl, (2.) Integration eines metabolisierenden Systems zur Erkennung pro-teratogener Substanzen und (3.) die Detektion von weiteren

gewebespezifischen Endpunkten (Neuronen) neben der Herzmuskelzellendifferenzierung. Durch diese Weiterentwicklungen kann der EST einen hohen Stellenwert als Ersatzmethode zu den etablierten in vivo-Verfahren zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Chemikalien, Arzneimitteln, Kosmetika und Pflanzenschutzmitteln erfahren.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

Improving a murine embryonic stem cell-based in vitro embryotoxicity test (phase II): Incorporation of cellular metabolism, establishment of new developmental endpoints and extension to new substance classes Assessing toxicity of chemicals for development and the reproductive cycle requires extensive screening and multi-generation studies. For chemicals used as drugs, segment studies have to be conducted covering preconceptional exposure as well as preand postnatal development including the lactation period (guidelines of the International Conference on Harmonization, ICH, 1993). These in vivo test methods are time-consuming, expensive and have to be carried out on high numbers of laboratory animals. Therefore, new predictive screens for risk assessment with respect to developmental toxicity need to be developed with the ultimate goal of reducing animal use and testing more chemicals than can be accommodated by conventional whole-animal testing. In vitro alternatives such as whole embryo cultures and cellular models using primary cultures and permanent cell lines have been developed. In the most recently developed test, the embryonic stem cell test (EST), blastocystderived pluripotent embryonic stem (ES) cells of the mouse are used to assess the embryotoxic potential of test chemicals. In an international ECVAM validation study the EST has been demonstrated to be a reliable nonanimal test system for embryotoxicity using a set of 20 reference compounds characterized by high quality in vivo embryotoxicity data assessed in laboratory animals and humans. In a joint research project funded by the BMBF the EST protocol has been successfully improved by establishing molecular endpoints of differentiation in cultured ES cells. In this novel approach the expression level of tissuespecific marker proteins under influence of the test chemical are quantified by intracellular flow cytometry and Real-Time TaqMan-PCR. Compared to the morphological analysis of beating cardiomyocytes, expression profiles of selected tissue-specific marker genes may facilitate the adaptation of the EST to applications in highthroughput screening systems. The EST can be usefully employed as a component of the risk/hazard assessment process. However, experts from regulatory authorities as well the pharmaceutical industry recommended further improvements of the assay system. Limitations identified focused primarily on the limited number of test compounds tested in the ECVAM validation trial, the absence of a metabolic system in the EST and the selection of a toxicological endpoint based on cardiac differentiation of ES cells which may lead to false negative results if specific cell types other than the myocardium are affected by the test chemical. ...

**Schlagworte**

Teratogenität; Wirkstoff; Chemikalien; OECD; Richtlinie; Tierversuch; Versuchstier; Datenbank; Stoffwechsel; In-Vivo; Arzneimittel; Kosmetika; Pflanzenschutzmittel; In-Vitro; Maus; Synthese; Stoffwechselprodukt; Vermeidung von Tierversuchen;

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0313070D

**Gesamtsumme**

355158 EUR

**Projektpartner**

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)  
Bayer Pharma AG, Experimentelle Toxikologie, Abteilung Labordiagnostik  
Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Nycomed GmbH, Institut für präklinische Arzneimittelsicherheit

**DS-Nummer**

01034389

**Originalthema**

**Weiterentwicklung eines in vitro-Embryotoxizitätstests mit Embryonalen Stammzellen der Maus: Aufbau eines exogenen Metabolisierungssystems unter Anwendung subzellulärer Fraktionen (S9-Mix) und permanenter Zelllinien (Hepatozyten)**

**Institution**

Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie

**Projektleiter**

Klug, Stephan (030/84451755)

**Laufzeit**

01.04.2004 - 31.12.2007

**Kurzbeschreibung**

Zur Untersuchung des embryotoxischen Potentials von Wirkstoffen und Chemikalien kommen nach OECD-

---

<b>Deutsch</b>	Richtlinien vorwiegend Tierversuche zum Einsatz, die zum einen sehr zeitaufwendig und kostenintensiv sind und zum anderen mit einer starken Belastung für die Versuchstiere einhergehen. Der bei der ZEBET entwickelte Embryonale Stammzell-Test (EST) steht diesen Tierversuchen als Alternativmethode gegenüber. Ziel des geplanten Verbundprojektes ist die Weiterentwicklung und Optimierung des EST in folgenden Punkten: (1.) Verbreiterung der Datenbasis durch eine erweiterte Stoffauswahl, (2.) Integration eines metabolisierenden Systems zur Erkennung pro-teratogener Substanzen und (3.) die Detektion von weiteren gewebespezifischen Endpunkten (Neuronen) neben der Herzmuskelzellendifferenzierung. Durch diese Weiterentwicklungen kann der EST einen hohen Stellenwert als Ersatzmethode zu den etablierten in vivo-Verfahren zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Chemikalien, Arzneimitteln, Kosmetika und Pflanzenschutzmitteln erfahren.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Improving a murine embryonic stem cell-based in vitro embryotoxicity test (phase II): Incorporation of cellular metabolism, establishment of new developmental endpoints and extension to new substance classes Assessing toxicity of chemicals for development and the reproductive cycle requires extensive screening and multi-generation studies. For chemicals used as drugs, segment studies have to be conducted covering preconceptional exposure as well as preand postnatal development including the lactation period (guidelines of the International Conference on Harmonization, ICH, 1993). These in vivo test methods are time-consuming, expensive and have to be carried out on high numbers of laboratory animals. Therefore, new predictive screens for risk assessment with respect to developmental toxicity need to be developed with the ultimate goal of reducing animal use and testing more chemicals than can be accommodated by conventional whole-animal testing. In vitro alternatives such as whole embryo cultures and cellular models using primary cultures and permanent cell lines have been developed. In the most recently developed test, the embryonic stem cell test (EST), blastocystderived pluripotent embryonic stem (ES) cells of the mouse are used to assess the embryotoxic potential of test chemicals. In an international ECVAM validation study the EST has been demonstrated to be a reliable nonanimal test system for embryotoxicity using a set of 20 reference compounds characterized by high quality in vivo embryotoxicity data assessed in laboratory animals and humans. In a joint research project funded by the BMBF the EST protocol has been successfully improved by establishing molecular endpoints of differentiation in cultured ES cells. In this novel approach the expression level of tissuespecific marker proteins under influence of the test chemical are quantified by intracellular flow cytometry and Real-Time TaqMan-PCR. Compared to the morphological analysis of beating cardiomyocytes, expression profiles of selected tissue-specific marker genes may facilitate the adaptation of the EST to applications in highthroughput screening systems. The EST can be usefully employed as a component of the risk/hazard assessment process. However, experts from regulatory authorities as well the pharmaceutical industry recommended further improvements of the assay system. Limitations identified focused primarily on the limited number of test compounds tested in the ECVAM validation trial, the absence of a metabolic system in the EST and the selection of a toxicological endpoint based on cardiac differentiation of ES cells which may lead to false negative results if specific cell types other than the myocardium are affected by the test chemical. ...
<b>Schlagworte</b>	Teratogenität; Wirkstoff; Chemikalien; OECD; Richtlinie; Tierversuch; Versuchstier; Datenbank; Stoffwechsel; In-Vivo; Arzneimittel; Kosmetika; Pflanzenschutzmittel; In-Vitro; Maus; Leber; Zelle; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313070C
<b>Gesamtsumme</b>	351479 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Bayer Pharma AG, Experimentelle Toxikologie, Abteilung Labordiagnostik Nycomed GmbH, Institut für präklinische Arzneimittelsicherheit Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik

---

<b>DS-Nummer</b>	01034388
<b>Originalthema</b>	<b>Weiterentwicklung eines in vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen der Maus: Analyse embryotoxischer Wirkungen unter Berücksichtigung neuer Endpunkte und der Metabolisierung unter Verwendung einer erweiterten Stoffauswahl</b>
<b>Institution</b>	Bayer Pharma AG, Experimentelle Toxikologie, Abteilung Labordiagnostik

<b>Projektleiter</b>	Becker, Klaus (030/46815837)
<b>Laufzeit</b>	01.04.2004 - 31.10.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	<p>Zur Prüfung der embryotoxischen Eigenschaften von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln, kosmetischen Inhaltsstoffen und Arzneimitteln kommen bis heute vorwiegend Tierversuche zum Einsatz, die zum einen sehr zeitaufwendig und kostenintensiv sind und zum anderen mit einer starken Belastung für die schwangeren Versuchstiere einhergehen. Aus diesem Grund wird der Entwicklung von aussagekräftigen und zeitsparenden in vitro-Methoden, die auf Zellkulturverfahren basieren und als Alternativverfahren zum Tierversuch dienen können, eine zunehmende Bedeutung beigemessen. Als eine vielversprechende Ersatz- und Ergänzungsmethode zum konventionellen Tierversuch mit Ratten und Mäusen erwies sich der Embryonale Stammzell-Test (EST) Dieses Testmodell nutzt das Potential pluripotenter embryonaler Stammzellen der Maus, in vitro spontan in terminal differenzierte somatische Zellen aller drei Keimblätter, unter anderem auch in kontrahierende Herzmuskelzellen, zu differenzieren. Zur Vorhersage des embryotoxischen Potentials von Prüfsubstanzen wird die Hemmung der Differenzierung pluripotenter embryonaler Stammzellen der Maus in kontrahierende Herzmuskelzellen gemessen. Im Rahmen einer internationalen Ringstudie des Europäischen Zentrums für Alternativmethoden (ECVAM), bei der insgesamt 20 Chemikalien mit unterschiedlichen embryotoxischen Eigenschaften untersucht wurden, hat der EST sehr erfolgreich abgeschnitten. Darauf aufbauend wurde im Jahr 2000 im Rahmen eines vom BMBF geförderten Forschungsprojektes mit der Weiterentwicklung des Tests unter Einbeziehung molekularer Marker begonnen. Da diese Arbeiten sehr erfolgreich verliefen, kann die Differenzierung nun qualitativ und quantitativ durch FACS-Analysen und quantitative PCR erfasst werden. Außerdem konnte die Dauer des EST erheblich verkürzt werden. Durch diese Verbesserungen ist der EST nun beim teil-automatischen Screening neuer Stoffe als in vitro-Embryotoxizitätstest einsetzbar und er wird dazu bereits erfolgreich in der Arzneimittelindustrie zu diesem Zweck angewendet. Für die behördliche Akzeptanz des EST halten Experten aus internationalen Zulassungsbehörden und der Arzneimittelindustrie die Testung weiterer Stoffe bzw. Stoffgruppen, die Einbeziehung von metabolisierenden Systemen zur Erkennung proteratogener Substanzen und die Detektion weiterer gewebespezifischer Endpunkte für absolut erforderlich. Aus den genannten Gründen soll der EST im Fortsetzungsprojekt anwendungsorientiert in folgenden Punkten erweitert und optimiert werden: Verbreiterung der Datenbasis - Auswahl von Stoffen und Substanzklassen unterschiedlicher Teratogenität und deren Untersuchung im EST mit biometrischer Auswertung und Erstellung eines verbesserten Prädiktionsmodells (PM). Metabolismus - Etablierung und Vergleich metabolisierender primärer und permanenter Zelllinien (einschl. verschiedener Spezies) und Entwicklung verschiedener Testsysteme (z.B. Co-Kultur). ...</p>
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	<p>Improving a murine embryonic stem cell-based in vitro embryotoxicity test (phase II): Incorporation of cellular metabolism, establishment of new developmental endpoints and extension to new substance classes Assessing toxicity of chemicals for development and the reproductive cycle requires extensive screening and multi-generation studies. For chemicals used as drugs, segment studies have to be conducted covering preconceptional exposure as well as preand postnatal development including the lactation period (guidelines of the International Conference on Harmonization, ICH, 1993). These in vivo test methods are time-consuming, expensive and have to be carried out on high numbers of laboratory animals. Therefore, new predictive screens for risk assessment with respect to developmental toxicity need to be developed with the ultimate goal of reducing animal use and testing more chemicals than can be accommodated by conventional whole-animal testing. In vitro alternatives such as whole embryo cultures and cellular models using primary cultures and permanent cell lines have been developed. In the most recently developed test, the embryonic stem cell test (EST), blastocystderived pluripotent embryonic stem (ES) cells of the mouse are used to assess the embryotoxic potential of test chemicals. In an international ECVAM validation study the EST has been demonstrated to be a reliable nonanimal test system for embryotoxicity using a set of 20 reference compounds characterized by high quality in vivo embryotoxicity data assessed in laboratory animals and humans. In a joint research project funded by the BMBF the EST protocol has been successfully improved by establishing molecular endpoints of differentiation in cultured ES cells. In this novel approach the expression level of tissuespecific marker proteins under influence of the test chemical are quantified by intracellular flow cytometry and Real-Time TaqMan-PCR. Compared to the morphological analysis of beating cardiomyocytes, expression profiles of selected tissue-specific marker genes may facilitate the adaptation of the EST to applications in highthroughput screening systems. The EST can be usefully employed as a component of the risk/hazard assessment process. However, experts from regulatory authorities as well the pharmaceutical industry recommended further improvements of the assay system. Limitations identified focused primarily on the limited number of test compounds tested in the ECVAM validation trial, the absence of a metabolic system in the EST and the selection of a toxicological endpoint based on cardiac differentiation of ES cells which may lead to false negative results if specific cell types other than the myocardium are affected by the test chemical. ...</p>

<b>Schlagworte</b>	Teratogenität; Industriechemikalien; Pflanzenschutzmittel; Arzneimittel; Tierversuch; Versuchstier; In-Vitro; Ratte; Maus; Zelle; Vorhersage; Datenbank; Chemikalien; Tracer; Pharmazeutische Industrie; Behörde; Akzeptanz; Stoffwechsel; PM1; PM2,5; PM10; Vermeidung von Tierversuchen; Europa;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313070B
<b>Gesamtsumme</b>	636912 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie Nycomed GmbH, Institut für präklinische Arzneimittelsicherheit Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik

<b>DS-Nummer</b>	01034391
<b>Originalthema</b>	<b>Weiterentwicklung eines in vitro-Embryotoxizitätstests mit embryonalen Stammzellen der Maus: Analyse embryotoxischer Wirkungen unter Berücksichtigung neuer Endpunkte und der Metabolisierung unter Verwendung einer erweiterten Stoffauswahl</b>
<b>Institution</b>	Nycomed GmbH, Institut für präklinische Arzneimittelsicherheit
<b>Projektleiter</b>	Meyer, Frauke (040/69422451)
<b>Laufzeit</b>	01.04.2004 - 31.10.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zur Untersuchung des embryotoxischen Potentials von Wirkstoffen und Chemikalien kommen nach OECD-Richtlinien vorwiegend Tierversuche zum Einsatz, die zum einen sehr zeitaufwendig und kostenintensiv sind und zum anderen mit einer starken Belastung für die Versuchstiere einhergehen. Der bei der ZEBET entwickelte Embryonale Stammzell-Test (EST) steht diesen Tierversuchen als Alternativmethode gegenüber. Ziel des geplanten Verbundprojektes ist die Weiterentwicklung und Optimierung des EST in folgenden Punkten: (1.) Verbreiterung der Datenbasis durch eine erweiterte Stoffauswahl, (2.) Integration eines metabolisierenden Systems zur Erkennung pro-teratogener Substanzen und (3.) die Detektion von weiteren gewebespezifischen Endpunkten (Neuronen) neben der Herzmuskelzellendifferenzierung. Durch diese Weiterentwicklungen kann der EST einen hohen Stellenwert als Ersatzmethode zu den etablierten in vivo-Verfahren zur Prüfung des reproduktionstoxikologischen Potentials von Chemikalien, Arzneimitteln, Kosmetika und Pflanzenschutzmitteln erfahren.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Improving a murine embryonic stem cell-based in vitro embryotoxicity test (phase II): Incorporation of cellular metabolism, establishment of new developmental endpoints and extension to new substance classes Assessing toxicity of chemicals for development and the reproductive cycle requires extensive screening and multi-generation studies. For chemicals used as drugs, segment studies have to be conducted covering preconceptional exposure as well as preand postnatal development including the lactation period (guidelines of the International Conference on Harmonization, ICH, 1993). These in vivo test methods are time-consuming, expensive and have to be carried out on high numbers of laboratory animals. Therefore, new predictive screens for risk assessment with respect to developmental toxicity need to be developed with the ultimate goal of reducing animal use and testing more chemicals than can be accommodated by conventional whole-animal testing. In vitro alternatives such as whole embryo cultures and cellular models using primary cultures and permanent cell lines have been developed. In the most recently developed test, the embryonic stem cell test (EST), blastocystderived pluripotent embryonic stem (ES) cells of the mouse are used to assess the embryotoxic potential of test chemicals. In an international ECVAM validation study the EST has been demonstrated to be a reliable nonanimal test system for embryotoxicity using a set of 20 reference compounds characterized by high quality in vivo embryotoxicity data assessed in laboratory animals and humans. In a joint research project funded by the BMBF the EST protocol has been successfully improved by establishing molecular endpoints of differentiation in cultured ES cells. In this novel approach the expression level of tissuespecific marker proteins under influence of the test chemical are quantified by intracellular flow cytometry and Real-Time TaqMan-PCR. Compared to the morphological analysis of beating cardiomyocytes, expression profiles of selected tissue-specific marker genes may facilitate the adaptation of the EST to applications in highthroughput screening systems. The EST can be usefully employed as a component of the risk/hazard assessment process. However, experts

from regulatory authorities as well the pharmaceutical industry recommended further improvements of the assay system. Limitations identified focused primarily on the limited number of test compounds tested in the ECVAM validation trial, the absence of a metabolic system in the EST and the selection of a toxicological endpoint based on cardiac differentiation of ES cells which may lead to false negative results if specific cell types other than the myocardium are affected by the test chemical. ...

<b>Schlagworte</b>	Teratogenität; Wirkstoff; Chemikalien; OECD; Richtlinie; Tierversuch; Versuchstier; Datenbank; Stoffwechsel; In-Vivo; Arzneimittel; Kosmetika; Pflanzenschutzmittel; In-Vitro; Maus; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313070E
<b>Gesamtsumme</b>	560840 EUR
<b>Projektpartner</b>	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Bayer Pharma AG, Experimentelle Toxikologie, Abteilung Labordiagnostik Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie

<b>DS-Nummer</b>	01034447
<b>Originalthema</b>	<b>Three-dimensional reconstruction of human corneas by tissue engineering (CORNEA ENGINEERING)</b>
<b>Institution</b>	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Hornhautbank
<b>Projektleiter</b>	Dr. Bednarz, Jürgen (040/428036726)
<b>Laufzeit</b>	01.01.2004 - 31.12.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	The goal of the proposed research project is to reconstruct a human cornea in vitro, for use both in corneal grafting and as an alternative to animal models for cosmeto-pharmacotoxicity testing. The project responds to the urgent need to develop new forms of corneal replacements as alternatives to the use of donor corneas, in view of the worldwide shortage of donors, the increasing risk of transmissible diseases, the widespread use of corrective surgery, which renders corneas unsuitable for grafting, and the severe limitations of currently available synthetic polymer-based artificial corneas (keratoprotheses). The originality of the proposal lies in the use of recombinant human extra cellular matrix proteins to build a engineered-engineered scaffold to support growth of the different cell types found in the cornea, cells to be derived from human adult stem cell pools. The development of a reconstructed human cornea will represent a real breakthrough, allowing diseased or damaged corneas to be replaced by tissue-engineered human corneal equivalents that resemble in all respects their natural counterparts. The proposal also responds to impending ED legislation banning the marketing of cosmetic products that have been tested on animals, using procedures such as the Raise rabbit eye irritation test. The development of tissue-engineered corneas will provide a non-animal alternative, which will therefore alleviate animal suffering. The project will lead to a transformation of industry to meet societal needs using innovative, knowledge-based approaches integrating Nan technology and biotechnology. The project brings together 14 participants with complementary expertise from 9 different countries, including basic scientists, ophthalmologists and industrialists (three Sees). Ethical and standardisation aspects will also be included. Prime Contractor: Centre National de la Recherche Scientifique, Institut de Biologie et Chimie des Proteines - UMR5086; Paris; France.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Tier; Bedarf; Spenderorganismus; Vermehrung; Risiko; Krankheit; Arztpraxis; Protein; Wachstum [biologisch]; Zelle; Baumstamm; Tümpel; Biologisches Gewebe; Gesetzgebung; Marketing; Kaninchen; Blei; Industrie; Biotechnologie; Gutachten; See [Binnengewässer]; Eichung; Biologie; Kosmetika; Mensch; Adulte; Frankreich;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	504017
<b>Gesamtsumme</b>	4214680 EUR
<b>Projektpartner</b>	Centre National de la Recherche Scientifique, Institut de Biologie et Chimie des Proteines - UMR5086 University Dundee, Department of Civil Engineering



Banque Francaise des Yeux  
 Universite De Liege, Department of Preclinical Sciences Mi, Faculty of Medicine, Laboratory of Connective Tissue Biology  
 Lunds Universitet, Department of Cell and Molecular Biology

## Jahr 2003

<b>DS-Nummer</b>	00083282
<b>Verbundthema</b>	<b>Entwicklung eines Fischembryotests als Alternative für verlängerte und chronische Fischtests: Analyse toxischer Wirkungen auf der Basis veränderter Genexpression im Danio rerio-Embryotest (GenDarT)</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Sensitive Marker-Gene - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a fish embryo test as alternative to prolonged and chronic fish tests: Analysis of toxic effects based on modified gene expression patterns in the Danio rerio embryo test - Part 1
<b>Institution</b>	Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Zelltoxikologie <Leipzig>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Scholz, Stefan (0341/2352334) - stefan.scholz@ufz.de
<b>Laufzeit</b>	01.10.2003 - 31.12.2006
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Für die Prüfung der Ökotoxizität im Rahmen der Zulassung von Chemikalien, Bioziden, Pflanzenschutzmitteln und Veterinärpharmaka werden akute, verlängerte und chronische Fischtests eingesetzt. Für Humanpharmaka kann aufgrund zu erwartender Änderungen des Zulassungsverfahrens ebenfalls mit einer Durchführung dieser Tests gerechnet werden. Mit dem Zebrafisch-Embryotest (DarT - Danio rerio-Toxizitätstest) bzw. Fischei-Test steht im Rahmen der Chemikalien- und Abwasserprüfung eine Alternative für akute Fischtests zur Verfügung. Für verlängerte und chronische Fischtests gibt es jedoch noch keine Ersatzmethoden. Versuche mit Embryonen von Wirbeltieren (Embryokultur) zählen nach dem Tierschutzgesetz zu den schmerzfreien in vitro-Methoden (Organkultur) und sind als Ersatzmethoden anerkannt. Ziel des Forschungsprojektes ist die Entwicklung eines Verfahrens, das die Aussagefähigkeit ökotoxikologischer Untersuchungen mit Fischembryonen erweitert und dadurch den Ersatz von verlängerten bzw. chronischen Fischtests ermöglicht. Die Exposition mit Chemikalien kann unmittelbar oder mittelbar zu einer Veränderung von Genexpressionsmustern führen. Durch Analyse dieser Genexpressionsmuster im Zebrafisch-Embryo soll ein geeignetes Vorhersagemodell für verlängerte und chronische Fischtoxizität entwickelt werden. Hierzu werden mit Hilfe von zwei Modellsubstanzen (3,4-Dichloranilin und Cadmiumchlorid) unter Verwendung eines Zebrafisch-Oligo-Arrays mit 14.000 unabhängigen Gensequenzen zunächst geeignete sensitive Marker-Gene identifiziert (d.h. Gene, die bei Exposition mit Chemikalien induziert oder reprimiert sind). Mit Hilfe ausgewählter Marker-Gene wird dann ein Testsystem auf Basis der RT-PCR entwickelt und für die Analyse weiterer Testsubstanzen eingesetzt. Hierzu werden 15-20 Testsubstanzen ausgewählt, für die bereits Daten aus verlängerten und chronischen Fischtests vorliegen. Außerdem werden Genexpressionsmuster von exponierten Embryonal-, Larval- und Juvenilstadien verglichen. Anschließend wird überprüft, ob die Veränderungen der Genexpressionsmuster im Embryo mit toxischen Effekten in verlängerten und chronischen Fischtests korrelieren. Auf Basis der Projektergebnisse soll ein Vorschlag für eine Prüfrichtlinie erarbeitet werden, die den Ersatz von verlängerten und chronischen Fischtest durch den Genexpressions-Danio rerio-Toxizitätstest (Gen-DarT) ermöglichen soll. Das Forschungsprojekt wird in Zusammenarbeit des UFZ (Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Department Zelltoxikologie), der Technischen Universität Dresden (Institut für Hydrobiologie) und der ECT Ökotoxikologie GmbH (Flörsheim/Main) durchgeführt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Summary Acute, prolonged and chronic fish tests are used for ecotoxicity testing in the process of the registration of chemicals, biocides, pesticides and veterinary pharmaceuticals. For human pharmaceuticals, the performance of these tests can also be anticipated in future registration processes. An alternative test system for the acute fish test, the zebrafish embryo test (DarT - Danio rerio toxicity test) or fish-egg test, respectively, is available for the testing of chemicals and whole effluents. Until now, no alternative test methods have been developed for prolonged and chronic fish tests. According to the animal protection act, investigations with vertebrate embryos belong to the pain-free in vitro methods (organ cultures) and are admitted as alternative test systems. Thus, the aim of the study is to develop the fish embryo test towards a test system, which can replace prolonged and chronic fish tests. Exposure to chemicals can directly influence the expression of target genes. It may also lead to the modification of gene expression patterns

via interference with signal transduction pathways and/or by induction of stress/protective responses of the cell. The objective of this research project is to develop a test system based on gene expression for zebrafish embryos to predict toxic effects in chronic and prolonged fish tests. In order to identify appropriate sensitive marker genes, zebrafish embryos will be exposed to two model test substances, 3,4-dichloroaniline and cadmium chloride. The gene expression patterns will be analysed using an oligo DNA array containing 14,000 independent gene sequences of the zebrafish. Differentially expressed genes will be identified and suitable genes will be selected as markers to establish an RT-PCR based test system. Using this test system 15-20 test substances and their effects on the expression of the selected marker genes will be analysed. For this purpose, test substances for which results of prolonged and chronic fish tests are available, will be selected. Furthermore gene expression patterns of exposed embryos, larvae and juvenile fish will be compared. It will be verified, whether there is a correlation between gene expression patterns in fish embryos and toxic effects in prolonged and chronic fish tests. Based on the results of the project, a proposal for a test guideline that allows the replacement of chronic fish tests by a gene expression Danio rerio toxicity test (Gen-DarT) will be developed. The research project is a cooperation of the UFZ Centre for Environmental Research Leipzig-Halle (Department Cell Toxicology), the University of Dresden (Institute of Hydrobiology) and ECT Oekotoxikologie GmbH (Flörsheim/Main).

<b>Schlagworte</b>	Fischttest; Exposition; Schadstoff; Chemikalienprüfung; Embryo; Toxizität; Gen; Markergen; PCR-Technik; Fischttoxizität; Chemikalien; Pflanzenschutzmittel; Chemische Industrie; Behörde; Wirkungsanalyse; Planung; Prüfvorschrift; Risikoanalyse; DNA; Genom; Biotest; Biologische Wirkung; Schadstoffwirkung; Genexpression; Verfahrensvergleich; Biologisches Verfahren; Biochemische Methode; Schadstoffexposition; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313016
<b>Gesamtsumme</b>	309980 EUR
<b>Projektpartner</b>	Technische Universität Dresden, Fachrichtung Wasserwesen, Institut für Hydrobiologie ECT Oekotoxikologie <Flörsheim am Main>

<b>DS-Nummer</b>	00083283
<b>Verbundthema</b>	<b>Entwicklung eines Fischembryotests als Alternative für verlängerte und chronische Fischttests: Analyse toxischer Wirkungen auf der Basis veränderter Genexpression im Danio rerio-Embryotest</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 2: Toxizitätstests (DarT und ELST)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a fish embryo test as alternative to prolonged and chronic fish tests: Analysis of toxic effects based on modified gene expression patterns in the Danio rerio embryo test - Part 2
<b>Institution</b>	Technische Universität Dresden, Fachrichtung Wasserwesen, Institut für Hydrobiologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Nagel, Roland (0351/46335462) - rnagel@rcs.urz.tu-dresden.de
<b>Laufzeit</b>	01.10.2003 - 30.09.2006
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Für die Prüfung der Ökotoxizität von Chemikalien im Rahmen des Chemikalien- und des Pflanzenschutzgesetzes werden akute, verlängerte und chronische Fischttests eingesetzt. Für die Chemikalienprüfung steht mit dem Embryo-Test mit dem Zebraabärbling (DarT - Danio rerio Toxizitäts-Test) und für die Abwasserprüfung mit dem Fischei-Test, in dem ebenfalls Embryonen des Zebraabärblings eingesetzt werden, Alternativen für akute Tests zur Verfügung. Für verlängerte und chronische Fischttests gibt es jedoch noch keine Ersatzmethoden. Versuche mit Embryonen von Wirbeltieren (Embryokultur) zählen nach dem Tierschutzgesetz zu den schmerzfreien in vitro-Methoden (Organkultur) und sind als Ersatzmethode anerkannt. Ziel des Forschungsprojektes ist die Entwicklung eines Verfahrens, das die Aussagefähigkeit ökotoxikologischer Untersuchungen mit Fischembryonen erweitert und dadurch auch einen Ersatz von verlängerten bzw. chronischen Fischttests ermöglicht. Toxische Effekte von Umweltchemikalien können unmittelbar oder mittelbar zu einer Veränderung von Genexpressionsmustern führen. Durch Analyse dieser Genexpressionsmuster in Embryonen des Zebraabärblings soll ein geeignetes

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	<p>Vorhersagemodell für die verlängerte und chronische Fischtoxizität entwickelt werden. Hierzu werden mit Hilfe von zwei Modellsubstanzen (3,4-Dichloranilin, Cadmiumchlorid) unter Verwendung eines Zebrafisch-Oligo-Array mit 14 000 unabhängigen Gensequenzen zunächst geeignete sensitive Marker-Gene identifiziert (d.h. Gene, die bei Exposition mit Chemikalien induziert oder reprimiert sind). Mit Hilfe ausgewählter Marker-Gene wird dann ein Testsystem auf Basis einer RT-PCR entwickelt und für die Analyse weiterer Testchemikalien eingesetzt. Hierzu werden 15-20 Testchemikalien ausgewählt, für die bereits Daten aus verlängerten und chronischen Fischtests vorliegen. Außerdem werden Genexpressionsmuster von exponierten Embryonen, Larval- und Juvenilstadien verglichen. Durch die vorgesehenen Untersuchungen soll eine Korrelation zwischen Genexpressionsmustern im Embryo und toxischen Effekten in verlängerten und chronischen Fischtests hergestellt werden. Auf Basis dieser Korrelation soll ein Vorschlag für eine Prüfrichtlinie erarbeitet werden, die den Ersatz von verlängerten und chronischen Fischtests durch einen Genexpressions-Danio rerio-Embryotest (Gen-DarT) ermöglichen soll.</p> <p>Summary Acute, prolonged and chronic fish tests are used for ecotoxicity testing in the process of the registration of chemicals, biocides, pesticides and veterinary pharmaceuticals. For human pharmaceuticals, the performance of these tests can also be anticipated in future registration processes. An alternative test system for the acute fish test, the zebrafish embryo test (DarT - Danio rerio toxicity test) or fish-egg test, respectively, is available for the testing of chemicals and whole effluents. Until now, no alternative test methods have been developed for prolonged and chronic fish tests. According to the animal protection act, investigations with vertebrate embryos belong to the pain-free in vitro methods (organ cultures) and are admitted as alternative test systems. Thus, the aim of the study is to develop the fish embryo test towards a test system, which can replace prolonged and chronic fish tests. Exposure to chemicals can directly influence the expression of target genes. It may also lead to the modification of gene expression patterns via interference with signal transduction pathways and/or by induction of stress/protective responses of the cell. The objective of this research project is to develop a test system based on gene expression for zebrafish embryos to predict toxic effects in chronic and prolonged fish tests. In order to identify appropriate sensitive marker genes, zebrafish embryos will be exposed to two model test substances, 3,4-dichloroaniline and cadmium chloride. The gene expression patterns will be analysed using an oligo DNA array containing 14,000 independent gene sequences of the zebrafish. Differentially expressed genes will be identified and suitable genes will be selected as markers to establish an RT-PCR based test system. Using this test system 15-20 test substances and their effects on the expression of the selected marker genes will be analysed. For this purpose, test substances for which results of prolonged and chronic fish tests are available, will be selected. Furthermore gene expression patterns of exposed embryos, larvae and juvenile fish will be compared. It will be verified, whether there is a correlation between gene expression patterns in fish embryos and toxic effects in prolonged and chronic fish tests. Based on the results of the project, a proposal for a test guideline that allows the replacement of chronic fish tests by a gene expression Danio rerio toxicity test (Gen-DarT) will be developed. The research project is a cooperation of the UFZ Centre for Environmental Research Leipzig-Halle (Department Cell Toxicology), the University of Dresden (Institute of Hydrobiology) and ECT Oekotoxikologie GmbH (Flörsheim/Main).</p>
<b>Schlagworte</b>	Fischtest; Markergen; Gen; Exposition; Chemikalien; Chemikalienprüfung; Wirkungsanalyse; Toxikologische Bewertung; Planung; Embryo; Prüfverfahren; Stoffbewertung; Toxizität; Fischtoxizität; Prüfvorschrift; Risikoanalyse; DNA; Genom; Biotest; Biologische Wirkung; Schadstoffwirkung; Genexpression; Biologisches Verfahren; Biochemische Methode; Schadstoffexposition; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313017
<b>Gesamtsumme</b>	178499 EUR
<b>Projektpartner</b>	Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Department Zelltoxikologie <Leipzig> ECT Oekotoxikologie <Flörsheim am Main>

**DS-Nummer** 00083286

**Originalthema** Verbundprojekt: In vitro Testsysteme zur Früherkennung Nieren-karzinogener Substanzen

<b>Institution</b>	Bayer AG, PH-PD Toxikologie, Abteilung Molekulare und Genetische Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Ellinger-Ziegelbauer, Heidrun (0202/364396)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2003 - 30.09.2006
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Antrags ist es, ein schnelles, effizientes und robustes in vitro System zur Früherkennung Nieren-karzinogener Substanzen, sei es als Prä-Screening in der Entwicklung neuer Pharmaka oder bei der Überprüfung von Fremd- und Naturstoffen zur Risikoabschätzung und -Charakterisierung aufzubauen. Im Arbeitsplan wird das kanzerogene Risiko von Xenobiotika zur Abklärung funktioneller und genetischer Veränderungen nach Applikation epigenetischer und genotoxischer Substanzen erfasst. Das Testsystem basiert auf Ratten- und Humanzellen (Reduktion von Tierversuchen bei Anwendung der 3R-Regel) und modernsten zellbiologischen/molekularbiologischen Methoden. Wir charakterisieren frühe molekular-toxikologische Veränderungen in Nierenzellkulturen in Abhängigkeit vom Typ (Mechanismus: epigenetisch oder genotoxisch) und der kanzerogenen Substanz. Als Ergebnis liefern wir ein prä-screening Modell, das einerseits eine direkte Risikoextrapolation von Xenobiotika auf den Menschen und andererseits auch die verbesserte Interpretation bereits bestehender in vivo Studien in Tieren und somit deren Extrapolation auf den Menschen erlaubt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	On a long term basis, this in vitro test system shall reduce the amount of animal experimentation necessary for testing substances for carcinogenic potential, as substances, which test positive, must not be further investigated using in vivo experiments. Furthermore, the use of primary human cells, confers additional advantages on this test system, namely improved human risk assessment as well better interpretation of previously conducted in vivo studies. This project, which is funded by the federal ministry for education and research within the framework of the program 'Biotechnologie - Chancen nutzen und gestalten' with the aim to replace or reduce animal experimentation, is being carried out by the University of Konstanz (research group environmental toxicology), in cooperation with the University of Kaiserslautern (research group cell biology) and Bayer AG (Department of Molecular and Genetic Toxicology).
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Früherkennung; Niere; Naturstoff; Xenobiotika; Tierversuch; Mensch; Tier; Kanzerogener Stoff; Risikoanalyse; Kanzerogenität; Genotoxizität; Ratte; Genetik; Mutagenität; In-Vivo; Toxizität; Kombinationswirkung; Toxische Substanz; Organ; Leber; Arzneimittel; Zelle; Biologie; Toxikologie; Gesundheit; Gesundheitsvorsorge; Monitoring; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) UA80 - Umwelt und Gesundheit - Untersuchungen und Methoden GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313024C
<b>Gesamtsumme</b>	349955 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Konstanz Universität Kaiserslautern

---

<b>DS-Nummer</b>	00083284
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: In vitro Testsysteme zur Früherkennung Nieren-karzinogener Substanzen</b>
<b>Institution</b>	Universität Konstanz, Umwelttoxikologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Dietrich, Daniel (07531/883518)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2003 - 30.09.2006
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Antrags ist es, ein schnelles, effizientes und robustes in vitro System zur Früherkennung Nieren-karzinogener Substanzen, sei es als Prä-Screening in der Entwicklung neuer Pharmaka oder bei der Überprüfung von Fremd- und Naturstoffen zur Risikoabschätzung und -Charakterisierung aufzubauen. Im Arbeitsplan wird das kanzerogene Risiko von Xenobiotika zur Abklärung funktioneller und genetischer Veränderungen nach Applikation epigenetischer und genotoxischer Substanzen erfasst. Das Testsystem basiert auf Ratten- und Humanzellen (Reduktion von Tierversuchen bei Anwendung der 3R-Regel) und modernsten zellbiologischen/molekularbiologischen Methoden. Wir charakterisieren frühe molekular-toxikologische Veränderungen in Nierenzellkulturen in Abhängigkeit vom Typ (Mechanismus: epigenetisch

oder genotoxisch) und der kanzerogenen Substanz. Als Ergebnis liefern wir ein prä-screening Modell, das einerseits eine direkte Risikoextrapolation von Xenobiotika auf den Menschen und andererseits auch die verbesserte Interpretation bereits bestehender in vivo Studien in Tieren und somit deren Extrapolation auf den Menschen erlaubt.

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	On a long term basis, this in vitro test system shall reduce the amount of animal experimentation necessary for testing substances for carcinogenic potential, as substances, which test positive, must not be further investigated using in vivo experiments. Furthermore, the use of primary human cells, confers additional advantages on this test system, namely improved human risk assessment as well as better interpretation of previously conducted in vivo studies. This project, which is funded by the federal ministry for education and research within the framework of the program 'Biotechnologie - Chancen nutzen und gestalten' with the aim to replace or reduce animal experimentation, is being carried out by the University of Konstanz (research group environmental toxicology), in cooperation with the University of Kaiserslautern (research group cell biology) and Bayer AG (Department of Molecular and Genetic Toxicology).
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Früherkennung; Niere; Naturstoff; Xenobiotika; Tierversuch; Mensch; Tier; Kanzerogener Stoff; Risikoanalyse; Kanzerogenität; Genotoxizität; Ratte; Genetik; Mutagenität; In-Vivo; Toxizität; Kombinationswirkung; Toxische Substanz; Organ; Leber; Arzneimittel; Zelle; Biologie; Toxikologie; Gesundheit; Gesundheitsvorsorge; Monitoring; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) UA80 - Umwelt und Gesundheit - Untersuchungen und Methoden GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313024A
<b>Gesamtsumme</b>	483619 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität <Kaiserslautern> Bayer AG, Leverkusen (Konzernkommunikation)

<b>DS-Nummer</b>	00083281
<b>Verbundthema</b>	<b>Entwicklung eines Fischembryotests als Alternative für verlängerte und chronische Fischtests: Analyse toxischer Wirkungen auf der Basis veränderter Genexpression im Danio rerio-Embryotest (Gen-DarT)</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 3: Etablierung des Testsystems</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a fish embryo test as alternative to prolonged and chronic fish tests: Analysis of toxic effects based on modified gene expression patterns in the Danio rerio embryo test - Part 3
<b>Institution</b>	ECT Oekotoxikologie <Flörsheim am Main>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Duis, Karen (06145/956475)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2003 - 30.09.2006
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	1. Vorhabensziel: Das Ziel des Verbundprojektes ist die Entwicklung eines Genexpressions-Danio rerio-Embryotests (Gen-DarT), mit dem verlängerte bzw. chronische Fischtests ersetzt werden können. 2. Arbeitsplanung: Die vom Verbundpartner MTT identifizierten Marker-Gene werden von der ECT für die Etablierung von Gen-DarT auf der Basis der RT-PCR-Technik eingesetzt: Ein Testprotokoll wird entwickelt und für die Prüfung von 15-20 Substanzen verwendet. Anschließend wird überprüft, ob die Genexpressionsveränderungen mit klassischen ökotoxikologischen Daten zur chronischen bzw. verlängerten Fischtoxizität korrelieren, d.h. ob Gen-DarT als Ersatzmethode für verlängerte bzw. chronische Fischtests geeignet ist. 3. Geplante Ergebnisverwertung: Ein Entwurf für eine Prüfrichtlinie zur Messung subletaler bzw. chronischer Fischtoxizität mit Gen-DarT wird erstellt und relevanten Gremien vorgestellt. Ziel ist die Einbindung von Gen-DarT in bestehende Prüfstrategien zur Risikobewertung von Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln. Gen-DarT kann dann der Chemischen Industrie und den Behörden als Dienstleistung angeboten werden.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Summary Acute, prolonged and chronic fish tests are used for ecotoxicity testing in the process of the registration of chemicals, biocides, pesticides and veterinary pharmaceuticals. For human pharmaceuticals,

the performance of these tests can also be anticipated in future registration processes. An alternative test system for the acute fish test, the zebrafish embryo test (DarT - Danio rerio toxicity test) or fish-egg test, respectively, is available for the testing of chemicals and whole effluents. Until now, no alternative test methods have been developed for prolonged and chronic fish tests. According to the animal protection act, investigations with vertebrate embryos belong to the pain-free in vitro methods (organ cultures) and are admitted as alternative test systems. Thus, the aim of the study is to develop the fish embryo test towards a test system, which can replace prolonged and chronic fish tests. Exposure to chemicals can directly influence the expression of target genes. It may also lead to the modification of gene expression patterns via interference with signal transduction pathways and/or by induction of stress/protective responses of the cell. The objective of this research project is to develop a test system based on gene expression for zebrafish embryos to predict toxic effects in chronic and prolonged fish tests. In order to identify appropriate sensitive marker genes, zebrafish embryos will be exposed to two model test substances, 3,4-dichloroaniline and cadmium chloride. The gene expression patterns will be analysed using an oligo DNA array containing 14,000 independent gene sequences of the zebrafish. Differentially expressed genes will be identified and suitable genes will be selected as markers to establish an RT-PCR based test system. Using this test system 15-20 test substances and their effects on the expression of the selected marker genes will be analysed. For this purpose, test substances for which results of prolonged and chronic fish tests are available, will be selected. Furthermore gene expression patterns of exposed embryos, larvae and juvenile fish will be compared. It will be verified, whether there is a correlation between gene expression patterns in fish embryos and toxic effects in prolonged and chronic fish tests. Based on the results of the project, a proposal for a test guideline that allows the replacement of chronic fish tests by a gene expression Danio rerio toxicity test (Gen-DarT) will be developed. The research project is a cooperation of the UFZ Centre for Environmental Research Leipzig-Halle (Department Cell Toxicology), the University of Dresden (Institute of Hydrobiology) and ECT Oekotoxikologie GmbH (Flörsheim/Main).

<b>Schlagworte</b>	Fischttest; Markergen; PCR-Technik; Fischtoxizität; Chemikalien; Pflanzenschutzmittel; Chemische Industrie; Behörde; Wirkungsanalyse; Planung; Prüfvorschrift; Risikoanalyse; Toxizität; DNA; Genom; Biotest; Biologische Wirkung; Schadstoffwirkung; Genexpression; Gen; Vergleichsverfahren; Biologisches Verfahren; Biochemische Methode; Schadstoffexposition; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313015
<b>Gesamtsumme</b>	326491 EUR
<b>Projektpartner</b>	UFZ-Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH Technische Universität Dresden

<b>DS-Nummer</b>	00083285
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: In vitro Testsysteme zur Früherkennung Nieren-karzinogener Substanzen</b>
<b>Institution</b>	Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Brüne, Bernhard (0631/2052406)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2003 - 30.09.2006
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Antrags ist es, ein schnelles, effizientes und robustes in vitro Testsystem zur Früherkennung Nieren-karzinogener Substanzen, sei es als Prä-Screening in der Entwicklung neuer Pharmaka oder bei der Überprüfung von Fremd- und Naturstoffen zur Risikoabschätzung und -Charakterisierung aufzubauen. Im Arbeitsplan wird das karzinogene Risiko von Xenobiotika zur Abklärung funktioneller und genetischer Veränderungen nach Applikation epigenetischer und genotoxischer Substanzen erfasst. Das Testsystem basiert auf Ratten- und Humanzellen (Reduktion von Tierversuchen bei Anwendung der 3R-Regel) und modernsten zellbiologischen/molekularbiologischen Methoden. Wir charakterisieren frühe molekular-toxikologische Veränderungen in Nierenzellkulturen in Abhängigkeit vom Typ (Mechanismus: epigenetisch oder genotoxisch) und der karzinogenen Substanz. Als Ergebnis liefern wir ein prä-screening Modell, dass einerseits eine direkte Risikoextrapolation von Xenobiotika auf den Menschen und andererseits auch die

verbesserte Interpretation bereits bestehender in vivo Studien in Tieren und somit deren Extrapolation auf den Menschen erlaubt.

<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	On a long term basis, this in vitro test system shall reduce the amount of animal experimentation necessary for testing substances for carcinogenic potential, as substances, which test positive, must not be further investigated using in vivo experiments. Furthermore, the use of primary human cells, confers additional advantages an this test system, namely improved human risk assessment as well better interpretation of previously conducted in vivo studies. This project, which is funded by the federal ministry for education and research within the framework of the program 'Biotechnologie -Chancen nutzen und gestalten' with the aim to replace or reduce animal experimentation, is being carried out by the University of Konstanz (research group environmental toxicology), in cooperation with the University of Kaiserslautern (research group cell biology) and Bayer AG (Department of Molecular and Genetic Toxicology).
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Früherkennung; Niere; Naturstoff; Xenobiotika; Ratte; Tierversuch; Mensch; Tier; Kanzerogener Stoff; Risikoanalyse; Kanzerogenität; Genetik; Genotoxizität; Mutagenität; In-Vivo; Toxizität; Kombinationswirkung; Toxische Substanz; Organ; Leber; Arzneimittel; Zelle; Biologie; Toxikologie; Gesundheit; Gesundheitsvorsorge; Monitoring; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) UA80 - Umwelt und Gesundheit - Untersuchungen und Methoden GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0313024B
<b>Gesamtsumme</b>	369474 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität Konstanz Bayer AG, Leverkusen (Konzernkommunikation)

<b>DS-Nummer</b>	01034386
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung einer in vitro-Methode zur Bestimmung von Tetanus-Toxizität</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of an in vitro method for the determination of tetanus toxicity
<b>Institution</b>	Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Abteilung Veterinärmedizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Krämer, Beate (06103/777412) - weika@pei.de
<b>Laufzeit</b>	01.07.2003 - 30.06.2007
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Für das bereits geförderte Projekt 'Entwicklung einer in vitro-Methode zur Bestimmung von Tetanus-Toxizität', Projektnr.0312234/Teilprojekt 3 (Gesamtprojektnr.0312234: 'Entwicklung von in-vitro-Methoden zur Prüfung von Qualität und Sicherheit bei Impfstoffen und Diagnostika') wird eine 2. Förderphase beantragt. Der entwickelte Endopeptidase-Assay zum funktionellen Nachweis von Tetanus-Toxizität inTetanusimpfstoffen soll die bisher gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuche im Europäischen Arzneibuch ersetzen. Der Assay ist in Bezug auf die Empfindlichkeit zu optimieren und die Toxoide (Impfstoffe), insbesondere ihre Proteaseaktivität, weiter zu untersuchen. Im Rahmen einer Prävalidierung soll in Zusammenarbeit mit Impfstoffherstellern eine parallele Prüfung in vivo sowie in vitro an mehreren Chargen erfolgen. Die Transferierbarkeit des Assays in andere Labore und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist zu überprüfen. Basierend auf den Ergebnissen der Prävalidierungsstudien, soll sich ein internationaler Ringversuch anschließen als Voraussetzung für eine Monographieänderung. Der Assay wäre als Toxinnachweis einsetzbar.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	Tetanus vaccines are toxoid vaccines, i.e. they are prepared from the toxin of the bacterium Clostridium tetani by detoxification. To rule out possible residual toxicity, the European Pharmacopeia stipulates that both human and veterinary vaccines must be tested in an animal test. Within this safety testing which is compulsory by law, each vaccine batch is tested for the 'absence of toxin and irreversibility of toxoid' in 10 guinea pigs. In the fields of veterinary medicine, the 'safety' of the final product is tested in five guinea-pigs. After receiving an injection of the vaccine, none of the animals may die nor show any signs of disease during an observation period of 3 weeks. Within the BMBF project entitled 'Development of an in vitro

method for the determination of tetanus toxicity', which started on 1st July 2003, an in vitro test system shall be developed to replace the compulsory animal experiment. The in vitro procedure to be established shall be applicable routinely using standard laboratory methods and display a degree of sensitivity comparable with that of the animal test. A precursor project clarified the basic questions and developed the basis for an endopeptidase assay. Like other bacterial toxins, the tetanus molecule has an enzymatic component. After neuronal uptake and axonal transport, tetanus toxin highly specifically cleaves the vesicular membrane protein Synaptobrevin 2 (also called VAMP2) within the cell. This characteristic probably appears to play a crucial part in the pathogenesis of tetanus poisoning. This specific protease activity shall be used for an endopeptidase assay. Endopeptidase assays with an ELISA-like design have already been described for other clostridial toxins (e.g. botulinum toxins). The peptide bond where Synaptobrevin 2 is cleaved specifically by tetanus toxin is situated between the amino acids Gln 76 and Phe 77. In contrast to other metalloproteases, a short peptide is not sufficient to act as full substrate. For the development of the assay, recombinant Synaptobrevin 2 is available to us. The protein has been modified in such a way that it has a polyhistidin tag at the N terminus, and the area coding for the transmembrane region has been deleted. Cleavage assays showed that these modifications do not play a role for the function of synaptobrevin as substrate for tetanus toxin. The assay is based on the principle that recombinant synaptobrevin is bound to a microtitre plate, and that the specific cleavage can be determined after addition of tetanus toxin. The detection of the cleavage is performed by means of a peptide antibody directed against the N terminal peptide sequence which is located directly at the cleavage site. ...<BR>

<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Bestimmungsmethode; Toxizität; Impfstoff; Tierversuch; In-Vivo; Ringversuch; Vermeidung von Tierversuchen; Europa;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	313032
<b>Gesamtsumme</b>	476447 EUR

---

## Jahr 2002

<b>DS-Nummer</b>	01034382
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration mit Hilfe von biotechnologisch hergestellten Hautmodellen - (Phase I), Teilprojekt 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation study for testing of skin penetration using biotechnologically deviced human skin equivalents - Part 3
<b>Institution</b>	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
<b>Projektleiter</b>	Kietzmann, Manfred (0511/9538730)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2002 - 30.09.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Reduktion von Tierversuchen zur kutanen Penetration und Permeation von Fremdstoffen durch eine standardisierte In-Vitro-Methode. Eine validierte Alternativmethode, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen, soll als Ersatz- und Ergänzungsmethode die bei der Entwicklung und Prüfung von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln hohe Zahl der Tierversuche reduzieren. Dazu gehören insbesondere die Untersuchung von mehr als 10 Testsubstanzen, die sich deutlich in Ihrer Lipophilie sowie in ihrem Molekulargewicht unterscheiden. Die Massenbilanz und die Intra- und Inter-Laborvariabilität werden bestimmt. Die Planung des Vorhabens berücksichtigt die Empfehlungen der OECD (Lodz, 1999; online Veröffentlichungen 12/2000). Es soll im Rahmen des beantragten Projektes eine OECD Richtlinie für die Prüfung auf Penetration von Fremdstoffen in sowie der Permeation durch die Haut erarbeitet werden, bei der sog. künstliche menschliche Haut verwendet wird.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of xenobiotics by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing of the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible to



establish a new OECD guideline on the quantification of the skin penetration and permeation by xenobiotics using so-called artificial human skin. The study design is based on the general corresponding recommendations by OECD (Lodz, 1999; published online in 12/2000). It thus includes testing of at least 10 agents, which differ considerably in lipophilicity and molecular weight. Mass balance as well as intra- and interlaboratory variability of data will be determined. At first the test procedure will be developed and prevalidated. In a second separate step validation as well as an in vitro/in vivo comparison will be performed.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Permeabilität; Fremdstoff; In-Vitro; Biotechnologie; Industriechemikalien; Pflanzenschutzmittel; Arzneimittel; Gehör; Testsubstanz; Planung; OECD; On-Line-Betrieb; Richtlinie; Haut; Mensch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312883
<b>Gesamtsumme</b>	159237 EUR
<b>Projektpartner</b>	Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie Technische Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Umwelt-Dermatologie und Allergologie Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Across Barriers GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01034381
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration mit Hilfe von biotechnologisch hergestellten Hautmodellen (Phase I), Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation study for testing of skin penetration using biotechnologically deviced human skin equivalents - Part 2
<b>Institution</b>	Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie
<b>Projektleiter</b>	Lehr, Claus-Michael (06381/3023039)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2002 - 31.08.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Reduktion von Tierversuchen zur kutanen Penetration und Permeation von Fremdstoffen durch eine standardisierte In-Vitro-Methode. Eine validierte Alternativmethode, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen, soll als Ersatz- und Ergänzungsmethode die bei der Entwicklung und Prüfung von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln hohe Zahl der Tierversuche reduzieren. Dazu gehören insbesondere die Untersuchung von mehr als 10 Testsubstanzen, die sich deutlich in Ihrer Lipophilie sowie in ihrem Molekulargewicht unterscheiden. Die Massenbilanz und die Intra- und Inter-Laborvariabilität werden bestimmt. Die Planung des Vorhabens berücksichtigt die Empfehlungen der OECD (Lodz, 1999; online Veröffentlichungen 12/2000). Es soll im Rahmen des beantragten Projektes eine OECD Richtlinie für die Prüfung auf Penetration von Fremdstoffen in sowie der Permeation durch die Haut erarbeitet werden, bei der sog. künstliche menschliche Haut verwendet wird.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of xenobiotics by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing of the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible to establish a new OECD guideline on the quantification of the skin penetration and permeation by xenobiotics using so-called artificial human skin. The study design is based on the general corresponding recommendations by OECD (Lodz, 1999; published online in 12/2000). It thus includes testing of at least 10 agents, which differ considerably in lipophilicity and molecular weight. Mass balance as well as intra- and interlaboratory variability of data will be determined. At first the test procedure will be developed and

prevalidated. In a second separate step validation as well as an in vitro/in vivo comparison will be performed.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Permeabilität; Fremdstoff; In-Vitro; Biotechnologie; Industriechemikalien; Pflanzenschutzmittel; Arzneimittel; Gehör; Testsubstanz; Planung; OECD; On-Line-Betrieb; Richtlinie; Haut; Mensch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312882
<b>Gesamtsumme</b>	175000 EUR
<b>Projektpartner</b>	Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie Technische Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Umwelt-Dermatologie und Allergologie Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Across Barriers GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01034384
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration mit Hilfe von biotechnologisch hergestellten Hautmodellen - (Phase I), Teilprojekt 5</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation study for testing of skin penetration using biotechnologically deviced human skin equivalents - Part 5
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2002 - 30.11.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Reduktion von Tierversuchen zur kutanen Penetration und Permeation von Fremdstoffen durch eine standardisierte In-Vitro-Methode. Eine validierte Alternativmethode, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen, soll als Ersatz- und Ergänzungsmethode die bei der Entwicklung und Prüfung von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln hohe Zahl der Tierversuche reduzieren. Dazu gehören insbesondere die Untersuchung von mehr als 10 Testsubstanzen, die sich deutlich in Ihrer Lipophilie sowie in ihrem Molekulargewicht unterscheiden. Die Massenbilanz und die Intra- und Inter-Laborvariabilität werden bestimmt. Die Planung des Vorhabens berücksichtigt die Empfehlungen der OECD (Lodz, 1999; online Veröffentlichungen 12/2000). Es soll im Rahmen des beantragten Projektes eine OECD Richtlinie für die Prüfung auf Penetration von Fremdstoffen in sowie der Permeation durch die Haut erarbeitet werden, bei der sog. künstliche menschliche Haut verwendet wird.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of xenobiotics by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based an biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing of the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible to establish a new OECD guideline an the quantification of the skin penetration and permeation by xenobiotics using socalled artificial human skin. The study design is based an the general corresponding recommendations by OECD (Lodz, 1999; published online in 12/2000). It thus includes testing of at least 10 agents, which differ considerably in lipophilicity and molecular weight. Mass balance as well as intra- and interlaboratory variability of data will be determined. At first the test procedure will be developed and prevalidated. In a second separate step validation as well as an in vitro/in vivo comparison will be performed.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Permeabilität; Fremdstoff; In-Vitro; Biotechnologie; Industriechemikalien; Pflanzenschutzmittel; Arzneimittel; Gehör; Testsubstanz; Planung; OECD; On-Line-Betrieb; Richtlinie; Haut; Mensch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

<b>Förderkennzeichen</b>	312885
<b>Gesamtsumme</b>	59553 EUR
<b>Projektpartner</b>	Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie Technische Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Umwelt-Dermatologie und Allergologie Across Barriers GmbH
<b>DS-Nummer</b>	01034383
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration mit Hilfe von biotechnologisch hergestellten Hautmodellen - (Phase I), Teilprojekt 4</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation study for testing of skin penetration using biotechnologically deviced human skin equivalents - Part 4
<b>Institution</b>	Technische Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Umwelt-Dermatologie und Allergologie
<b>Projektleiter</b>	Korting, Hans C. (089/51606203)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2002 - 30.09.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Reduktion der Zahl von Tierversuchen zur kutanen Penetration und Permeation von Fremdstoffen durch eine standardisierte In-vitro-Methode. Eine validierte Alternativmethode, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen, soll als Ersatz- und Ergänzungsmethode die bei der Entwicklung und Prüfung von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln hohe Zahl der Tierversuche reduzieren. Es soll im Rahmen des beantragten Projekts eine OECD-Richtlinie für die Prüfung auf Penetration von Fremdstoffen in sowie der Permeation durch die Haut erarbeitet werden, bei der sogenannte künstliche menschliche Haut verwendet wird. Die Planung des Vorhabens berücksichtigt die Empfehlungen der OECD (Lodz, 1999; Online-Veröffentlichungen 12/2000). Dazu gehören insbesondere die Untersuchungen von mehr als 10 Testsubstanzen, die sich deutlich in ihrer Lipophilie sowie in ihrem Molekulargewicht unterscheiden. Die Massenbilanz und die Intra- und Inter-Laborvariabilität werden bestimmt.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of xenobiotics by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing of the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible to establish a new OECD guideline on the quantification of the skin penetration and permeation by xenobiotics using so-called artificial human skin. The study design is based on the general corresponding recommendations by OECD (Lodz, 1999; published online in 12/2000). It thus includes testing of at least 10 agents, which differ considerably in lipophilicity and molecular weight. Mass balance as well as intra- and interlaboratory variability of data will be determined. At first the test procedure will be developed and prevalidated. In a second separate step validation as well as an in vitro/in vivo comparison will be performed.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Permeabilität; Fremdstoff; In-Vitro; Biotechnologie; Industriechemikalien; Pflanzenschutzmittel; Arzneimittel; OECD; Richtlinie; Haut; Mensch; Planung; On-Line-Betrieb; Gehör; Testsubstanz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312884
<b>Gesamtsumme</b>	145918 EURO
<b>Projektpartner</b>	Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)  
Across Barriers GmbH

<b>DS-Nummer</b>	01034385
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration mit Hilfe von biotechnologisch hergestellten Hautmodellen, (Phase I), Teilprojekt 6</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation study for testing of skin penetration using biotechnologically deviced human skin equivalents - Part 6
<b>Institution</b>	Across Barriers GmbH
<b>Projektleiter</b>	Bock, Udo (0681/95918808)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2002 - 31.08.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Vorhabenziel: Validierung von rekonstruierten Häuten zur Hautpenetration: Arbeitsplanung: Across Barriers GmbH: in der Initialphase obliegt dieser Gruppe der Transfer der HPLC-Analytik zu den Partnern (HPLC-Leitlabor) und die Etablierung der Methodik der Massenbilanzierung unter den spezifischen Anforderungen der Hautmodelle. Darüber hinaus liegt der Schwerpunkt des Aufgabengebiets dieses Partners aufgrund seiner Erfahrungen mit Zellkulturmodellen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades in der Betreuung der Versuche mit dem Modell Episkin. Ergebnisverwertung: Erstellung von offiziellen Guidelines im Rahmen der Gesetzgebung.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of xenobiotics by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing of the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible to establish a new OECD guideline on the quantification of the skin penetration and permeation by xenobiotics using so-called artificial human skin. The study design is based on the general corresponding recommendations by OECD (Lodz, 1999; published online in 12/2000). It thus includes testing of at least 10 agents, which differ considerably in lipophilicity and molecular weight. Mass balance as well as intra- and interlaboratory variability of data will be determined. At first the test procedure will be developed and prevalidated. In a second separate step validation as well as an in vitro/in vivo comparison will be performed.
<b>Schlagworte</b>	Validierung; Planung; Analytik; Richtlinie; Leitfaden; Gesetzgebung; Biotechnologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312886
<b>Gesamtsumme</b>	174651 EUR
<b>Projektpartner</b>	Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

<b>DS-Nummer</b>	01034380
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Validierungsstudie zur Prüfung auf Hautpenetration mit Hilfe von biotechnologisch hergestellten Hautmodellen - (Phase I), Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation study for testing of skin penetration using biotechnologically deviced human skin equivalents - Part 1

<b>Institution</b>	Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie
<b>Projektleiter</b>	Schäfer-Korting, Monika (030/83853284) - msk@zedat.fu-berlin.de
<b>Laufzeit</b>	01.09.2002 - 31.08.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des geplanten Vorhabens ist die Reduktion von Tierversuchen zur kutanen Penetration und Permeation von Fremdstoffen durch eine standardisierte In-Vitro-Methode. Eine validierte Alternativmethode, basierend auf biotechnologisch gewonnenen, kommerziell verfügbaren humanen Hautmodellen, soll als Ersatz- und Ergänzungsmethode die bei der Entwicklung und Prüfung von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln hohe Zahl der Tierversuche reduzieren. Es soll im Rahmen des beantragten Projekts eine OECD Richtlinie für die Prüfung auf Penetration von Fremdstoffen in sowie der Permeation durch die Haut erarbeitet werden, bei der sog. künstliche Haut verwendet wird. Die Planung des Vorhabens berücksichtigt die Empfehlungen der OECD (Lodz, 1999; online Veröffentlichungen 12/2000). Dazu gehören insbesondere die Untersuchung von mehr als 10 Testsubstanzen, die sich deutlich in ihrer Lipophilie sowie in ihrem Molekulargewicht unterscheiden. Die Massenbilanz und die Intra-Laborvariabilität werden bestimmt. Die FU übernimmt die Sprecherfunktion des Vorhabens.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The aim of this project is to reduce the number of animal experiments for the investigation of cutaneous penetration and permeation of xenobiotics by a standardised in vitro approach. The final goal is a validated alternative approach based on biotechnologically obtained and commercially available human skin models to be used for the development and testing of new or not yet finally characterised chemical entities, such as pesticides and pharmaceuticals. This approach should be capable of critically reducing or abolishing of the currently high numbers of so far indispensable animal experiments. It should become feasible to establish a new OECD guideline on the quantification of the skin penetration and permeation by xenobiotics using so-called artificial human skin. The study design is based on the general corresponding recommendations by OECD (Lodz, 1999; published online in 12/2000). It thus includes testing of at least 10 agents, which differ considerably in lipophilicity and molecular weight. Mass balance as well as intra- and interlaboratory variability of data will be determined. At first the test procedure will be developed and prevalidated. In a second separate step validation as well as an in vitro/in vivo comparison will be performed.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Permeabilität; Fremdstoff; In-Vitro; Biotechnologie; Industriechemikalien; Pflanzenschutzmittel; Arzneimittel; OECD; Richtlinie; Haut; Planung; On-Line-Betrieb; Gehör; Testsubstanz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312881
<b>Gesamtsumme</b>	198922 EUR
<b>Projektpartner</b>	Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie Technische Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Umwelt-Dermatologie und Allergologie Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) Across Barriers GmbH

---

<b>DS-Nummer</b>	01004652
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt Photogenotoxizitätsprüfung: In vitro-Tests zur Photogenotoxizitätsprüfung als Ersatz von Photokanzerogenitätsstudien an Nagern</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents
<b>Institution</b>	Bayer, Forschungszentrum Aprath
<b>Projektleiter</b>	Dr. Brendler-Schwaab, S. (0202/368918)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2002 - 31.07.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die Validierung von In vitro-Photogenotoxizitätstests. Diese Methoden erlauben eine Bewertung des photokanzerogenen Potentials und sind deshalb geeignet, die bisher für diese Zwecke verwendeten In vivo-Studien an Nacktmäusen weitgehend zu ersetzen. In einem vorangegangenen, vom Bf

ArM und der Bayer AG gemeinsam durchgeführten Forschungsvorhaben wurden der Mikrokerntest und der Comet-Assay als geeignete Methoden zur Photogenotoxizitätsprüfung erfolgreich etabliert. Im Rahmen einer Ringstudie soll jetzt die Übertragbarkeit der Standardprotokolle in andere Labors und die Einsatzfähigkeit der In vitro-Modelle für eine breiter angelegte Routineanwendung geprüft werden. Darüber hinaus sollen praxisnahe Fragestellungen bearbeitet werden, die mechanistische Aspekte der In vitro-Photogenotoxizität beleuchten, mit dem Ziel, die Anwendung der In vitro-Tests über das reine Screening hinaus zu erweitern. Nach einem erfolgreichen Verlauf des FV bestehen begründete Aussichten, die In vitro-Photogenotoxizitätstests in eine 'EU-Note for Guidance on Photosafety Testing' aufzunehmen und damit einen weitgehenden Verzicht bisher durchgeführter Tierversuche zu erreichen.

**Kurzbeschreibung  
Englisch**

In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents Chemical compounds that can be photoactivated to reactive intermediates following UVabsorption may contribute to an increased risk of UV-associated skin cancer when used in pharmaceuticals or cosmetic preparations. Evaluation of the photocarcinogenic potential as part of product safety assessment is therefore essential. The current approach to test for photocarcinogenicity is a 1-year study in hairless mice in which the formation of skin papilloma is assessed after repeat exposures of the mice to UV irradiation and the test substance. However, there are significant uncertainties regarding data interpretation and relevance to humans of this test model. As a possible alternative for predicting the photocarcinogenic potential, the use of photogenotoxicity tests with mammalian cells has been suggested. The correlation between photogenotoxicity and photocarcinogenicity is mechanistically rational and also experimentally substantiated by the most thoroughly studied examples, i.e. psoralens and fluoroquinolones. In a preceding project, several mammalian cell tests were compared for their suitability in detecting photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. The in vitro photo-micronucleus test and the in vitro photocomet assay, both with Chinese hamster V79 cells, were identified as most promising methods for this purpose. Detailed standard operations procedures have been drafted for both test models. In order to further investigate the reliability of the test protocols under conditions of a broader application the present project is designed as a collaborative study coordinated by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bonn, Germany) with participation of 7 laboratories from pharmaceutical and cosmetic industry, university, contract research, and regulatory agency. 13 carefully selected positive and negative test compounds will be studied in both assays under blind conditions. Each compound will be tested in parallel in at least four different laboratories. Main objectives of the ring trial are the evaluation of reproducibility and interlaboratory variability as well as an assessment of the sensitivity and specificity of both models in the prediction of photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. In addition, some mechanistic aspects of photobiology which might have impact on the interpretation of the photogenotoxicity testing results will be investigated in more detail (relationship of phototoxicity with photogenotoxicity; correlation between the molecular spectrum of DNA photo damage and photogenotoxic effects). The outcome of this project is expected to considerably contribute to the development of optimised in vitro photogenotoxicity test protocols that meet the needs of regulatory agencies and can thus be used for routine safety testing. The findings of the project are also supposed to support the intended implementation of in vitro photogeno

**Schlagworte**

Screening [Voruntersuchung]; Tierversuch; In-Vitro; In-Vivo; Prüfverfahren; Toxikologische Bewertung; Genotoxizität; Versuchstier; Nagetier; Maus; Substituierbarkeit; Bewertungsverfahren; Ringversuch; Standardisierung; EU-Richtlinie; Vermeidung von Tierversuchen; EU-Länder;

**Umweltklassen**

CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
CH50 - Chemikalien/Schadstoffe: Technische und administrative Vorsorge- und Abwehrmaßnahmen, Substitution, Schadstoffminderung, Anwendungs-, Verbreitungs- oder Produktionsbeschränkung

**Finanzierung**

Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen**

0312916C

**Gesamtsumme**

306647 EUR

**Projektpartner**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Cytotest Cell Research  
Universität Mainz

**DS-Nummer**

01004251

<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt Photogenotoxizitätsprüfung: In-vitro Tests zur Photogenotoxizitätsprüfung als Ersatz von Photokanzerogenitätsstudien an Nagern</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents
<b>Institution</b>	Cytotest Cell Research
<b>Projektleiter</b>	Meurer, K. (06154/807246)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2002 - 31.07.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die Validierung von In-vitro-Photogenotoxizitätstests. Diese Methoden erlauben eine Bewertung des photokanzerogenen Potenzials und sind deshalb geeignet, die bisher für diese Zwecke verwendeten In-vivo-Studien an Nacktmäusen weitgehend zu ersetzen. In einem vorangegangenen, gemeinsam vom BfArM und der Bayer AG durchgeführten Forschungsvorhaben wurden der Mikrokerneltest und der Comet-Assay als geeignete Methoden zur Photogenotoxizitätsprüfung erfolgreich etabliert. Im Rahmen einer Ringstudie soll jetzt die Übertragbarkeit der Standardprotokolle in andere Labors und die Einsatzfähigkeit der In-vitro-Modelle für eine breiter angelegte Routineanwendung geprüft werden. Darüber hinaus sollen praxisnahe Fragestellungen bearbeitet werden, die mechanistische Aspekte der In-vitro-Photogenotoxizität beleuchten sollen, mit dem Ziel, die Anwendung der In-vitro-Tests über das reine Screening hinaus zu erweitern. Nach einem erfolgreichen Verlauf des FV bestehen begründete Aussichten, die In-vitro-Photogenotoxizitätstests in eine EU-Note for Guidance on Photosafety Testing aufzunehmen und damit einen weitgehenden Verzicht bisher verwendeter Tierversuche zu erreichen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents Chemical compounds that can be photoactivated to reactive intermediates following UVabsorption may contribute to an increased risk of UV-associated skin cancer when used in pharmaceuticals or cosmetic preparations. Evaluation of the photocarcinogenic potential as part of product safety assessment is therefore essential. The current approach to test for photocarcinogenicity is a 1-year study in hairless mice in which the formation of skin papilloma is assessed after repeat exposures of the mice to UV irradiation and the test substance. However, there are significant uncertainties regarding data interpretation and relevance to humans of this test model. As a possible alternative for predicting the photocarcinogenic potential, the use of photogenotoxicity tests with mammalian cells has been suggested. The correlation between photogenotoxicity and photocarcinogenicity is mechanistically rational and also experimentally substantiated by the most thoroughly studied examples, i.e. psoralens and fluoroquinolones. In a preceding project, several mammalian cell tests were compared for their suitability in detecting photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. The in vitro photo-micronucleus test and the in vitro photocomet assay, both with Chinese hamster V79 cells, were identified as most promising methods for this purpose. Detailed standard operations procedures have been drafted for both test models. In order to further investigate the reliability of the test protocols under conditions of a broader application the present project is designed as a collaborative study coordinated by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bonn, Germany) with participation of 7 laboratories from pharmaceutical and cosmetic industry, university, contract research, and regulatory agency. 13 carefully selected positive and negative test compounds will be studied in both assays under blind conditions. Each compound will be tested in parallel in at least four different laboratories. Main objectives of the ring trial are the evaluation of reproducibility and interlaboratory variability as well as an assessment of the sensitivity and specificity of both models in the prediction of photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. In addition, some mechanistic aspects of photobiology which might have impact on the interpretation of the photogenotoxicity testing results will be investigated in more detail (relationship of phototoxicity with photogenotoxicity; correlation between the molecular spectrum of DNA photo damage and photogenotoxic effects). The outcome of this project is expected to considerably contribute to the development of optimised in vitro photogenotoxicity test protocols that meet the needs of regulatory agencies and can thus be used for routine safety testing. The findings of the project are also supposed to support the intended implementation of in vitro photogeno
<b>Schlagworte</b>	Screening [Voruntersuchung]; Tierversuch; In-Vitro; In-Vivo; Toxizität; Prüfverfahren; Nagetier; Maus; Kanzerogenitätsprüfung; Substituierbarkeit; Versuchstier; Genotoxizität; Toxikologische Bewertung; Ringversuch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

<b>Förderkennzeichen</b>	0312916B
<b>Gesamtsumme</b>	222119 EUR
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Universität Mainz Bayer AG, Werk Leverkusen

<b>DS-Nummer</b>	01004250
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt Photogenotoxizitätsprüfung: In-vitro-Tests zur Photogenotoxizitätsprüfung als Ersatz von Photokanzerogenitätsstudien an Nagern - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents - Part 1
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Kasper, P. (0228/2073145)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2002 - 31.07.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die Validierung von In-vitro-Photogenotoxizitätstests. Diese Methoden erlauben eine Bewertung des photokanzerogenen Potenzial und sind deshalb geeignet, die bisher für diese Zwecke verwendeten In-vivo-Studien an Nacktmäusen weitgehend zu ersetzen. In einem vorangegangenen, gemeinsam vom BfArM und der Bayer AG durchgeführten Forschungsvorhaben wurden der Mikrokerntest und der Comet-Assay als geeignete Methoden zur Photogenotoxizitätsprüfung erfolgreich etabliert. Im Rahmen einer Ringstudie soll jetzt die Übertragbarkeit der Standardprotokolle in andere Labors und die Einsatzfähigkeit der In-vitro-Modelle für eine breiter angelegte Routineanwendung geprüft werden. Darüber hinaus sollen praxisnahe Fragestellungen bearbeitet werden, die mechanistische Aspekte der In-vitro-Photogenotoxizität beleuchten sollen, mit dem Ziel, die Anwendung der In-vitro-Tests über das reine Screening hinaus zu erweitern. Nach einem erfolgreichen Verlauf des FV bestehen begründete Aussichten, die In-vitro-Photogenotoxizitätstests in eine EU-Note for Guidance on Photosafety Testing aufzunehmen und damit einen weitgehenden Verzicht bisher verwendeter Tierversuche zu erreichen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents Chemical compounds that can be photoactivated to reactive intermediates following UVabsorption may contribute to an increased risk of UV-associated skin cancer when used in pharmaceuticals or cosmetic preparations. Evaluation of the photocarcinogenic potential as part of product safety assessment is therefore essential. The current approach to test for photocarcinogenicity is a 1-year study in hairless mice in which the formation of skin papilloma is assessed after repeat exposures of the mice to UV irradiation and the test substance. However, there are significant uncertainties regarding data interpretation and relevance to humans of this test model. As a possible alternative for predicting the photocarcinogenic potential, the use of photogenotoxicity tests with mammalian cells has been suggested. The correlation between photogenotoxicity and photocarcinogenicity is mechanistically rational and also experimentally substantiated by the most thoroughly studied examples, i.e. psoralens and fluoroquinolones. In a preceding project, several mammalian cell tests were compared for their suitability in detecting photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. The in vitro photo-micronucleus test and the in vitro photocomet assay, both with Chinese hamster V79 cells, were identified as most promising methods for this purpose. Detailed standard operations procedures have been drafted for both test models. In order to further investigate the reliability of the test protocols under conditions of a broader application the present project is designed as a collaborative study coordinated by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bonn, Germany) with participation of 7 laboratories from pharmaceutical and cosmetic industry, university, contract research, and regulatory agency. 13 carefully selected positive and negative test compounds will be studied in both assays under blind conditions. Each compound will be tested in parallel in at least four different laboratories. Main objectives of the ring trial are the evaluation of reproducibility and interlaboratory variability as well as an assessment of the sensitivity and specificity of both models in the prediction of photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. In addition, some mechanistic aspects of photobiology which might have impact on the interpretation of the photogenotoxicity testing results will be investigated in more detail (relationship of phototoxicity with photogenotoxicity; correlation between the molecular spectrum of DNA photo damage and photogenotoxic effects). The outcome of this project is expected to considerably contribute to the development of optimised in vitro photogenotoxicity test protocols that meet the needs of regulatory agencies and can thus be used for routine safety testing. The



---

<b>Schlagworte</b>	findings of the project are also supposed to support the intended implementation of in vitro photogeno Screening [Voruntersuchung]; Tierversuch; In-Vitro; In-Vivo; EU-Richtlinie; Toxikologische Bewertung; Genotoxizität; Versuchstier; Nagetier; Maus; Substituierbarkeit; Prüfverfahren; Ringversuch; Standardisierung; Bewertungsverfahren; Modellierung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH50 - Chemikalien/Schadstoffe: Technische und administrative Vorsorge- und Abwehrmaßnahmen, Substitution, Schadstoffminderung, Anwendungs-, Verbreitungs- oder Produktionsbeschränkung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0312916A
<b>Gesamtsumme</b>	301221 EUR
<b>Projektpartner</b>	Cytotest Cell Research Bayer AG, Werk Leverkusen Universität Mainz

---

<b>DS-Nummer</b>	01004653
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt Photogenotoxizitätsprüfung: In-vitro-Tests zur Photogenotoxizitätsprüfung als Ersatz von Photokanzerogenitätsstudien an Nagern</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents
<b>Institution</b>	Universitaet Mainz, Fachbereich Chemie und Pharmazie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Epe, B. (06131/3924309)
<b>Laufzeit</b>	01.08.2002 - 31.07.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die Validierung von In-vitro-Photogenotoxizitätstests. Diese Methoden erlauben eine Bewertung des photokanzerogenen Potenzial und sind deshalb geeignet, die bisher für diese Zwecke verwendeten In-vivo-Studien an Nacktmäusen weitgehend zu ersetzen. Im Rahmen einer Ringstudie soll die Übertragbarkeit der bereits vorliegenden Standardprotokolle in andere Labors und die Einsatzfähigkeit der In-vitro-Modelle für eine breiter angelegte Routineanwendung geprüft werden. Darüber hinaus sollen zusätzliche Fragestellungen bearbeitet werden, die mechanistische Aspekte der In-vitro-Photogenotoxizität beleuchten sollen, mit dem Ziel, die Anwendung der In-vitro-Tests über das reine Screening hinaus zu erweitern. Insbesondere soll der Zusammenhang zwischen Photogenotoxizität und der Art der DNA-Schädigung sowie zwischen Phototoxizität und Photogenotoxizität untersucht werden. Nach einem erfolgreichen Verlauf des FV bestehen begründete Aussichten, die In-vitro-Photogenotoxizitätstests in eine EU-Note for Guidance on Photosafety Testing aufzunehmen und damit einen weitgehenden Verzicht bisher verwendeter Tierversuche zu erreichen.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	In vitro photogenotoxicity tests as an alternative to photocarcinogenicity studies with rodents Chemical compounds that can be photoactivated to reactive intermediates following UVabsorption may contribute to an increased risk of UV-associated skin cancer when used in pharmaceuticals or cosmetic preparations. Evaluation of the photocarcinogenic potential as part of product safety assessment is therefore essential. The current approach to test for photocarcinogenicity is a 1-year study in hairless mice in which the formation of skin papilloma is assessed after repeat exposures of the mice to UV irradiation and the test substance. However, there are significant uncertainties regarding data interpretation and relevance to humans of this test model. As a possible alternative for predicting the photocarcinogenic potential, the use of photogenotoxicity tests with mammalian cells has been suggested. The correlation between photogenotoxicity and photocarcinogenicity is mechanistically rational and also experimentally substantiated by the most thoroughly studied examples, i.e. psoralens and fluoroquinolones. In a preceding project, several mammalian cell tests were compared for their suitability in detecting photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. The in vitro photo-micronucleus test and the in vitro photocomet assay, both with Chinese hamster V79 cells, were identified as most promising methods for this purpose. Detailed standard operations procedures have been drafted for both test models. In order to further investigate the reliability of the test protocols under conditions of a broader application the present project is designed as a collaborative study coordinated by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bonn, Germany) with participation of 7 laboratories from pharmaceutical and cosmetic industry,

university, contract research, and regulatory agency. 13 carefully selected positive and negative test compounds will be studied in both assays under blind conditions. Each compound will be tested in parallel in at least four different laboratories. Main objectives of the ring trial are the evaluation of reproducibility and interlaboratory variability as well as an assessment of the sensitivity and specificity of both models in the prediction of photogenotoxic/photocarcinogenic compounds. In addition, some mechanistic aspects of photobiology which might have impact on the interpretation of the photogenotoxicity testing results will be investigated in more detail (relationship of phototoxicity with photogenotoxicity; correlation between the molecular spectrum of DNA photo damage and photogenotoxic effects). The outcome of this project is expected to considerably contribute to the development of optimised in vitro photogenotoxicity test protocols that meet the needs of regulatory agencies and can thus be used for routine safety testing. The findings of the project are also supposed to support the intended implementation of in vitro photogeno

<b>Schlagworte</b>	Screening [Voruntersuchung]; DNA; Tierversuch; In-Vitro; In-Vivo; EU-Richtlinie; Prüfverfahren; Toxikologische Bewertung; Genotoxizität; Versuchstier; Nagetier; Maus; Substituierbarkeit; Bewertungsverfahren; Ringversuch; Standardisierung; Vermeidung von Tierversuchen; EU-Länder;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH50 - Chemikalien/Schadstoffe: Technische und administrative Vorsorge- und Abwehrmaßnahmen, Substitution, Schadstoffminderung, Anwendungs-, Verbreitungs- oder Produktionsbeschränkung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0312916D
<b>Gesamtsumme</b>	192559 EUR
<b>Projektpartner</b>	Cytotest Cell Research Bayer AG, Werk Leverkusen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

<b>DS-Nummer</b>	01034449
<b>Originalthema</b>	<b>Organotypic brain slice cultures as alternatives to in-vivo experimentation in the study of brain repair mechanisms (ORCA)</b>
<b>Institution</b>	Leibniz-Institut für Neurobiologie, Stiftung des Öffentlichen Rechts
<b>Projektleiter</b>	Brandt, Gerd
<b>Laufzeit</b>	01.01.2002 - 31.12.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Currently the demand for animal testing is increasing in both the pharmaceutical and academic sectors driven by a vast increase in the numbers of potential new drug targets following the advances in genomic and polemic technologies and new organic synthesis methods. The present proposal will develop specific methodology and new chronic in-vitro models of traumatic brain injury and stroke that allow for the study of neurodegenerative mechanisms as well as mechanisms of brain repair in organotypic brain slice cultures. These systems will present attractive alternatives to comparable in-vivo models for basic and applied research, reducing the need to carry out in-vivo tests. At the same time they will help industry to fine and improve the selection of compounds, which subsequently must be tested in-vivo before entering clinical trials. Prime Contractor: University Southampton; Southampton; United Kingdom.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Vermehrung; Arzneimittel; Gebiet; Synthese; Gehirn; Studie; Brunnen; Bedarf; Industrie; Auslese; Strafverfahren; Angewandte Wissenschaft;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	QLK3-CT-2001-00407
<b>Gesamtsumme</b>	3375585 EUR
<b>Projektpartner</b>	University Southampton Universität Kopenhagen University of Southern Denmark, University of Odense, Institute Of Medical Biology Smithkline Beecham Plc Neuroscreen A.P.S.

**Jahr 2001**

<b>DS-Nummer</b>	00078439
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Ersatz von Tierversuchen bei der biologisch-toxikologischen Pruefung von Medizinprodukten - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Combined project: the replacement of animal experiments when testing the biotoxicology of medicine products - subproject 1
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung (IVV)
<b>Projektleiter</b>	Dr. Welle, F. (08161/491724)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2001 - 29.02.2004
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Medizinprodukte bestehen zu einem sehr grossen Anteil aus polymeren Werkstoffen. Aufgrund der relativ inerten Eigenschaften polymerer Werkstoffe koennen bei der toxikologischen Pruefung von Medizinprodukten nicht das Produkt selbst, sondern nur Materialextrakte eingesetzt werden. Doch selbst bei extremen Extraktionsbedingungen reichen die Konzentrationen oftmals fuer den spezifischen Nachweis toxikologisch relevanter Effekte im Tiermodell nicht aus. Da in den Normvorgaben keine 'Grenzen' fuer die Nichtdurchfuehrung bzw. Durchfuehrung von Tierversuchen definiert sind, werden daher bei der biologisch-toxikologischen Pruefung von Medizinprodukten derzeit eine Vielzahl von Tierversuchen durchgefuehrt, obwohl die Materialextrakte Substanzen in toxikologisch relevanten Konzentrationen nicht enthalten. Bei Anwendung optimierter Zellkulturtestsysteme koennen durch Abgleich mit chemischen Analysen (Quantifizierung und Identifizierung von Polymerinhaltsstoffen und deren Uebergang auf Kontaktmedien), sowie bekannter Nachweisgrenzen beider Testmodelle am Tier anwendungsbezogene 'Ausschlussgrenzwerte' definiert werden. Bei Nachweis der 'Unloeslichkeit' eines Materials in dem Zellkultursystem waeren dann weitere Untersuchungen am Tier nicht sinnvoll und nicht erforderlich. Die Anzahl der bei der Pruefung von Medizinprodukten eingesetzten Versuchstiere koennte dadurch reduziert und gleichzeitig die Produktsicherheit erhoehrt werden.
<b>Schlagworte</b>	Chemische Analyse; Produktsicherheit; Versuchstier; Nachweisbarkeit; Materialprüfung; Polymer; Tier; Tierversuch; Toxikologische Bewertung; Toxikologie; Prüfverfahren; Alternativtechnologie; Chemische Zusammensetzung; Inertisierung; Extraktion; Schadstoffgehalt; Biologische Untersuchung; Tierschutz; Modellierung; Normkonkretisierung; Quantitative Analyse; Grenzwert; Grenzwerteinhaltung; Produktgestaltung; Verfahrenstechnik; Arzneimittel; Pharmazeutische Industrie; Zellkultur; Biotest; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	NL52 - Artenschutz CH50 - Chemikalien/Schadstoffe: Technische und administrative Vorsorge- und Abwehrmaßnahmen, Substitution, Schadstoffminderung, Anwendungs-, Verbreitungs- oder Produktionsbeschränkung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312382
<b>Gesamtsumme</b>	342946 EUR

<b>DS-Nummer</b>	00078440
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundprojekt: Ersatz von Tierversuchen bei der biologisch-toxikologischen Pruefung von Medizinprodukten - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Combined project: the replacement of animal experiments when testing the biotoxicology of medicine products - subproject 2
<b>Institution</b>	Medical Device Services Dr. Rossberger
<b>Projektleiter</b>	Dr. Rossberger, S. (08105/26021)
<b>Laufzeit</b>	01.03.2001 - 29.02.2004

<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Medizinprodukte bestehen zu einem sehr grossen Anteil aus polymeren Werkstoffen. Aufgrund der relativ inerten Eigenschaften polymerer Werkstoffe koennen bei der toxikologischen Pruefung von Medizinprodukten nicht das Produkt, sondern nur Materialextrakte eingesetzt werden. Doch selbst bei extremen Extraktionsbedingungen reichen die Konzentrationen oftmals fuer den spezifischen Nachweis toxikologisch relevanter Effekte am Tiermodell nicht aus. Da in den Normvorgaben keine 'Grenzen' fuer die Nichtdurchfuehrung bzw. Durchfuehrung von Tierversuchen definiert sind, werden daher bei der biologisch-toxikologischen Pruefung von Medizinprodukten derzeit eine Vielzahl von Tierversuchen eingesetzt, obwohl die Materialextrakte Substanzen in toxikologisch relevanten Konzentrationen nicht enthalten. Bei Anwendung optimierter Zellkulturtestsysteme in Kombination mit chemischen Analysen (Quantifizierung und Identifizierung von Polymerinhaltsstoffen und deren Uebergang in Kontaktmedien) sowie bekannter Nachweisgrenzen der Testmodell am Tier koennen anwendungsbezogene 'Ausschlussgrenzwerte' definiert werden. Bei einem Nachweis der 'Unloeslichkeit' eines Materials in dem Zellkulturtestsystem waeren dann weitere Untersuchungen am Tier nicht sinnvoll und nicht erforderlich. Die Anzahl der bei der Pruefung von Medizinprodukten eingesetzten Versuchstiere koennte dadurch deutlich reduziert und gleichzeitig die Produktsicherheit erhoehrt werden.
<b>Schlagworte</b>	Polymer; Chemische Analyse; Produktsicherheit; Nachweisbarkeit; Versuchstier; Tier; Tierversuch; Toxikologische Bewertung; Toxikologie; Materialprüfung; Prüfverfahren; Alternativtechnologie; Chemische Zusammensetzung; Inertisierung; Extraktion; Schadstoffgehalt; Biologische Untersuchung; Tierschutz; Modellierung; Normkonkretisierung; Quantitative Analyse; Grenzwert; Grenzwerteinhaltung; Produktgestaltung; Verfahrenstechnik; Arzneimittel; Pharmazeutische Industrie; Biotest; Zellkultur; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	NL52 - Artenschutz CH50 - Chemikalien/Schadstoffe: Technische und administrative Vorsorge- und Abwehrmaßnahmen, Substitution, Schadstoffminderung, Anwendungs-, Verbreitungs- oder Produktionsbeschränkung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312396
<b>Gesamtsumme</b>	145310 EUR

<b>DS-Nummer</b>	01034457
<b>Originalthema</b>	<b>Standarisierung und Evaluierung der in vitro-Produktion eines S9-Mix mit der humanen Leberkazinomzelllinie Hep-G2 in Langzeitsuspensionskultur</b>
<b>Institution</b>	Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz
<b>Laufzeit</b>	01.01.2001 -
<b>Schlagworte</b>	Evaluation; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	50516 EUR

### Jahr 2000 und früher

<b>DS-Nummer</b>	00076180
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundvorhaben: Ersatz des Pyrogentestes am Kaninchen durch einen Vollbluttest (Phase II) - Teilprojekt 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Combined project: replacing the pyrogenic test on rabbits with a full blood test (phase II) - Subproject 3
<b>Institution</b>	Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Transfusionsmedizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Sputtek, Andreas (040/428034277) - Sputtek@uke.uni-hamburg.de
<b>Laufzeit</b>	01.10.2000 - 30.09.2003
<b>Kurzbeschreibung</b>	Ziel des Verbundprojektes ist die Ablösung des Kaninchenpyrogentestes durch ein an der Universität

<b>Deutsch</b>	Konstanz entwickeltes In-vitro-Verfahren. Ziel des 'Teilprojektes Hamburg' war die Entwicklung von kryokonserviertem Vollblut für eine routinemäßige Anwendung des inzwischen kommerziell verfügbaren Interleukin-1 $\beta$ ELISA zur breiten Austestung von Parenteralia, Medizinprodukten und Blutkomponenten. Die dabei zu untersuchenden Parameter betrafen u.a. die Blutspenderauswahl, die Wahl des geeigneten Antikoagulans, die Infektionssicherheit der hergestellten Präparate, den Zusatz von Gefrierschutzadditiven, die Automatisierbarkeit des Einfrierprozesses, den Versand und die Lagerung bei kryogenen Temperaturen sowie das standardisierte Auftauen. Es zeigten sich sowohl deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Spendern/innen als auch ein deutlicher Einfluss des Kryokonservierungsprozesses. Ebenfalls stellte sich heraus, dass die Art des verwendeten Vollblut-Antikoagulans (EDTA, Li-Heparin, Citrat) einen Einfluss auf die Konzentration des freigesetzten Interleukin-1 $\beta$ hat. Bei der Austestung verschiedener Behältnisse wurde Wert auf die Aspekte Tieftemperaturbeständigkeit, Etikettierbarkeit, Handhabbarkeit, Sterilität und Reaktivität im Pyrogentest gelegt. Unsere Wahl fiel auf das 1,8-ml-Cryo-Röhrchen der Fa. Nunc, Wiesbaden, Artikel-Nr. 375418. Zunächst Arbeitstechniken entwickelt, die eine problemlose manuelle Herstellung von Chargen mit bis zu 1000 Stück pro MTA pro Tag ermöglichen. Mit einem Gerät (Fa. Tecan, Crailsheim, Genesis RSP 150/8) können Chargen von bis zu 2000 Stück pro Tag hergestellt werden. Wir entwickelten eine einfache Einfriermethode, mit der Chargen großer Stückzahl ohne Verwendung des bislang eingesetzten, kostspieligen und chargenlimitierenden, computergesteuerten Einfriergerätes hergestellt werden können. Die optimale Konzentration an Dimethylsulfoxid (DMSO) beträgt 10 Vol.-Prozent. Die maximale Kühlrate im kritischen Temperaturbereich beträgt 5 K/min. Bei geeigneter Temperaturführung ist dafür ein herkömmlicher - 80 Grad C Gefrierschrank ausreichend. Für die Langzeitlagerung halten wir nach dem derzeitigen Kenntnisstand Temperaturen unterhalb von -170 Grad C (z.B. in der Dampfphase über Flüssigstickstoff) für erforderlich. Für den Transport und eine max. 3monatige Lagerung reichen - 80 Grad C aus. Es wurde eine Auftaumethode für das 'Kryoblut' entwickelt, die auch von Anwendern des In-Vitro-Pyrogen-Tests eingesetzt werden kann, die nur über limitiertes Laborequipment verfügen: Es ist kein spezielles Gerät mehr zum Auftauen erforderlich. Außerdem lassen sich damit auch größere Chargen auftauen. Bereits 4 h nach dem Auftauen (Inkubation bei 37 Grad C) wird eine für die Testdurchführung akzeptable Extinktionszunahme erreicht.
<b>Schlagworte</b>	Lagerung; Arzneimittel; Standardisierung; Methodenbank; Mensch; Wasserprobe; Blut; Kaninchen; Tierversuch; Versuchstier; Biotest; Testorganismus; Testsubstanz; Schnelltest; Kältetechnik; Kühlverfahren; Kühleinrichtung; Tiefkühlung; Temperaturverteilung; Diskontinuierliches Verfahren; Qualitätssicherung; Eignungsfeststellung; Laboruntersuchung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) NL72 - Zoologie
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312516
<b>Gesamtsumme</b>	311494 DM
<b>Projektpartner</b>	Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut Universität Konstanz, Fachbereich Biologie
<b>Literatur</b>	Sputtek, A.,; Verbundvorhaben: Ersatz des Pyrogentestes am Kaninchen durch einen Vollbluttest(2004) [Elektronische Ressource]

---

<b>DS-Nummer</b>	00075929
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundvorhaben: Ersatz des Pyrogentestes am Kaninchen durch einen Vollblut-Test (Phase II) - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Combined project: Replacing pyrogenic tests on rabbits with a full blood test (phase III) - Subproject 2
<b>Institution</b>	Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut
<b>Projektleiter</b>	Dr.med. Montag-Lessing, T. (06103/772665)
<b>Laufzeit</b>	01.10.2000 - 30.09.2003
<b>Kurzbeschreibung</b>	Von Hartung und Wendel wurde 1995 ein neuer Pyrogentest auf Basis von humanem Blut vorgeschlagen, der

<b>Deutsch</b>	sich die menschliche Fieberreaktion zu Nutze macht. In der ersten Foerderperiode wurde die Methode mit dem Paul-Ehrlich-Institut fuer Biologische Arzneimittel evaluiert und praevalidiert. Parallel zu einer europaeischen Validierung der Methode im Ringversuch, in dem die Transferierbarkeit und Reproduzierbarkeit der Methode getestet wird, sollen hier diese Bestrebungen in zwei Punkten komplementiert werden: a) Fuer biologische Arzneimittel, die derzeit den Kaninchen-Pyrogentest vorsehen, sollen Pruefvorschriften erstellt und validiert werden. b) Die Kryokonservierung des Vollblutes, was eine Standardisierbarkeit und leichte Verfuegbarkeit verspricht und ein Schnelltest auf Basis von Pro-Interleukin-Iss oder sogar seiner mRNA soll erarbeitet werden. Es besteht die berechnigte Hoffnung, dass mit Abschluss der Arbeiten die endgueltige Abloesung des Kaninchen-Pyrogentests im Arzneibuch erfolgen kann.
<b>Schlagworte</b>	Blut; Mensch; Standardisierung; Schnelltest; Ringversuch; Pruefvorschrift; Arzneimittel; Methodenbank; Kaninchen; Tierversuch; Versuchstier; Kuehlverfahren; Kaeltechnik; RNA; RNA-Virus; Verfahrensforschung; Biotest; Testorganismus; Testsubstanz; Konservierungsverfahren; Vermeidung von Tierversuchen; Europa;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung ueber chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Quaeritaetssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL72 - Zoologie
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Foerdkennzeichen</b>	0311424A
<b>Gesamtsumme</b>	705547 DM

<b>DS-Nummer</b>	00076176
<b>Originalthema</b>	<b>Verbundvorhaben: Ersatz des Pyrogentestes am Kaninchen durch einen Vollblut-Test' (Phase II) - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenuebersetzung</b>	Combined project: Replacing the pyrogenic test on rabbits with a full blood test' (phase III) - Subproject 1
<b>Institution</b>	Universitaet Konstanz, Fachbereich Biologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Hartung, T. (07531/884116)
<b>Laufzeit</b>	01.09.2000 - 31.08.2003
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Von uns wurde 1995 ein neuer Pyrogentest auf Basis von humanem Blut vorgeschlagen, der sich die menschliche Fieberreaktion zu Nutze macht. In der ersten Foerderperiode wurde die Methode mit dem Paul-Ehrlich-Institut fuer Biologische Arzneimittel evaluiert und praevalidiert. Parallel zu einer europaeischen Validierung der Methode im Ringversuch, in dem die Transferierbarkeit und Reproduzierbarkeit der Methode getestet wird, sollen hier diese Bestrebungen in zwei Punkten komplementiert werden: a) Fuer biologische Arzneimittel, die derzeit den Kaninchen-Pyrogentest vorsehen, sollen Pruefvorschriften erstellt und validiert werden. b) Die Kryokonservierung des Vollblutes, was eine Standardisierbarkeit und leichte Verfuegbarkeit verspricht und ein Schnelltest auf Basis von Pro-Interleukin-Iss oder sogar seiner mRNA soll erarbeitet werden. Es besteht die berechnigte Hoffnung, dass mit Abschluss der Arbeiten die endgueltige Abloesung des Kaninchen-Pyrogentests im Arzneibuch erfolgen kann.
<b>Schlagworte</b>	Mensch; Standardisierung; Schnelltest; Ringversuch; Pruefvorschrift; Blut; Arzneimittel; Methodenbank; Kaninchen; Konservierungsverfahren; Kaeltechnik; Kuehlverfahren; Biotest; Bestimmungsmethode; Tierversuch; Versuchstier; Substitutionseffekt; Verfahrensforschung; RNA; Krankheitsbild; Eignungsfeststellung; Vermeidung von Tierversuchen; Europa;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung ueber chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Quaeritaetssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Foerdkennzeichen</b>	0311425A
<b>Gesamtsumme</b>	778695 DM

<b>Projektpartner</b>	Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut Universitaet Hamburg
<b>DS-Nummer</b>	00076179
<b>Originalthema</b>	<b>Praevalidierung eines Protokolls fuer die Durchfuehrung des 'Rat Liver Foci Bioassay' (RFLB) als Kurzzeittestsystem in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien - Teilprojekt 4</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation of a protocol for the implementation of the 'Rat liver foci bioassay' (RFLB) as a short-term test system in vivo to indicate the carcinogenic effect of chemicals - subproject 4
<b>Institution</b>	Universitaet Tuebingen, Institut fuer Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Schwarz, M. (07071/2977398)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2000 - 30.06.2002
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Gegenstand des Antrags ist die Praevalidierung eines Protokolls fuer den 'Rat Liver Foci Bioassay' als Kurzzeit-Test in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien. Ziel des Projektes ist die Validierung und Etablierung des Testprotokolls als Pruefrichtlinie auf nationaler und internationaler Ebene. Der Test beruht auf der Quantifizierung von Foci praeneoplastischer Hepozyten in der Ratterleber. Er ist geeignet, als Alternative fuer den chronischen Kanzerogenitaetstest eingesetzt zu werden. Wesentliche Vorteile gegenueber dem chronischen Test sind die geringere Zahl von Versuchstieren, die Verkuerzung der Versuchsdauer auf 3 Monate und die geringe Belastung der Tiere. Das Testprotokoll soll im Antragszeitraum von 2 Jahren vom Antragsteller und 3 weiteren Arbeitsgruppen mit 4 Testsubstanzen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit erprobt und, falls notwendig, modifiziert werden.
<b>Schlagworte</b>	Antragsteller; Testsubstanz; Versuchstier; Prüfvorschrift; Chemikalien; Biotest; In-Vivo; Kanzerogenität; Internationale Zusammenarbeit; Interdisziplinäre Forschung; Tierversuch; Prüfverfahren; Tierphysiologie; Eignungsfeststellung; Ratte; Zelle; Tier; Leber; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0312254 /6
<b>Gesamtsumme</b>	378058 DM
<b>Projektpartner</b>	Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit <Neuherberg> Deutsches Krebsforschungszentrum BASF Bayer AG, Werk Leverkusen
<b>DS-Nummer</b>	00076178
<b>Originalthema</b>	<b>Praevalidierung eines Protokolls fuer die Durchfuehrung des 'Rat Liver Foci Bioassay' (RFLB) als Kurzzeittestsystem in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien - Teilprojekt 3</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation of a protocol for the implementation of the 'Rat liver foci bioassay' (RFLB) as a short-term test system in vivo to indicate the carcinogenic effect of chemicals - subproject 3
<b>Institution</b>	BASF, Abteilung Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Meier, K.U. (0621/6056761)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2000 - 30.06.2002
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Gegenstand des Antrages ist die Praevalidierung eines Protokolls fuer den 'Rat Liver Foci Bioassay' als Kurzzeit-Test in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien. Ziel des Projektes ist

die Validierung und Etablierung des Testprotokolls als Pruefrichtlinie auf nationaler und internationaler Ebene. Der Test beruht auf der Quantifizierung von Foci praeneoplastischer Hepatozyten in der Rattenleber. Er ist geeignet, als Alternative fuer den chronischen Kanzerogenitaetstest eingesetzt zu werden. Wesentliche Vorteile gegenueber dem chronischen Test sind die geringere Zahl ovn Versuchstieren, die Verkuerzung auf 3 Monate und die geringe Belastung der Tiere. Das Testprotokoll soll im Antragszeitraum von zwei Jahren vom Antragsteller und vier weiteren Arbeitsgruppen mit 4 Testsubstanzen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit erprobt und, falls notwendig, modifiziert werden.

<b>Schlagworte</b>	Antragsteller; Testsubstanz; Versuchstier; Prüfvorschrift; Ratte; Tier; Zelle; Leber; Chemikalien; Biotest; In-Vivo; Kanzerogenität; Internationale Zusammenarbeit; Tierversuch; Interdisziplinäre Forschung; Prüfverfahren; Tierphysiologie; Eignungsfeststellung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0312253 /7
<b>Gesamtsumme</b>	523270 DM
<b>Projektpartner</b>	Forschungszentrum fuer Umwelt und Gesundheit Deutsches Krebsforschungszentrum Universität Tübingen Bayer AG, Werk Leverkusen

<b>DS-Nummer</b>	00075939
<b>Originalthema</b>	<b>Praevalidierung eines Protokolls fuer die Durchfuehrung des 'Rat Liver Foci Bioassay' (RFLB) als Kurzzeittestsystem in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien (TP 5)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation of a protocol for carrying out the 'Rat Liver Foci Bioassay' (RFLB) as a short-term system in vivo to indicate the carcinogenic effect of chemicals (subproject 5)
<b>Institution</b>	Bayer, Institut fuer Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Enzmann, H. (0202/368163)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2000 - 30.06.2002
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Gegenstaende des Antrags ist die Praevalidierung eines Protokolls fuer den 'Rat Liver Foci Bioassay' als Kurzzeit-Test in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien. Ziel des Projektes ist die Valdierung und Etablierung des Testprotokolls als Pruefrichtlinie auf nationaler und internationaler Ebene. Der Test beruht auf der Quantifizierung von Foci praeneoplastischer Hepatozyten in der Rattenleber. Er ist geeignet, als Alternative fuer den chronischen Kanzerogenitaetstest eingesetzt zu werden. Wesentliche Vorteile gegenueber dem chronischen Test sind die geringere Zahl von Versuchstieren, die Verkuerzung der Versuchsdauer auf 3 Monate, und die geringere Belastung der Tiere. Das Testprotokoll soll im Antragszeitraum von zwei Jahren vom Antragsteller und vier weiteren Arbeitsgruppen mit vier Testsubstanzen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit erprobt und, falls notwendig, modifiziert werden.
<b>Schlagworte</b>	Tier; Antragsteller; Testsubstanz; Versuchstier; Ratte; Prüfvorschrift; Zelle; Leber; Biotest; In-Vivo; Kanzerogenität; Chemikalien; Internationale Zusammenarbeit; Tierversuch; Interdisziplinäre Forschung; Prüfverfahren; Tierphysiologie; Eignungsfeststellung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	312261
<b>Gesamtsumme</b>	462000 DM



---

<b>Projektpartner</b>	Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Toxikologie Deutsches Krebsforschungszentrum Universität Tübingen BASF
-----------------------	---

---

<b>DS-Nummer</b>	00076177
<b>Originalthema</b>	<b>Praevalidierung eines Protokolls fuer die Durchfuehrung des 'Rat Liver Foci Bioassay' (RFLB) als Kurzzeit-Testsystem in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation of a protocol for the implementation of the 'Rat liver foci bioassay' (RFLB) as a short-term test system in vivo to indicate the carcinogenic effect of chemicals - subproject 2
<b>Institution</b>	Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Deml, E. (089/31872665)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2000 - 30.06.2002
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Gegenstand des Antrags ist die Praevalidierung eines Protokolls fuer den 'Rat Liver Foci Bioassay' als Kurzzeit-Test in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien. Ziel des Projekts ist die Validierung und Etablierung des Testprotokolls als Pruefrichtlinie auf nationaler und internationaler Ebene. Der Test beruht auf der Quantifizierung von Foci praeneoplastischer Hepatozyten in der Rattenleber. Er ist geeignet, als Alternative fuer den chronischen Kanzerogenitaetstest eingesetzt zu werden. Wesentliche Vorteile gegenueber dem chronischen Test sind die geringere Zahl von Versuchstieren, die Verkuerzung der Versuchsdauer auf 3 Monate und die geringe Belastung der Tiere. Das Testprotokoll soll im Antragszeitraum von zwei Jahren vom Antragsteller und vier weiteren Arbeitsgruppen mit 4 Testsubstanzen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit erprobt und, falls notwendig, modifiziert werden.
<b>Schlagworte</b>	Antragsteller; Testsubstanz; Versuchstier; Prüfvorschrift; Ratte; Tier; Zelle; Leber; Chemikalien; In-Vivo; Kanzerogenität; Biotest; Internationale Zusammenarbeit; Prüfverfahren; Tierversuch; Tierphysiologie; Interdisziplinäre Forschung; Eignungsfeststellung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0311835 /9
<b>Gesamtsumme</b>	494815 DM
<b>Projektpartner</b>	Deutsches Krebsforschungszentrum Universität Tübingen Bayer AG, Werk Leverkusen BASF

---

<b>DS-Nummer</b>	00075930
<b>Originalthema</b>	<b>Praevalidierung eines Protokolls fuer die Durchfuehrung des 'Rat Liver Foci Bioassay' (RFLB) als Kurzzeit-Testsystem in vivo fuer den Nachweis der Kanzerogenen Wirkung von Chemikalien (Teilprojekt 1)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Prevalidation of a protocol for implementing the 'rat liver foci bioassay' (RFLB) as a short-term test system in vivo to prove the carcinogenic effect of chemicals (subproject 1)
<b>Institution</b>	Deutsches Krebsforschungszentrum
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Bannasch, P. (06221/423202)
<b>Laufzeit</b>	01.07.2000 - 30.06.2002

<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Gegenstand des Antrags ist die Praevalidierung eines Protokolls fuer den 'Rat Liver Foci Bioassay' als Kurzzeit-Test in vivo fuer den Nachweis der kanzerogenen Wirkung von Chemikalien. Ziel des Projekts ist die Validierung und Etablierung des Testprotokolls als Pruefrichtlinie auf nationaler und internationaler Ebene. Der Test beruht auf der Quantifizierung von Foci praeneoplastischer Hepatozyten in der Rattenleber. Er ist geeignet, als Alternative fuer den chronischen Kanzerogenitaetstest eingesetzt zu werden. Wesentliche Vorteile gegenueber dem chronischen Test sind die geringere Zahl von Versuchstieren, die Verkuerzung der Versuchsdauer auf 3 Monate und die geringe Belastung der Tiere. Das Testprotokoll soll im Antragszeitraum von zwei Jahren vom Antragsteller und vier weiteren Arbeitsgruppen mit 4 Testsubstanzen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit erprobt und, falls notwendig, modifiziert werden.
<b>Schlagworte</b>	Antragsteller; Testsubstanz; Versuchstier; Pruefvorschrift; Ratte; Tier; Zelle; Leber; Chemikalien; In-Vivo; Kanzerogenitaet; Biotest; Internationale Zusammenarbeit; Tierversuch; Interdisziplinäre Forschung; Pruefverfahren; Tierphysiologie; Eignungsfeststellung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung ueber chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0311834 /0
<b>Gesamtsumme</b>	709884 DM
<b>Projektpartner</b>	Universität Tübingen Bayer AG, Werk Leverkusen Forschungszentrum fuer Umwelt und Gesundheit BASF

<b>DS-Nummer</b>	01034456
<b>Originalthema</b>	<b>Modifizierung und neue Anwendung des HET-CAM-Tests</b>
<b>Institution</b>	Universität Mainz, Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften, Institut für Pharmazie
<b>Laufzeit</b>	01.01.2000 -
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	17312 EUR

<b>DS-Nummer</b>	00071043
<b>Originalthema</b>	<b>In-vitro-System als Ersatz fuer einen inhalativen Tierversuch fuer die Legionella-Pathogeneseforschung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro system to replace an inhalative animal experiment for legionella pathogenesis research
<b>Institution</b>	Universitaet Tuebingen, Universitaetsklinik fuer Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin, Abteilung Transfusionsmedizin mit Blutbank <Tuebingen>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Neumeister, B. (07071/2985047)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1999 - 30.09.2002
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zwischen 1 und 22,5 Prozent aller Pneumonien werden durch Legionellen ausgeloeset. Die Inhalation von Aerosolen, die Amoeben mit intrazellulaeren Legionellen enthalten, ist besonders effektiv hinsichtlich einer Infektionsinduktion beim Menschen. Parallel resultiert im Tierversuch (A/J-Maus) eine signifikant hoehere Erkrankungs- und Sterberate der Tiere. Dieser Tierversuch ist wegen der Leiden der Versuchstiere und der relativ begrenzten Aussagemoeglichkeiten ueber den pathogenetischen Mechanismus nicht vertretbar und soll ueber ein In-vitro-System der Kokultur von Amoeben und Makrophagen fuer die Analyse des Einflusses von Amoebenfaktoren auf die intrazellulaere Vermehrung von Legionellen in Wirtmonozyten abgeloeset

werden. Es koennte im Erfolgsfall auch auf die Pathogeneseforschung zu anderen intrazellulaeren Erregern angewandt werden. Das Einsparpotential an Versuchstieren im Rahmen der Legionella-Pathogeneseforschung duerfte sich weltweit auf ca. tausend A/J-Maeuse bzw. Meerschweinchen jaehrlich belaufen.

<b>Schlagworte</b>	Inhalation; Aerosol; Meerschweinchen; Lungenerkrankung; Erreger [technisch]; Pathogenese; Tierschutz; Amöben; Versuchstier; Zelle; Tierversuch; Maus; Medizin; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) LU30 - Luft: Methoden der Informationsgewinnung - Messung und Modellierung von Luftverunreinigungen und Prozessen LU22 - Luftschadstoffe: Wirkung auf den Menschen über die Luft
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0312221 /4
<b>Gesamtsumme</b>	465104 DM

<b>DS-Nummer</b>	01000917
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines ELISA-Testsystems zum Nachweis von Tierarzneimittelrueckstaenden in Fleisch, Organen und Sekreten auf der Basis von aviaeren vitellinen Antikoerpern: Vergleich mit Kaninchen-Antiserum</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of an ELISA test system for the detection of drug residues in meat, organs and secretes on the basis of chicken egg yolk antibodies. Comparison to rabbit-antiserum
<b>Institution</b>	Bundesamt für Veterinärwesen
<b>Projektleiter</b>	Miserez, R.
<b>Laufzeit</b>	01.09.1999 - 31.08.2001
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Entwicklung eines ELISA-Testsystems zum Nachweis von Tierarzneimittelrueckstaenden auf der Basis von aviaeren vitellinen Antikoerpern. Zwei Substanzen aus der Gruppe der Antibiotika sollen als Beispiele dienen. Routinemaessiger Einsatz der entwickelten Systeme in der Import- und Exportkontrolle Ersatz der bisherigen Kaninchen-Tierversuche. Seit einiger Zeit werden in unseren Laboratorien eigene ELISA-Verfahren zum Nachweis von Tierarzneimittelrueckstaenden in Fleisch, Organen und Sekreten entwickelt und routinemaessig in der Praxis angewandt. Diese basieren auf der Immunisierung von Kaninchen. Der Einsatz von aviaeren vitellinen Antikoerpern als Alternative im Sinne der drei R (refine, reduce, replace) soll in diesem Bereich geprueft werden. Projektschritte - Herstellung eines geeigneten Antigens: Kopplung des Haptens (gesuchtes Tierarzneimittel) an ein Traegerprotein (z.B. BSA oder KLH) - Injektion des Antigens in den Musculus pectoralis der Versuchstiere unter Beizug von Adjuvantien - Booster-Injektionen in monatlichen Abstaenden (maximal 3) - Extraktion der spezifischen Antikoerper (IgY) aus dem Eidotter - Titerbestimmung - Methodenentwicklung nach BVET-internem ELISA-Projektleitfaden vom 12.9.97.
<b>Schlagworte</b>	Fleisch; Organ; Antikörper; Kaninchen; Antibiotika; Tierversuch; Antigen; Versuchstier; Extraktion; Außenhandel; Kontrollmaßnahme; Immunologie; Tier; Arzneimittel; Nachweisbarkeit; Rückstand; Rückstandsanalyse; Testorganismus; Biotest; Vergleichsuntersuchung; Fallbeispiel; Laborversuch; Ersatzvornahme; Protein; Titration; Ei; Analysenverfahren; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesamt für Veterinärwesen
<b>Förderkennzeichen</b>	1.99.07
<b>Gesamtsumme</b>	65000 EUR

---

**DS-Nummer** 01032865

**Originalthema** **Weiterführung und Beendigung des Projektes: Zellkulturmodelle zur Einschränkung und vollständigen Ersatz von Tierversuchen auf dem Gebiet der Arterioskleroserecherche - 3. Projekt**

**Institution** Universität Tübingen, Medizinische Klinik III (Kardiologie und Kreislauferkrankungen), Arbeitsgruppe Neue Therapieentwicklungen zur Prävention und Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen

**Projektleiter** Dr. Siegel-Axel, Dorothea

**Laufzeit** 01.05.1999 - 31.05.2000

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; ;

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 00071032

**Originalthema** **Aufbau eines in vitro-Tests zur Erfassung anaphylaktischer Hautreaktionen als Ersatz der entsprechenden Tierversuche**

**Themenübersetzung** The construction of an in vitro test to record anaphylactic skin reactions to replace the corresponding animal experiments

**Institution** Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut

**Projektleiter** Dr. Hoffmann, A. (06103/777253)

**Laufzeit** 01.04.1999 - 31.03.2002

**Kurzbeschreibung Deutsch** Es soll eine in vitro-Alternative fuer den Tierversuch zur Erfassung schockartiger allergischer Hautreaktionen entwickelt werden. Dieses Tiermodell beruht z.B. auf der passiven lokalen Sensibilisierung der subkutanen Mastzellen, der sich eine systemische Allergenbelastung anschliesst. Die so ausgeloste lokale Reaktion wird durch das Ausmessen der Flaechen der induzierten Entzuendung in der Unterhaut quantifiziert. Der alternative in vitro-Test beruht auf der passiven Sensibilisierung von geeigneten Zellkulturen mit zielgerichteten Seren. Die allergenabhaengige Reaktion soll ueber die ss-Hexosaminidasefreisetzung gemessen werden. Nach Aufbau und Optimierung des Testsystems ist eine anwendergerechte Standardprozedur (SOP) einschliesslich mathematischer Auswertungsverfahren vorzulegen. Im Anschluss daran sind Modelle fuer die Validierung des Testsystems zu entwickeln und Vorbereitungen fuer die Ueberleitung zum spaeteren Anwender zu treffen.

**Schlagworte** Zellkultur; Freisetzung; Allergie; Tierversuch; Alternativtechnologie; Allergen; Hautreizung; Hautvertraeglichkeit; Gesundheitsschaden; Schadensbewertung; Bewertungsverfahren; Tierschutz; Zytologie; Modellierung; Mathematische Methode; Auswertungsverfahren; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)

**Finanzierung** Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>

**Förderkennzeichen** 0311829 /9

**Gesamtsumme** 570744 DM

---

**DS-Nummer** 01034448

**Originalthema** **Technical viability of a novel device for automated high-volume screening of teratogens based on simultaneous quantitative computer-assisted microscopical evaluation of clonal cell cycle progression and differentiation state**

**Institution** Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik

<b>Projektleiter</b>	Prof. Nau, Heinz (0511/8567600)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1998 - 30.09.2000
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	The developmental toxicity studies required by the regulatory authorities for registration of new pharmaceuticals and agrochemicals require a large number of animals and considerable effort from skilled technical personnel. The cost of testing a single chemical substance are approximately 250kECU, a factor which severely limits the number of novel agents and process derived by-products which can be evaluated. As a consequence the large number of novel compounds produced in research laboratories and those intermediates of step-wise procedures in the chemical industry, will never be tested by these in vivo procedures. In vitro methods provide an alternative strategy for assessment of developmental toxicity however the most promising methods are time consuming, involve animal use and require skilled personnel. Development of a simple, reliable and rapid screening system is required to facilitate the pharmaceutical and agro-chemical industries in evaluating embryotoxic potential in the large number of existing substances and the new materials which are added to the list each year. EU Directive 86/609 dictates that animals must not be used for testing if a validated, non-animal test is available and the EU BIOTECH Programme has as a goal the development of such assays for the in-vitro detection of teratogens. Previously, members of this consortium have been contracted under the BIOTECH programme to identify in-vitro endpoints for the development of such tests (BIO2CT930471). As the most significant initial steps in the emergence of developmental toxicity is inhibition of cell division coupled with a premature differentiation, coincident evaluation of these endpoints was found to reliably discriminate known teratogens from non-teratogens in structurally related agents using single cells in-vitro. To determine change in differentiation state change in cell morphology was determined using an automated, computer assisted image analysis system which was developed specifically to allow unbiased estimations in large numbers of single cells. The aim of the present proposal is to modify this system in a manner which allows high volume, coincident analysis of proliferation rate and differentiation state; to develop a prototypic system with standard operating procedures; and to demonstrate the validity of the system for routine use in the public and industrial sectors. The proposal fits well with area 7.1.1 of the BIOTECH Work Programme and is within the remit of a Demonstration Project. Prime Contractor: National University of Ireland Dublin, Department of Pharmacology; Dublin; Eire/Ireland.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Arzneimittel; Kosten; Chemischer Stoff; Mittel; Produkt; Laboruntersuchung; Chemisches Verfahren; Industrie; Bewertung; Tier; Siebung; Chemikalien; Agrochemikalie; Neustoff; Werkstoff; Richtlinie; Versuchstier; Tierversuch; Teratogenität; Teratogener Stoff; Vertrag; Contracting; Zellteilung; Zelle; Staat; Morphologie; Computer; Gemeingebrauch; Gebiet; Brunnen; Arbeit; Muskelarbeit; Klon; Pharmakologie; Zellzyklus; Irland;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	BIO4980077
<b>Projektpartner</b>	National University of Ireland Dublin, Department of Pharmacology University of Copenhagen, Faculty of Health Sciences, The Panum Institute, The Protein Laboratory

---

<b>DS-Nummer</b>	01034455
<b>Originalthema</b>	<b>In vitro Modelle der Interaktion von Konidien von <i>Aspergillus fumigatus</i>, dem Erreger der invasiven Aspergillose mit Zellen des humanen Immunsystems</b>
<b>Institution</b>	Universität Mainz, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
<b>Laufzeit</b>	01.01.1998 -
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Schimmelpilz; Zelle; Immunsystem; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	51129 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	01034431
<b>Originalthema</b>	<b>Development of a yeast-based model system for expression of higher eukaryotic K-Channels and their pharmacological analysis</b>

<b>Institution</b>	Universitaet Bonn, Botanisches Institut und Botanischer Garten
<b>Projektleiter</b>	Lichtenberg-Frate, Hella (0228/735518)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1997 - 30.09.2000
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Transmembrane ion channels regulate the movement of ions (particularly Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> and Cl <sup>-</sup> ) across cellular membranes, and are critical to numerous aspects of neurobiology. Cells express a diverse array of ion-channel proteins that vary widely in their ion selectivity and in their modulation by ligands (such as neurotransmitters) or by membrane voltage. Potassium is the most abundant cellular cation and the imbalance of potassium across the cell membrane is responsible for the maintenance of the membrane potential. Activation of different K <sup>+</sup> selective ion channels is essential to control the excitability of nerve and muscle cells. Considerable interest has been focused on the roles of potassium channels in shaping the physiological behaviours of both excitable and non-excitable cells. Pharmacological tools, such as inhibitors have been used to characterize individual classes of channels but for many potassium channels specific blockers are not available. Heterologous expression of ion channel proteins in yeast provides an alternative to animal testing for functional (pharmacological) analysis as well as providing a robust, cell-based system for rapid identification of new lead compounds. K <sup>+</sup> -channel modulators are valuable pharmacological tools with therapeutic potential. The cloning and characterization of the yeast K <sup>+</sup> transport system, and most recently, of the outward rectifying K <sup>+</sup> channel enabled the generation of yeast mutants lacking those transporters and channels. This advance has made possible new approaches for the analysis of mammalian K <sup>+</sup> selective channels by functional complementation of yeast mutants. The development of a yeast-based expression and screening system will play a key role in the development of in-vitro pharmacological tests for chemical and pharmacological agents. The development of a yeast screening systems provides useful tools both for academic and industrial applications in an EC wide strategy.  
<b>Schlagworte</b>	Ionen; Wasserstraße; Membran; Zelle; Protein; Selektivität; Kalium; Kationen; Zellmembran; Instandhaltung; Muskel; Zins; Werkzeug; Hemmstoff; Hefe; Brunnen; Bleiverbindung; Transportsystem; Siebung; Chemikalien; Verwertung; Vermeidung von Tierversuchen; Gentechnik; Europäische Gemeinschaft;
<b>Finanzierung</b>	Kommission der Europäischen Gemeinschaften Brüssel
<b>Förderkennzeichen</b>	BIO4972210
<b>Projektpartner</b>	Universidad Cordoba Universitaet Hamburg Karlsruher Institut für Technologie (KIT) Ludwig Institute for Cancer Research - Stockholm branch Astra Arcus A.B.

<b>DS-Nummer</b>	00057385
<b>Verbundthema</b>	<b>In-vitro-Mikrokerntest in der Routinepruefung auf genotoxische Eigenschaften: Validierung einer Standardmethodenbeschreibung</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilvorhaben 5: Validierung einer Standardmethodenbeschreibung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Combined project: In-vitro micro core test in the routine testing for genotoxic properties: Validation of a standard method description - Sub-project 5: Validation of a standard method description
<b>Institution</b>	Universitaet Wuerzburg, Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie
<b>Laufzeit</b>	01.08.1997 - 31.07.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Forschungsvorhabens ist die Validierung einer Standardmethodenbeschreibung des in-vitro-Mikrokerntest mit V79-Zellen fuer die Routineanwendung. Damit sollen die Voraussetzungen fuer die Uebernahme in eine entsprechende OECD-Richtlinie geschaffen werden. Der in-vitro-Mikrokerntest ist zur Erfassung klastogen und aneugen wirkender Substanzen geeignet und stellt damit eine Alternative zum in-vivo-Mikrokerntest dar. Durch die Entwicklung eines standardisierten und validierten in-vitro-Tests wird ein Rueckgang der Anzahl von Tierexperimenten im Bereich der Mutagenitaetspruefung von Chemikalien erwartet. Zum Zweck der Validierung wird ein Ringversuch mit Beteiligung von insgesamt zehn Labors unter Koordination des BGVV durchgefuehrt.
<b>Schlagworte</b>	Chemikalien; Mutagenitätsprüfung; Tierversuch; Ringversuch; Mutagenität; Zellkultur; Zytologie; Vermeidung von Tierversuchen;

---

<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0311664 /2
<b>Gesamtsumme</b>	93500 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00056102
<b>Verbundthema</b>	<b>Ersatzmethoden zum Tierversuch: In-vitro-Mikrokerntest in der Routinepruefung auf genotoxische Eigenschaften</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilvorhaben 3: Validierung einer Standardmethodenbeschreibung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Multi-task project: Substitution methods to the animal experiment: In vitro micro-nucleus test in routine examination for genotoxic properties - Sub-task 3: Validation of a standard method description
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>Projektleiter</b>	Dr. Mueller, L.
<b>Laufzeit</b>	01.08.1997 - 31.07.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Vorhaben ist Teil eines Verbundprojektes, das die Methodvalidierung des In-vitro-Mikrokerntestes unter Beteiligung mehrerer Labors (Ringstudie) zum Ziel hat. Der In-vitro-Mikrokerntest ist eine Pruefmethode zur Erfassung genotoxischer Eigenschaften und soll im Rahmen der Routinepruefung von Chemikalien und Arzneimitteln als Ersatz zum In-vivo-Mikrokerntest zur Anwendung kommen. Im Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin (BgVV) wurde in Zusammenarbeit mit der Fa. Merck (Darmstadt) eine Standardmethodenbeschreibung zur Durchfuehrung des Mikrokerntestes an V79-Hamsterfibroblasten erarbeitet. Als erster Teil des Arbeitsprogrammes wurden die Techniken der Standardmethode im Labor erfolgreich etabliert. Gegenwaertig werden ausgesuchte Testsubstanzen, die vom Ringstudien-Koordinator im BgVV in codierter Form vergeben wurden, nach vorgegebenem Protokoll geprueft. Die Auswertung der Testbefunde obliegt dem Koordinator. Von den Auswertungsergebnissen der Ringstudie werden zuverlaessige Aussagen zur Tauglichkeit des In-vitro-Mikrokerntests fuer die Anwendung unter Routinebedingungen als Voraussetzung fuer die angestrebte Uebernahme als OECD-Richtlinie erwartet.
<b>Schlagworte</b>	Chemikalien; Mutagenitätsprüfung; Tierversuch; Ringversuch; Mutagenität; Zellkultur; Zytologie; Genotoxizität; Prüfverfahren; Arzneimittel; In-Vitro; Laborversuch; Testsubstanz; Untersuchungsprogramm; Bewertungsverfahren; In-Vivo; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0311654 /4
<b>Gesamtsumme</b>	87000 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00056992
<b>Verbundthema</b>	<b>In-vitro-Mikrokerntest in der Routinepruefung auf genotoxische Eigenschaften</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilvorhaben 4: Validierung einer Standardmethodenbeschreibung</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Multi-task project: In-vitro micro-core test in the routine testing for genotoxic properties - Part project 4: Validation of a standard method description
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Foerderung der Angewandten Forschung, Fraunhofer-Institut fuer Toxikologie und Aerosolforschung <Hannover>

<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Fahrig, R. (0511/5350226) - fahrig@ita.fhg.de
<b>Laufzeit</b>	01.08.1997 - 31.07.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Forschungsvorhabens ist die Validierung einer Standardmethodenbeschreibung des in-vitro-Mikrotests mit V79-Zellen Routineanwendung. Damit sollen die Voraussetzungen fuer die Uebernahme in einer entsprechenden OECD-Richtlinie geschaffen werden. Der in-vitro-Mikrokerntest ist zur Erfassung klastogen und aneugen wirkender Substanzen geeignet und stellt damit eine Alternative zum in-vivo-Mikrokerntest dar. Durch die Entwicklung eines standardisierten und validierten in-vitro-Tests wird ein Rueckgang der Anzahl von Tierexperimenten im Bereich der Mutagenitaetspruefung von Chemikalien erwartet. Zum Zweck der Validierung wird ein Ringversuch mit Beteiligung von insgesamt zehn Labors unter Koordination des BGVV durchgefuehrt.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Zelle; Mutagenitätsprüfung; Chemikalien; Ringversuch; Mutagenität; Zellkultur; Zytologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH20 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen bei Organismen und Wirkungen auf Materialien GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0311653 /3
<b>Gesamtsumme</b>	177175 DM

<b>DS-Nummer</b>	00056863
<b>Originalthema</b>	<b>Pruefung auf spezifische Unschaedlichkeit bei Tierimpfstoffen. Eine retrospektive Untersuchung mit dem Ziel der Reduktion von Tierversuchen (DAB 10)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Testing for specific harmlessness of veterinary vaccines. A retrospective examination with the aim of reducing animal experiments (German Pharmacopea 10)
<b>Institution</b>	Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut
<b>Laufzeit</b>	01.07.1997 - 30.06.1999
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Pruefung auf spezifische Toxizitaet (ST) an der Zieltierspezies ist bei Tierimpfstoffen als Routinetest in den Anforderungen der Europaeischen Arzneimittelagentur und in Arzneibuchmonographien (DAB 10) festgeschrieben. Fuer inaktivierte Impfstoffe ist die Applikation der doppelten Dosis, fuer Lebendimpfstoffe die der 10-fachen Dosis an mindestens zwei Tieren der Impfspezies vorgesehen. In einer retrospektiven Analyse sollen die Ergebnisse der Pruefung auf ST fuer alle im Zeitraum 1994 bis 1996 eingereichten Impfstoffchargen aus den Unterlagen der Hersteller und des Paul-Ehrlich-Institutes ausgewertet werden. Ausserdem werden die Meldungen ueber unerwuenschte Arzneimittelwirkungen bei Tierimpfstoffen herangezogen, um Zusammenhaenge zwischen dem Ergebnis der Pruefung und spaeter aufgetretenen Nebenwirkungsaellen aufzuzeigen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen darlegen, ob der Verbrauch an Versuchstieren bei der Pruefung auf ST in Relation zu dem zu erwartenden Erkenntnisgewinn fuer die Arzneimittelsicherheit heute noch vertretbar ist, mit dem Ziel der Einsparung von Versuchstieren bei zukuenftigen Pruefungen.
<b>Schlagworte</b>	Tier; Impfstoff; Toxizität; Tierversuch; Versuchstier; Dosis; Arzneimittelprüfung; Kausalanalyse; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0311423 /4
<b>Gesamtsumme</b>	277970 DM

<b>DS-Nummer</b>	00056101
<b>Verbundthema</b>	<b>Ersatzmethoden fuer Tierversuche zur Bestimmung des photokanzerogenen Potentials chemischer</b>



**Substanzen**

<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 1: Photo-XPRT-Test, Photo-Chromosomenmutationstest</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Multi-task project: Substitution methods for animal experiments for determining photocarcinogenic potentials of chemical substances - Part project 1: Photo-XPRT-Test, photo chromosome mutation test
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>Projektleiter</b>	Dr. Mueller, L.
<b>Laufzeit</b>	01.05.1997 - 30.04.2000
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Im Forschungsvorhaben sollen Photomutagenitätstests an Säugetierzellen in Kultur etabliert, standardisiert und evaluiert werden, so dass diese Prüfungen vor jeder In-vivo-Prüfung auf photokanzerogene Wirkung als Entscheidungskriterium vorgeschaltet werden können. Die Prüfung auf Photomutagenität soll die Prüfungen auf Photostabilität und Phototoxizität zu einer Gesamtbatterie ergänzen. 1. Arbeitsprogramm: -Standardisierung von Bestrahlungsbedingungen für Photomutagenitätstests an Säugetierzellen. 2. Prüfung der Eignung von Suspensionskulturen versus Kulturen im Monolayer anhand vergleichender Untersuchungen zu Photo-Mutagenitätstests mit Lymphozyten bzw. V79-Zellen. Analyse von Dosis-Effekt-Beziehungen mit den Standard-Photomutagenen 8-MOP und Chlorpromazin in beiden Testsystemen. 3. Etablierung des Photo-XPRT-Tests mit ASS2-Zellen. 4. Prüfung ausgewählter Stoffklassen auf photomutagene Wirkungen in Säugetierzellen. 5. Untersuchung des Einflusses verschiedener Radikalfänger auf die photomutagene Wirkung ausgewählter Testsubstanzen. 6. Untersuchung photomutagener Wirkungen in einer Keratinozytenzelllinie.
<b>Schlagworte</b>	Chemikalien; Nebenwirkung; Lymphozyten; Chromosomenmutation; Mutagenitätsprüfung; Radikal; Wirkungsforschung; Säugetier; Zelle; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0311397 /8
<b>Gesamtsumme</b>	786900 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00057390
<b>Verbundthema</b>	<b>Ersatzmethoden für Tierversuche zur Bestimmung des Photokanzerogenen Potentials chemischer Substanzen</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 2: Photo-HPRT-Test, Photo-COMET-ASSAY</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Combined project: Substitute methods for testing on animals for the determination of the photo-carcinogenic potential of chemical substances - Sub-project 2: Photo-HPRT test, Photo COMET ASSAY
<b>Institution</b>	Bayer, Forschungszentrum Aprath
<b>Projektleiter</b>	Dr. Brendler-Schwaab, S.
<b>Laufzeit</b>	01.05.1997 - 30.04.2000
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Phototoxizität ist eine Nebenwirkung vieler Substanzen des täglichen Lebens. Forschungen haben ergeben, dass phototoxische Wirkungen durch in vitro-Tests gut beurteilbar sind. Phototoxizitätstests erlauben jedoch keine Aussage zu eventuellen photomutagenen und photokanzerogenen Wirkungen, die phototoxische Substanzen aufgrund der Reaktivität der Photoprodukte aufweisen könnten. Die belastenden Tierversuche zur Photokanzerogenität, die zunehmend insbesondere für Kosmetika und bestimmte Arzneistoffklassen gefordert werden, könnten weitgehend durch in vitro-Tests auf Photomutagenitätstests an Säugetierzellen in Kultur etabliert und validiert werden. Es wird sowohl ein in der Mutagenitätsprüfung routinemäßig angewendete Methode, der HPRT-Test, als auch ein neueres Testsystem, der Comet-Assay, für die UV-Kombinationsbehandlung von V79-Zellen adaptiert werden. Validiert wird mit photoreaktiven und photostabilen Substanzen.
<b>Schlagworte</b>	Chemikalien; Zelle; Mutagenitätsprüfung; Nebenwirkung; Säugetier; Wirkungsforschung; Vermeidung von Tierversuchen; Physiologische Wirkung; Wirkungsanalyse; Toxikologische Bewertung; Mutagenität; Kanzerogenität;

---

<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0311396 /7
<b>Gesamtsumme</b>	776060 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00057193
<b>Originalthema</b>	<b>Erprobung eines in vitro Pulpakammer-Systems zur Toxizitätsprüfung zahnärztlicher Füllungswerkstoffe mit Hilfe von Zellkulturen als Ersatz zu Tierversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Testing an in vitro pulp chamber system for toxicity testing dental filling materials with the aid of cell cultures as a substitute for tests on animals
<b>Institution</b>	Universitaet Regensburg, Poliklinik fuer Zahnerhaltung und Paradontologie
<b>Laufzeit</b>	01.04.1997 - 31.03.2000
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zahnärztliche Füllungsmaterialien unterliegen dem Medizinproduktegesetz, das eine präklinische Sicherheitsprüfung vorsieht. Dafür erforderliche Tierversuche beinhalten nach ISO 7405/EN1641 auch den Pulpa-Dentin-Test an Primaten. Ziel des beantragten Projektes ist der Ersatz, zumindest aber eine deutliche Reduktion dieses Tierversuchs (insbesondere derjenigen Versuche mit kurz- und mittelfristiger Exposition) durch die Entwicklung einer für Standardprüfungen geeigneten in vitro Pulpakammer. Dabei wird Dentin als Diffusionsbarriere zwischen Werkstoff und Zielzellen eingesetzt. Verschiedene Zellen mit dreidimensionalem Wachstum werden auf ihre Eignung geprüft. Als biologische Messgrößen sollen der MIT-Test sowie Entzündungsmediatoren etabliert werden. Außerdem wird die Regenerationsfähigkeit des Gewebes nach Zellschädigungen in Langzeitexperimenten untersucht. Die erwarteten Ergebnisse sollen Grundlage sein für die Aufnahme dieses in vitro Prüfverfahrens in die internationalen Normen ISO 7405/EN1641 zum Ersatz bzw. zur Reduktion der Pulpa-Dentin-Tests.
<b>Schlagworte</b>	Prüfverfahren; Gewebe; Exposition; Werkstoff; Zelle; Langzeitversuch; Toxikologische Bewertung; Zellkultur; Tierversuch; In-Vitro; Physiologische Wirkung; Wirkungsforschung; Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0311379 /3
<b>Gesamtsumme</b>	620800 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00060744
<b>Originalthema</b>	<b>Gentechnische Gewinnung sowie funktionelle und strukturelle Charakterisierung molekularer Strukturen parasitärer Krankheitserreger</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Preparation of Molecular Structures of Parasitic Morbific Agents by Genetic Engineering and their Functional and Structural Characterization
<b>Institution</b>	Forschungszentrum fuer Medizintechnik und Biotechnologie
<b>Projektleiter</b>	Dr.med.vet.habil. Matthes, F. (03603/833150)
<b>Laufzeit</b>	01.08.1996 - 31.12.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Am Beispiel von Milbeninfektionen bei Mensch und Tier sei der Bedarf fuer entsprechende Forschungen kurz skizziert. Infektionen mit Sarcoptes spp. bei Tieren sowie mit Sarcoptes scabiei beim Menschen fuehren haeufig zu subklinisch chronischem Befall oder zu einem klinisch manifesten, chronischen Krankheitsgeschehen mit monatelanger bis jahrelanger Persistenz. Die Ursachen fuer Manifestation und

Persistenz des diesem Befund zugrunde liegenden Wirt Parasit Gleichgewichts sind bislang unklar. Zur Aufdeckung des Phaenomens bedarf es der Untersuchung von Wirkungen definierter Milbenantigene auf einzelne Komponenten des Immunsystems des Wirtes und umgekehrt. Der bisher einzige Weg zur Gewinnung von Milbenantigenen fuehrte ueber die experimentelle Infektion (eine Methode zur in-vitro Zuechtung existiert bisher nicht), was hinsichtlich des Milbenertrages hoechst unberechenbar und aus Gruenden des Tierschutzes bedenklich ist. Rekombinante Sarcoptes Antigene eroeffnen die Moeglichkeit von systematischen und reproduzierbaren Untersuchungen der Interaktionen von Parasitenantigenen und Immunsystem des Wirtes auf zellulaerer und molekularer Ebene. Da das weitere Grundlagenwissen noch sehr lueckenhaft ist soll an diesem Modellbeispiel die Vorgehensweise auch in anderen klinisch interessanten Faellen demonstriert werden. So ist es notwendig, zunaechst eine Sarcoptes suis cDNA Expressions Genbank anzulegen, ehe in spaeteren Experimenten eine Charakterisierung exprimierter Proteine hinsichtlich ihrer antigenen Reaktivitaet moeglich ist. Langfristig soll es mit Hilfe dieser Arbeiten ermoeeglicht werden, fuer die Untersuchung der Wirt Parasit Interaktionen auf zellulaerer und molekularer Ebene ausreichende Mengen definierter Parasitenantigene zur Verfuegung zu stellen. Mit der Herstellung rekombinanter Milbenantigene bietet sich eine Alternative zum Tierversuch, die darueber hinaus wesentliche Vorteile fuer Folgeuntersuchungen bietet: Einerseits werden gleichzeitig die Grundlagen geschaffen, antigene Molekuele hinsichtlich Wirkung und genetischer Struktur zu charakterisieren. Andererseits bieten rekombinante Antigene die Gewaehr einer staendigen Verfuegbarkeit in definierter Qualitaet und beliebiger Quantitaet und sind somit zukuenftig fuer die Loesung weiterer bislang ungeloeester Fragestellungen der Sarcoptose verfuegbar (Speziesspezifitaet von Sarcoptes Milben, spaeter Immundiagnose, Immunisierung gegen Sarcoptose u.a.). Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeiten sollen in den spaeteren Projektphasen die Untersuchungen auf weitere parasitisch-induzierte Erkrankungen bei Mensch und Tier ausgedehnt werden.

**Schlagworte** Molekülstruktur; Immunologie; Milbe; Erkrankung; Protein; Tierversuch; Züchtung; Tierschutz; Genbank; Komplementäre DNA; In-Vitro; Genetik; Krankheitserreger; Zelle; Parasit; Persistenz; Immunsystem; Infektion; Tier; Mensch; Antigen; Gentechnik; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)  
GT71 - Biologische Grundlagen der Gentechnologie (Genetik natuerlicher Gentransfer, Zellbiologie, Mikrobiologie, Genoekologie, Mikroekologie)

**Finanzierung** Thüringer Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur

**DS-Nummer** 00051593

**Originalthema** Entwicklung eines In-vitro-Verfahrens zum Ersatz des Tierversuchs zum Botulinum-Toxinnachweis

**Themenübersetzung** Development of an In-Vitro-Method for the Substitution of Animal Experiment for the Detection of Botulinum Toxin

**Institution** Universität Göttingen, Institut für Pflanzenbau und Tierproduktion in den Tropen und Subtropen

**Projektleiter** Prof.Dr.Dr. Boehnel, H.

**Laufzeit** 01.03.1996 - 28.02.1999

**Kurzbeschreibung Deutsch** Botulismus ist eine bei Mensch und Tier toedlich verlaufende durch Stoffwechselprodukte von C. botulinum verursachte Vergiftung. Nach wie vor ist die Botulismusdiagnostik auf den biologischen Toxinnachweis in der Maus angewiesen - ein diagnostisches Verfahren, das aufgrund des hohen Einsatzes an Versuchstieren ethisch nur aeusserst schwer zu rechtfertigen ist. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es deshalb, ein In vitro-Verfahren fuer den Nachweis der human- (A,B und E) bzw. tierpathogenen Toxintypen (C und D) zu entwickeln. Die verschiedenen C. botulinum-Staemme werden in Fermentierung kultiviert und das Toxin bis zur Homogenitaet der Toxinfraktionen gereinigt. Mit spezifischen monoklonalen und polyklonalen Antikoerpern gegen diese Antigene wird ein Testsystem beschickt (ABICAP r). Das ABICASP-R-System wird mittels Labor- und Feldproben validiert werden. Gelingt es mit dem entwickelten Verfahren den Toxinnachweis in der Maus zu ersetzen, waere damit die Grundlage fuer weitergehende Arbeiten zur Aenderung, der DAB10 Monographien 'Botulismus-Antitoxin' und 'Botulismus-Impfstoff fuer Tiere' geschaffen.

**Schlagworte** Tierversuch; Toxin; Substituierbarkeit; In-Vitro; Stoffwechselprodukt; Enzym; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH20 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen bei Organismen und Wirkungen auf Materialien

**Finanzierung** Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>  
**Förderkennzeichen** 0311128 /7  
**Gesamtsumme** 1801695 DM

**DS-Nummer** 00056157  
**Verbundthema** **Physiologische Haemoperfusion von isolierten Organen und ihr Einsatz zum Ersatz von Tierversuchen**  
**Originalthema** **Teilvorhaben 3: Einsatz der Modelle zur pharmakologischen und toxikologischen Pruefung von Substanzen**  
**Themenübersetzung** Multi-task project: Physiological hemoperfusion of isolated organs and its use for the substitution of animal experiments - Sub-task 3: Use of the models for the pharmacological and toxicological testing of substances  
**Institution** Biopharm, Pharmakologische Forschungsgesellschaft  
**Projektleiter** Dr. Morgenstern, E. (030/5163341)  
**Laufzeit** 01.01.1996 - 30.09.1997  
**Kurzbeschreibung Deutsch** Im Verbund zwischen drei Industrie- und einem Hochschulpartner sollen vollblutperfundierte Organperfusionskreislaeufe fuer pharmakologische und toxikologische Studien entwickelt werden, die helfen, bei der Entwicklung von pharmazeutischen Wirkstoffen die Zahl der Tierversuche zu reduzieren. Es sollen folgende Entwicklungen erfolgen: a) Optimierung der Organentnahme auf dem Schlachthof; b) Entwicklung von Regelsystemen zur Steuerung der Perfusion; c) Entwicklung spezifischer Kreislaeufe fuer die Organe Herz und Niere; d) Entwicklung von mathematischen Modellen zur Erfassung physiologischer Veraenderungen waehrend der Perfusion; e) Optimierung der Vollblutperfusion durch Zugabe von Plasmabestandteilen; f) Vergleichende Untersuchungen bekannter Wirkstoffe an den Organen Herz und Niere; g) Untersuchungen zur Wechselwirkung von Blutzellen mit Herzkranzgefaessen; h) Pharmakologische Studien mit organischen Nitraten am Herz; i) Untersuchungen der Eignung der Modelle fuer die Pruefung von Medizinprodukten.  
**Schlagworte** Toxikologische Bewertung; Blutzelle; Kombinationswirkung; Nitrat; Schlachthof; Niere; Mathematisches Modell; Wirkstoff; Perfusion; Tierversuch; Herz; Organ; Zusammenarbeit; Modellierung; Pharmakologie; Toxikologie; Bioindikator; Stoffbewertung; Toxische Substanz; Vermeidung von Tierversuchen;  
**Umweltklassen** CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
 CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)  
**Finanzierung** Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie  
**Förderkennzeichen** 0311023 /5  
**Gesamtsumme** 858956 DM

**DS-Nummer** 00051688  
**Originalthema** **Untersuchungen zum Ersatz von Tierversuchen bei der Stammhaltung und Vermehrung von Toxoplasma gondii (Apikomplex)**  
**Themenübersetzung** Investigations on the Substitution of Animal Experiments During Strain Cultivation of Toxoplasma gondii (Apicomplex)  
**Institution** Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut  
**Projektleiter** Dr. Montag-Lessing, T.  
**Laufzeit** 01.01.1996 - 31.05.1999  
**Kurzbeschreibung** Ziel des beantragten Projektes ist, eine Alternative zu der intraperitonealen Stammhaltung und Vermehrung

<b>Deutsch</b>	von Toxoplasma gondii in der Ascitesfluessigkeit der Maus zu entwickeln. Dabei soll der vom Wirt ausgehende Druck der Infektionsabwehr auf den Parasiten simuliert werden. Wahrscheinlich kann nur ein komplexes System mit Komponenten der Immunabwehr (z.B. Antikoerper, Komplement, Makrophagen, Immunkompetente Zellen) diese Aufgabe erfuehlen. Diese Bedingungen sollen einerseits in Zellkulturen unter Zugabe von Komponenten der Immunabwehr erreicht werden. Andererseits steht auch mit dem Huehnerei ein attraktives in-vitro-System zur Verfuegung, das durch gezielte Immunisierung des Huhns mit sehr spezifischen Antikoerpern gegen die Parasiten (anti-Toxoplasma-IgY) angereichert werden kann. Durch die Etablierung eines funktionsfaehigen und reproduzierbaren in-vitro-Systems zur Kultivierung von virulenten Toxoplasma gondii soll ermoeeglicht werden, die mit starker Belastung und hohem Verbrauch von Tieren verbundene Toxoplasmenstammhaltung und Vermehrung in Tieren abzuloesen.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Vermehrung; Substituierbarkeit; Maus; Immunologie; Infektion; Parasit; In-Vitro; Huhn; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	GT70 - Gentechnologie: Grundlagen und allgemeine Fragen CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0311208 /8
<b>Gesamtsumme</b>	571543 DM

<b>DS-Nummer</b>	00056105
<b>Originalthema</b>	<b>Etablierung eines Zelltransformationstests als Alternative zu Langzeitkanzerogenitaetsstudien</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Establishment of a cell transformation test as an alternative of long-time cancerogenicity studies
<b>Institution</b>	Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Richter Reichhelm, H.-B. (030/83082832)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1995 - 30.09.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist es, einen Transformationstest mit Lungenzellen des syrischen Goldhamsters fuer den routinemaessigen Einsatz in der toxikologischen Pruefung weiterzuentwickeln. Die prinzipielle Eignung dieses Tests zum Nachweis von kanzerogenen Stoffen wurde in bereits abgeschlossenen Studien gezeigt. In der Vorlaufphase dieses Vorhabens sollen die Voraussetzungen fuer ein standardisiertes Versuchsprotokoll geschaffen werden. Der Einsatz eines externen Metabolisierungssystems und eine zeitsparende automatisierte Auswertung der Kolonien muessen dazu erprobt werden. In der Hauptversuchsphase sollen bis zu 50 verschiedene Chemikalien nach einem standardisierten Versuchsprotokoll im Zelltransformationstest untersucht werden. Sie sollen aus verschiedenen Stoffgruppen stammen und gut untersuchte Positivsubstanzen sein. Abschliessend erfolgt die Bewertung des Transformationstests unter praxisnahen Routinebedingungen. Ein Vergleich mit in vivo Langzeitstudien und bereits existierenden Daten aus anderen Transformationstests erlaubt eine genaue Einschaeztung der Zuverlaessigkeit dieses Systems.
<b>Schlagworte</b>	Toxikologische Bewertung; Goldhamster; Kanzerogenität; Zuverlaessigkeit; Chemikalien; In-Vivo; Tierversuch; Langzeitversuch; Kanzerogener Stoff; Stoffwechsel; Zellphysiologie; Toxische Substanz; Biosystem; Systemvergleich; Auswertungsverfahren; Automatisierung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310729 /5
<b>Gesamtsumme</b>	649300 DM

<b>DS-Nummer</b>	00056106
<b>Originalthema</b>	<b>In vitro-Mikrokerntest in der Routinepruefung auf genotoxische Eigenschaften: Erarbeitung und Ueberpruefung/Validierung einer Standard-Methodenbeschreibung - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro micro-nucleus test in the routine testing for genotoxic properties: Elaboration and review/validation of a standard method description - Part project 1
<b>Institution</b>	Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Madle, S. (030/83082700)
<b>Laufzeit</b>	01.04.1995 - 31.01.1999
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Fuer Pruefungen mutagener Eigenschaften neuer chemischer Stoffe wird im Rahmen einer Testbatterie oft ein Mikrokerntest durchgefuehrt. Fuer diesen in-vivo-Test wurden im Jahre 1992 in der EG allein fuer die Pruefung von Chemikalien nach dem Chemikaliengesetz 8000 Tiere eingesetzt, davon in Deutschland ca 4000. Fuer vorausgehende Dosis-Findungs-Studien wurden mindestens 1000 Tiere angesetzt. Es soll ein Standardprotokoll fuer einen Mikrokerntest in vitro mit der V79-Zelllinie entwickelt und validiert werden. Dieser Test soll eine Alternative fuer den In-vivo-Mikrokerntest bilden. Mikrokernelpruefsysteme koennen aneugene Effekte ebenso erfassen wie klastogene Effekte. Durch die Entwicklung eines standardisierten in-vitro-Mikrokerntests wird ein deutlicher Rueckgang der zum Teil mit starken Leiden verbundenen Tierexperimente im Bereich der Mutagenitaetspruefung von Chemikalien erwartet.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Chemikaliengesetz; Mutagenitätsprüfung; Mutagenität; Chemikalien; In-Vitro; Tier; Schadstoff; In-Vivo; Dosis-Wirkung-Beziehung; Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung <Bonn>
<b>Förderkennzeichen</b>	0310819 /4
<b>Gesamtsumme</b>	707600 DM

<b>DS-Nummer</b>	00056948
<b>Originalthema</b>	<b>In vitro-Mikrokerntest in der Routinepruefung auf genotoxische Eigenschaften: Erarbeitung und Ueberpruefung/Validierung einer Standard-Methodenbeschreibung - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vitro micro-core test in the routine testing for genotoxic properties: Production and checking/validation of a standard method description - Sub-task 2
<b>Institution</b>	Merck <Darmstadt>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Utesch, D. (06151/726626)
<b>Laufzeit</b>	01.04.1995 - 31.07.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Fuer Pruefungen mutagener Eigenschaften neuer chemischer Stoffe wird im Rahmen einer Testbatterie oft ein Mikrokerntest durchgefuehrt. Fuer diesen in-vivo-Test wurden im Jahre 1992 in der EG allein fuer die Pruefung von Chemikalien nach dem Chemikaliengesetz 8000 Tiere eingesetzt, davon in Deutschland ca. 4000. Fuer vorausgehende Dosis-Findungs-Studien wurden mindestens weitere 1000 Tiere angesetzt. Es soll ein Standardprotokoll fuer einen Mikrokerntest in vitro mit der V79-Zelllinie entwickelt und validiert werden. Dieser Test soll eine Alternative fuer den in-vivo-Mikrokerntest bilden. Mikrokernelpruefsysteme koennen aneugene Effekte ebenso erfassen wie klastogene Effekte. Durch die Entwicklung eines standardisierten in-vitro-Mikrokernel-Tests wird ein deutlicher Rueckgang der zum Teil mit starkem Leiden verbundenen Tierexperimente im Bereich der Mutagenitaetspruefung von Chemikalien erwartet.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Chemikaliengesetz; Mutagenitätsprüfung; Mutagenität; Chemikalien; In-Vitro; Tier; Schadstoff; In-Vivo; Dosis-Wirkung-Beziehung; Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene

	Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310820 /4
<b>Gesamtsumme</b>	839964 DM
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin
<b>Literatur</b>	Kalweit, Sabine;Utesch, Dietmar;Hude, Wilhelm von der;Madle, Stephan; Chemical Induced Micronucleus Formation in V79 Cells - Comparison of Three Different Test Approaches(1999) Gesamtwerk: Mutation Research : Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. - (1999), H. 439 [Aufsatz]
<b>DS-Nummer</b>	00045763
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung von In-vitro-Methoden als Ersatz fuer Tierversuche in der praeklinischen Schlaganfallforschung - Teilprojekt 1: Weiterentwickelte neuronale Zellkulturmodelle und Videomikroskopie/Ionenimaging</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In-Vitro Models as a Replacement of Animal Experiments in Investigations Regarding Cerebral Ischaemy, Neuro-Toxicity and cytoprotective Effects of Medicine - Project Package 1: Neural Cell Cultures
<b>Institution</b>	Boehringer Ingelheim Pharma
<b>Projektleiter</b>	Dr. Carter, A.J.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1995 - 28.02.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die biochemische, morphologische und elektrophysiologische Charakterisierung von kultivierten Nervenzellen. Es sollen einfache, statistisch abgesicherte funktionelle Kriterien erarbeitet werden, die es erlauben, die Wirkung von neurotoxischen Substanzen oder von neuroprotektiven Verbindungen, die nach einem ischaemischen Insult in der Kultur gegeben werden, in-Vitro zu beurteilen. Das Modell soll Tierversuche in der Neurotoxikologie und Neuropharmakologie einsparen helfen.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Neurotoxizität; Arzneimittel; Zellkultur; In-Vitro; Tierschutz; Arzneimittelprüfung; Schadstoffwirkung; Nervensystem; Zytotoxizität; Alternativtechnologie; Substituierbarkeit; Pharmakologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319520B/2
<b>Gesamtsumme</b>	4300707 DM
<b>Projektpartner</b>	Forschungsverbund Berlin, Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie
<b>DS-Nummer</b>	00049204
<b>Verbundthema</b>	<b>Entwicklung von in vitro-Methoden als Ersatz fuer Tierversuche in der praeklinischen Schlaganfallforschung</b>
<b>Originalthema</b>	<b>Teilprojekt 2: in vitro-Modell der Blut-Hirn-Schranke</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In Vitro-Procedures to Reduce Animal Experiments in Experimental Stroke Research. Part 2: In Vitro Model of Blood-Brain Barrier
<b>Institution</b>	Forschungsverbund Berlin, Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie
<b>Projektleiter</b>	Priv.-Doz. Dr.habil. Blasig, I.E. (030/51551290) - iblasig@fmp.fta-berlin.de
<b>Laufzeit</b>	01.03.1995 - 30.12.1998
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Mit dem Vorhaben werden drei Teilziele verfolgt, die der Reduktion von Tierversuchen dienen. Dazu wird ein Kokulturmodell der Blut-Hirnschranke (BHS) erarbeitet, an dem Toxizitaet, Hypoxieprotektivitaet und

Permeabilität von Standardpharmaka und Radikalfängern getestet werden sollen. Folgende Untersuchungen werden durchgeführt: 1. Erarbeitung und Charakterisierung eines Zellmodells der BHS, insbesondere aus Gehirnkapillarendothelzellen und Astrozyten, die getrennt voneinander auf beiden Seiten eines Filters kultiviert werden. 2. Als Vorarbeit fuer pharmakologische Studien ist an den Einzel- und Kokulturen ein Toxizitätstest zu entwickeln und mit Standardsubstanzen und Radikalfängern zu charakterisieren. 3. Entwicklung und Charakterisierung von Tests zur Untersuchung der Protektivität von Standardpharmaka und Radikalfängern gegenüber hypoxischen Schädigungen.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Zellkultur; Sauerstoffmangel; Permeabilität; Toxizität; Pharmakologie; Toxikologische Bewertung; In-Vitro; Medizin; Arzneimittel; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310015B/5
<b>Gesamtsumme</b>	899648 DM
<b>Projektpartner</b>	Boehringer Ingelheim Pharma Akademie der Wissenschaften, Institut fuer Neurobiologie und Hirnforschung Max-Delbrueck-Centrum fuer Molekulare Medizin

<b>DS-Nummer</b>	00056103
<b>Originalthema</b>	<b>Weiterentwicklung eines Mutationstestsystems (Mikrokerntest) mit in vitro stimulierten Hepatozyten zum Ersatz von Tierversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Improvement of a mutation test system (micro-nucleus test) with in vitro stimulated hepatocytes for the substitution of animal experiments
<b>Institution</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>Projektleiter</b>	Dr.. Mueller, L.
<b>Laufzeit</b>	01.01.1995 - 30.04.1997
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ein In-vitro-Mikrokerntest an frisch isolierten Rattenhepatozyten wurde im vorangegangenen Forschungsvorhaben entwickelt und evaluiert. Im Rahmen dieses Anschlussprojektes wurde die Evaluierung des Testsystemes fortgesetzt, um weitere Voraussetzungen fuer einen Routineeinsatz des In-vitro-Mikrokerntests in der genetischen Toxikologie zu. Arbeitsprogramm und Ergebnisse: 1. Erweiterung der Datenbasis mittels Pruefung weiterer ausgewaehlter Testsubstanzen im Rattenhepatozyten-Mikrokerntest. 2. Etablierung des Mikrokerntests an Maushepatozyten und Pruefung ausgewaehlter Testsubstanzen im Maushepatozyten-Mikrokerntest im Vergleich zum Rattenhepatozyten-Mikrokerntest. 3. Sensitivierung des Testsystems durch Enzyminduktion von Hepatozyten im Mikrokerntest und Pruefung verschiedener Mutagene im Mikrokerntest mit und ohne Enzyminduktion. 4. Etablierung einer Methode zur Zentromeranfaerbung unter den Bedingungen des Mikrokerntests, die eine Differenzierung zwischen Mikrokernen mit ganzen Chromosomen bzw. Chromosomenfragmenten zulaesst. Die Datenbasis des Rattenhepatozyten-Mikrokerntests wurde auf insgesamt 45 Substanzen verschiedener Klassen erweitert, so dass der Test hinsichtlich seiner Aussagekraft als Mutagenitätspruefmethode eingehend charakterisiert ist.
<b>Schlagworte</b>	Zelle; Maus; Mutation; Toxikologie; Tierversuch; In-Vitro; Mutagenitätsprüfung; Versuchstier; Enzym; Toxikologische Bewertung; Bewertungsverfahren; Leber; Biotest; Mutagenität; Zuverlässigkeit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie



**Förderkennzeichen** 0319451B/0  
**Gesamtsumme** 422199 DM

**DS-Nummer** 01034454  
**Originalthema** **Regulation der Stickoxid (NO) Synthesen**  
**Institution** Universität Mainz, Institut für Pharmakologie  
**Laufzeit** 01.01.1995 -  
**Schlagworte** Regulierung; Verordnung [EG] Nr. 166/2006; Stickstoffoxid; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz  
**Gesamtsumme** 45249 EUR

**DS-Nummer** 00057013  
**Originalthema** **Validierung eines Zytotoxizitätstests als Ersatzmethode zum Fischtest nach DIN 38412 Teil 31 - Phase II**  
**Themenübersetzung** Validation of a Cytotoxicity Test as Alternative Method to the Fish Test According to DIN 38412, Part 31: Phase II  
**Institution** Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg, Abteilung 2 Ökologie, Boden- und Naturschutz  
**Projektleiter** Dr. Matthias, U. (0721/8214310)  
**Laufzeit** 01.10.1994 - 31.03.1996  
**Kurzbeschreibung Deutsch** Mit 144 Abwasserproben vorwiegend aus dem chemisch-industriellen Bereich und ca. 24 abwasserrelevanten Monosubstanzen werden mit der Fischzelllinie RTG-2 Daten zur Toxizität erarbeitet (IC50-, IC30-, IC20-Werte). Neben diesen Toxizitätswerten werden Proliferationskurven erstellt. Das Testprotokoll ist standardisiert aufgrund der Ergebnisse aus dem Vorlaufprojekt (01.07.92-30.06.94), das von der TH Darmstadt (LMP), TU Berlin (Ökotoxikologie) und der Akademie fuer Tierschutz durchgeführt wurde. Die Werte aus den Experimenten mit den Abwasserproben und mit den Monosubstanzen dienen der Validierung des in vitro-Verfahrens als Alternative zum Fischtest. Die Arbeiten werden koordiniert mit anderen Arbeitsgruppen durchgeführt, die die gleichen Testprotokollbedingungen bei den gleichen Abwasserproben einsetzen. Die biometrische Bearbeitung der Daten ist zwingend vorgesehen.  
**Schlagworte** Ökotoxikologie; Vermeidung von Tierversuchen; Toxizität; DIN-Norm; Fischtest; Abwasseruntersuchung; Toxikologische Bewertung; Ringversuch; Chemische Industrie; Abwasserbeschaffenheit; Industrieabwasser; Toxische Substanz; Testsubstanz; Wasserschadstoff; Stoffbewertung; Biotest; Statistische Auswertung; Laborversuch; Vergleichsuntersuchung; Laboruntersuchung; Standardmethode; Bewertungskriterium; Bewertungsverfahren; Zulassung; Tierversuch; In-Vitro; Ökotoxizität; Zytotoxizität;  
**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen LF20 - Auswirkungen von Belastungen auf die Land- und Forstwirtschaft, Fischerei, Nahrungsmittel auch aus der Erzeugung selbst  
**Finanzierung** Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie  
**Förderkennzeichen** 0310734 /9  
**Gesamtsumme** 240629 DM

<b>DS-Nummer</b>	00057023
<b>Originalthema</b>	<b>Validierung eines Zytotoxizitätstests als Ersatzmethode zum Fischtest nach DIN 38412 Teil 31 - Phase II</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation of a Cytotoxicity Test as Alternative Method to the Fish Test According to DIN 38412, Part 31: Phase II
<b>Institution</b>	Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle, Sektion Chemische Ökotoxikologie <Leipzig>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Segner, H. (0341/2352329)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1994 - 30.06.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Anhand eines standardisierten Testprotokolls wird mit den Fischzelllinien D11 und RTG-2 die Zytotoxizität (IC50-, IC30-, IC20-Werte) von 200-250 Abwasserproben, von etwa 50 abwasserrelevanten Monosubstanzen und von aufgestockten Abwasserproben bestimmt. Zusätzlich zu den Toxizitätsmessungen werden (a) Proliferationskurven für die Zelllinien erstellt; (b) Methoden zur Zytotoxizitätsprüfung mit Fischzelllinien in serumreduzierten oder serumfreien Medien entwickelt; (c) Studien zur Biotransformationskapazität der Zelllinien durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgen koordiniert mit anderen Arbeitsgruppen und werden von einer biometrischen Datenanalyse begleitet. Ziel der vergleichenden Zytotoxizitätsmessung einer großen Anzahl identischer Proben in verschiedenen Labors ist es, das im vorangegangenen Forschungsvorhaben entwickelte standardisierte Testprotokoll als in vitro-Alternative zum Fischtest nach DIN 38412 Teil 31 zu validieren.
<b>Schlagworte</b>	Zytotoxizität; Fischtest; DIN-Norm; Toxikologische Bewertung; Bewertungskriterium; Bewertungsverfahren; Zulassung; Tierversuch; Ringversuch; Abwasseruntersuchung; Toxische Substanz; Wasserschadstoff; Stoffbewertung; Biotest; Stoffwechsel; Stoffwechselaktivität; Statistische Auswertung; In-Vitro; Laborversuch; Vergleichsuntersuchung; Laboruntersuchung; Schadstoffgehalt; Abwasserschädlichkeit [Abwasserabgabengesetz]; Testsubstanz; Standardmethode; Tierschutz; Ökotoxizität; Ökotoxikologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen LF20 - Auswirkungen von Belastungen auf die Land- und Forstwirtschaft, Fischerei, Nahrungsmittel auch aus der Erzeugung selbst
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310728 /4
<b>Gesamtsumme</b>	265936 DM

<b>DS-Nummer</b>	00056924
<b>Originalthema</b>	<b>Validierung eines Zytotoxizitätstests als Ersatzmethode zum Fischtest nach DIN 38412 Teil 31 - Phase II</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation of a Cytotoxicity Test as Alternative Method to the Fish Test According to DIN 38412, Part 31: Phase II
<b>Institution</b>	Umweltbundesamt, Fachbereich V, Institut für Wasser-, Boden- und Luftthygiene
<b>Projektleiter</b>	Dr. Pluta, H.-J. (030/72090231)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1994 - 31.05.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Mit 200-250 Abwasserproben vorwiegend aus dem chemisch-industriellen Bereich und ca. 50 abwasserrelevanten Monosubstanzen werden mit der Fischzelllinie D11 oder RTG-2 Daten zur Toxizität erarbeitet (IC50-, IC30-, IC20-Werte). Neben diesen Toxizitätswerten werden Proliferationskurven erstellt. Das Testprotokoll ist standardisiert aufgrund der Ergebnisse aus dem Vorlaufprojekt 01.07.92-30.06.94. Die Werte aus den Experimenten mit den Abwasserproben und mit den Monosubstanzen, mit denen auch Aufstockungsexperimente mit den Abwasserproben durchgeführt werden, dienen der Validierung des in

vitro-Verfahrens als Alternative zum Fischttest. Die Arbeiten werden koordiniert mit anderen Arbeitsgruppen durchgefuehrt, die die gleichen Testprotokollbedingungen bei den gleichen Abwasserproben einsetzen. Parallel zu diesen Untersuchungen werden an 50 Abwasserproben Toxizitaetstests mit Fischen (DIN 38412, L31), Daphnien (DIN 38412, L30), Algen (DIN 38412, L33) und Leuchtbakterien (DIN 38412, L34) durchgefuehrt. Die biometrische Bearbeitung der Daten ist zwingend vorgesehen.

<b>Schlagworte</b>	Abwasseruntersuchung; Fisch; Toxizität; Daphnien; Algen; Toxikologische Bewertung; Fischttest; DIN-Norm; Ringversuch; Chemische Industrie; Abwasserbeschaffenheit; Industrieabwasser; Toxische Substanz; Testsubstanz; Wasserschadstoff; Stoffbewertung; Biotest; Statistische Auswertung; Laborversuch; Vergleichsuntersuchung; Laboruntersuchung; Bewertungskriterium; Bewertungsverfahren; Zulassung; Tierversuch; In-Vitro; Standardmethode; Tierschutz; Ökotoxikologie; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen LF20 - Auswirkungen von Belastungen auf die Land- und Forstwirtschaft, Fischerei, Nahrungsmittel auch aus der Erzeugung selbst
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310758 /9
<b>Gesamtsumme</b>	319757 DM

<b>DS-Nummer</b>	00056921
<b>Originalthema</b>	<b>Validierung eines Zytotoxizitaetstests als Ersatzmethode zum Fischttest nach DIN 38412 Teil 31 - Phase II</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation of a Cytotoxicity Test as Alternative Method to the Fish Test According to DIN 38412, Part 31: Phase II
<b>Institution</b>	Technische Universitaet Berlin, Fachbereich 07 Umwelt und Gesellschaft, Institut fuer Oekologie und Biologie, Fachgebiet Oekotoxikologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.rer.nat. Hansen, P.-D. (030/31421586) - hanse@tu-berlin.de
<b>Laufzeit</b>	01.10.1994 - 30.04.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Mit 200-250 Abwasserproben vorwiegend aus dem chemisch-industriellen Bereich und ca. 50 abwasserrelevanten Monosubstanzen werden mit der Fischzelllinie D11 oder RTG-2 Daten zur Toxizitaet erarbeitet (IC50-, IC30-, IC20-Werte). Neben diesen Toxizitaetswerten werden Proliferationskurven erstellt. Das Testprotokoll ist standardisiert aufgrund der Ergebnisse aus dem Vorlaufprojekt (01.07.92-30.06.94). Die Werte aus den Experimenten mit den Abwasserproben und mit den Monosubstanzen, mit denen auch Aufstockungsexperimente mit den Abwasserproben durchgefuehrt werden, dienen der Validierung des in vitro-Verfahrens als Alternative zum Fischttest. Die Arbeiten werden koordiniert mit anderen Arbeitsgruppen durchgefuehrt, die die gleichen Testprotokollbedingungen bei den gleichen Abwasserproben einsetzen. Die biometrische Bearbeitung der Daten ist zwingend vorgesehen.
<b>Schlagworte</b>	Toxizität; DIN-Norm; Fischttest; Abwasseruntersuchung; Chemische Industrie; Toxikologische Bewertung; Ringversuch; Abwasserbeschaffenheit; Industrieabwasser; Toxische Substanz; Testsubstanz; Wasserschadstoff; Stoffbewertung; Biotest; Statistische Auswertung; Laborversuch; Vergleichsuntersuchung; Laboruntersuchung; Standardmethode; Bewertungskriterium; Bewertungsverfahren; Zulassung; Tierversuch; In-Vitro; Tierschutz; Ökotoxizität; Ökotoxikologie; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere

WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen  
 LF20 - Auswirkungen von Belastungen auf die Land- und Forstwirtschaft, Fischerei, Nahrungsmittel auch aus der Erzeugung selbst

**Finanzierung** Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie  
**Förderkennzeichen** 0310314B/6  
**Gesamtsumme** 374820 DM  
**Projektpartner** Technische Universität Darmstadt, Institut für Zoologie  
 Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz  
 Universitaet Heidelberg, Zoologisches Institut I  
 Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle, Sektion Chemische Ökotoxikologie <Leipzig>  
 Hoechst

---

**DS-Nummer** 00057027  
**Originalthema** **Validierung eines Zytotoxizitaetstests als Ersatzmethode zum Fischtest nach DIN 38412 Teil 31 - Phase II**  
**Themenübersetzung** Validation of a Cytotoxicity Test as Alternative Method to the Fish Test According to DIN 38412, Part 31: Phase II  
**Institution** BASF  
**Projektleiter** Dipl.-Biol. Siebel-Sauer, A. (0621/6058020)  
**Laufzeit** 01.10.1994 - 31.03.1996  
**Kurzbeschreibung Deutsch** Mit 200-250 Abwasserproben vorwiegend aus dem chemisch-industriellen Bereich und ca. 50 abwasserrelevanten Monosubstanzen werden mit der Fischzelllinie D11 oder RTG-2 Daten zur Toxizitaet erarbeitet (IC50-, IC30-, IC20-Werte). Neben diesen Toxizitaetswerten werden Proliferationskurven erstellt. Das Testprotokoll ist standardisiert aufgrund der Ergebnisse aus dem Vorlaufprojekt 01.07.92-30.06.94. Die Werte aus den Experimenten mit den Abwasserproben und mit den Monosubstanzen, mit denen auch Aufstockungsexperimente mit den Abwasserproben durchgefuehrt werden, dienen der Validierung des in vitro-Verfahrens als Alternative zum Fischtest. Die Arbeiten werden koordiniert mit anderen Arbeitsgruppen durchgefuehrt, die die gleichen Testprotokollbedingungen bei den gleichen Abwasserproben einsetzen. Die biometrische Bearbeitung der Daten ist zwingend vorgesehen.  
**Schlagworte** Toxizität; DIN-Norm; Fischtest; Ringversuch; Chemische Industrie; Abwasserbeschaffenheit; Industrieabwasser; Toxische Substanz; Testsubstanz; Wasserschadstoff; Stoffbewertung; Biotest; Statistische Auswertung; Laborversuch; Vergleichsuntersuchung; Laboruntersuchung; Bewertungskriterium; Bewertungsverfahren; Zulassung; Tierversuch; In-Vitro; Ökotoxizität; Ökotoxikologie; Tierschutz; Standardmethode; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;  
**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen LF20 - Auswirkungen von Belastungen auf die Land- und Forstwirtschaft, Fischerei, Nahrungsmittel auch aus der Erzeugung selbst  
**Finanzierung** Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie  
**Förderkennzeichen** 0310771 /9  
**Gesamtsumme** 433568 DM

---

**DS-Nummer** 00048763  
**Originalthema** **Validierung eines Zytotoxizitaetstests als Ersatzmethode zum Fischtest nach DIN 38412, Teil 31:**

	<b>Phase II</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation of Acute Toxicity in Fishcells as an Alternative Method to the Acute Test to DIN 38412 Part 31, Phase II
<b>Institution</b>	InfraServ - Hoechst, Umwelt/Sicherheit, Umweltschutz, Gewaesserschutz
<b>Projektleiter</b>	Dipl.-Ing. Reinhardt, H.-J. (069/30513801)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1994 - 30.04.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Forschungsvorhabens war die Fragestellung, ob mit einem In-vitro-Fischzellentest der Fischtest nach DIN 38412 Teil 31 ersetzt oder ergaenzt werden kann. Waere dies moeglich, koennte die Ueberwachung der Abwaesser mit Fischzellen auf Restbelastungen untersucht, beurteilt und bewertet werden. Dies waere insbesondere im Hinblick auf die Ersparnis von Wirbeltieren gemaess Tierschutzgesetz ein weiterer Meilenstein bei der Suche neuer Tierersatzmethoden. Unter Beteiligung von 9 Laboratorien wurde an 144 Abwasserproben, die von Laenderbehoerden und der chemischen Industrie zur Verfuegung gestellt wurden, die Toxizitaet mit der RTG-2 Zelle untersucht und mit den Ergebnissen von In vivo-Daten im Fischtest verglichen. Um eine Aussage ueber die Empfindlichkeit der Testsysteme treffen zu koennen, wurden weiterhin 28 Monosubstanzen auf Zytotoxizitaet getestet von denen gleichfalls die In vivo-Daten vorlagen. Um eine Unabhaengigkeit der Versuchsreihen zu gewaehrleisten, wurden alle Abwasserproben doppelt blind codiert und die erhaltenen Rohdaten zu statistischen Aufgabenarbeitung an ZEBET / BgVV, Berlin gesendet. Nach Abschluss der experimentellen Untersuchungen reagiert der In vitro-Test im Vergleich zum In vivo-Test zu unempfindlich. Falsch negative Ergebnisse wurden mit dem Zellkulturtest nicht erhalten. Um die Empfindlichkeit des Zellkulturtests zu steigern, waren erste Versuche mit Serumersatzstoffen im Medium der Zellkulturen erfolgversprechend. Um hierueber eine gesicherte Aussage erhalten zu koennen, muessen weitere Untersuchungen durchgefuehrt werden.
<b>Schlagworte</b>	Fischtest; Zellkultur; Zytotoxizitaet; Substituierbarkeit; Biotest; Abwasseruntersuchung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung ueber chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310770 /8
<b>Gesamtsumme</b>	409828 DM
<b>Projektpartner</b>	Technische Universität Darmstadt

<b>DS-Nummer</b>	00042144
<b>Originalthema</b>	<b>Persistenzuntersuchung von Mineralfasern in-vivo und in-vitro und Entwicklung von Beurteilungskriterien fuer die kanzerogene Potenz</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In vivo and In vitro Investigation of the Persistence of Mineral Fibres and Development of Criteria for Assessing the Cancerogenic Potency
<b>Institution</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Foerderung der Angewandten Forschung, Fraunhofer-Institut fuer Toxikologie und Aerosolforschung <Hannover>
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Muhle, H.
<b>Laufzeit</b>	31.08.1994 - 31.10.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Einstufung der KMF durch die MAK-Kommission; fehlende Erkenntnisse ueber den quantitativen Zusammenhang zwischen Biobestaendigkeit und Kanzerogenitaet. - Ziel: Erarbeitung von Bewertungskriterien fuer die Bestaendigkeit von KMF im Organismus als Einflussgroesse ihrer kanzerogenen Potenz. - Ziel: Parallele Untersuchungen mit identischen Faserproben unter Inhalation, intratrachealer Instillation, intraperitonealer Injektion und in-vitro zur Ermittlung von in-vivo-Bestaendigkeit, in vitro-Loeslichkeit und kanzerogener Potenz; - Methodik: Erarbeitung von Rahmenbedingungen fuer standardisierte Bestaendigkeitstests; Vergleich der in-vivo- und in-vitro-Ergebnisse und Validierung der in-vitro-Methode. - Umsetzung geplant: Standardisierte Bewertung von Fasermaterialien hinsichtlich kanzerogener Potenz; Einschraenkung von Tierversuchen bei weitgehendem Ersatz der in-vivo-Methoden durch in-vitro-Methoden.

<b>Schlagworte</b>	Kanzerogenität; Mineralfaser; Krebsrisiko; Gefährlicher Arbeitsstoff; Bewertungskriterium; In-Vitro; In-Vivo; Persistenz; Stoffbewertung; Toxikologische Bewertung; MAK-Wert; Abbaubarkeit; Biologischer Abbau; Inhalation; Exposition; Löslichkeit; Atemtrakt; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH40 - Chemikalien/Schadstoffe: Diskussion, Ableitung und Festlegung von Richtwerten, Höchstwerten, Grenzwerten, Zielvorstellungen, Normen, Gütekriterien, Qualitätszielen, Chemiepolitik, ... CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften
<b>Förderkennzeichen</b>	01HK603
<b>Projektpartner</b>	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Silicatforschung Universität Düsseldorf, Medizinisches Institut für Umwelthygiene
<b>Literatur</b>	Muhle, Hartwig;Bellmann, Bernd;Sebastian, Klaus;Boehm, Thure;Nies, Eberhard;Barig, Axel; Fasern - Tests zur Abschaetzung der Biobestaendigkeit und zum Verstaubungsverhalten(1998) Serie: BIA-Report [Serie]

<b>DS-Nummer</b>	00056801
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung und Etablierung eines Zellkulturverfahrens zum pharmakologischen Screening von Wirksubstanzen gegen septischen Schock als Alternative zu Tierversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development and establishment of a cell culture model for the pharmacological screening of active substances against the septic shock as an alternative for animal experiments
<b>Institution</b>	Madaus, Abteilung Pharmakologie/Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Schwarz, T. (040/617551)
<b>Laufzeit</b>	01.07.1994 - 30.06.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Zielsetzung: Eine an der Universitaet Konstanz entwickelte Ersatzmethode fuer akute, entzuendliche Reaktionen am Beispiel des Lebersversagens im septischen Schock wurde unter Federfuehrung der Madaus AG, Koeln, und im Unterauftrag des Lehrstuhls Biochemische Pharmakologie der Universitaet Konstanz als Entwickler und des Instituts fuer Medizinische Immunologie der Humboldt-Universitaet Berlin, Charite, als Ersatzmethode zum Tierversuch methodisch optimiert und evaluiert. Das Modell wurde mit dem Ziel der Entwicklung eines Zellkultursystems fuer akute Entzuendungen auf die industrielle Anwendung weiterentwickelt und die Validierung gegen den Tierversuch damit vorbereitet. Das uebliche Tiermodell ist die Endotoxininduzierte Organschaedigung. Es soll getestet werden, ob die Methode auch als konkrete Ersatz- und Ergaenzungsmethode zum Tierversuch geeignet ist. Arbeitsprogramm: 1 Transferierung der Methode in den Forschungsbereich der Madaus AG. 2. Interlaborvergleich. 3. Testung des Modells in der industriellen Praxis. 4. Vereinfachung/Optimierung der Handhabung mit der Ableitung eines Standardprotokolles. 5. Charakterisierung des Modells bezueglich beteiligter Zellen und Mediatoren. Aktueller Stand der Arbeiten: Das Projekt ist abgeschlossen. Die Ergebnisse im Rahmen der Foerderung werden zur Zeit publiziert. Das Projekt wurde durch einen Arbeitskreis mit 22 Vertretern aus Industrie, Behoerden, Hochschulen und Forschungsinstituten begleitet. Eine nun anstehende Validierung im Ringversuch verschiedener pharmazeutischer Unternehmen ist in Vorbereitung. Es besteht die Hoffnung, damit einen grossen Teil der Tierversuche in der Wirkstofffindung einzusparen. Fuer die Auffindung eines neuen Medikamentes werden durchschnittlich 10000 Substanzen geprueft. Im Fall des septischen Schocks im speziellen und der Entzuendung im weiteren Sinne sind die notwendigen Tierversuche besonders belastend. Andererseits bleibt dies auf weiteres ein Feld von intensivem wissenschaftlichem und pharmazeutischem Forschungsbedarf.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	A cell culture model for acute inflammation in general and septic shock in special was developed. In a joint effort of Madaus AG, Koeln, the Department Biochemical Pharmacology of the University of Konstanz and the Department Clinical Immunology of the Charite Hospital of Berlin, the method was transferred to industrial use, and an interlaboratory comparison was performed. The model was optimized and simplified. The cell system proved to be suitable for industrial practice. In addition, the cell system was characterized addressing cellular and biochemical aspects. A standard protocol for this model is now available which enables the envisaged joint validation by several industrial partners.

<b>Schlagworte</b>	Umweltforschung; Bedarfsanalyse; Zusammenarbeit; Pharmakologie; Forschungskoooperation; Arzneimittel; Screening [Voruntersuchung]; Vermeidung von Tierversuchen; Wirkstoff; Wirkungsforschung; Gesundheitsvorsorge; Vergleichsuntersuchung; Biologische Wirkung; Bewertungsverfahren; Toxische Substanz; Zellkultur; Tierschutz; Bioindikator; USA; Berlin;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310648 /3
<b>Gesamtsumme</b>	1782926 DM

<b>DS-Nummer</b>	01034453
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines in vitro Mikronukleus Tests mit primären humanen Zellen</b>
<b>Institution</b>	Universität Kaiserslautern
<b>Laufzeit</b>	01.01.1994 -
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Zelle; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	50280 EUR

<b>DS-Nummer</b>	00038559
<b>Originalthema</b>	<b>Weiterentwicklung und Ausbau eines EDV-gestuetzten Expertensystems zur Vorhersage von Haut- und Augenreizwirkungen chemischer Stoffe als Beitrag zum Ersatz von Tierversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development and Improvement of a Computer-Assisted Expert System for the Prediction of Skin and Eye Irritation Caused by Chemical Substances as a Contribution to Replacing Animal Experiments
<b>Institution</b>	Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin
<b>Projektleiter</b>	Dr. Gerner, I.
<b>Laufzeit</b>	01.11.1993 - 31.12.1997
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Datenbasis des in der Pilotphase konstruierten einfachen Modell-Expertensystems (Software DBSE) zur theoretischen Vorhersage lokaler Reizwirkungen an Haut und Augen soll durch Parameter aus den IR-, UV- und NMR-Spektren erweitert und die Zahl der Datensätze von 216 auf etwa 5000 erhöht werden. Mit Hilfe der so vergrößerten Datenbasis soll das Base-Vorhersagesystem überprüft und verfeinert und in die Expertensysteme - Shell Nexpert Object - transferiert werden. Dieses dann automatisierbare Expertensystem soll nicht nur starke lokale Reizwirkungen und akute Giftwirkungen nach Hautkontakt vorhersagen, sondern auch angeben, ob sich die lokalen Reiz- und dermalen Giftwirkungen eines Stoffes allein auf der Basis seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften oder mit Hilfe von speziellen Alternativmethoden mit ausreichender Sicherheit vorhersagen lassen.
<b>Schlagworte</b>	Expertensystem; Haut; Auge; Toxizität; Software; Schadstoffwirkung; Chemikalienprüfung; Prognosemodell; Spektrum; Informationssystem; Kenngröße; Augenreizung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310005B/7
<b>Gesamtsumme</b>	575120 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00038902
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung von Leberzellkulturen der Maus zur toxikologischen Pruefung von Umweltschadstoffen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Developing Mouse-Liver-Cell Cultures for Toxicological Testing of Environmental Pollutants
<b>Institution</b>	Universitaet Berlin (Humboldt-Univ.), Max-Planck-Gesellschaft zur Foerderung der Wissenschaften, Arbeitsgruppe Zellteilungsregulation und Gensubstitution
<b>Projektleiter</b>	Dr. Strauss, M.
<b>Laufzeit</b>	01.10.1993 - 30.09.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Fuer die toxikologische Testung von Substanzen sollten Tierversuche soweit wie moeglich durch die Vitro-Systeme ersetzt werden. Dafuer kommen vor allem Zelllinien in Betracht, die von den relevanten Geweben wie Leber und Lunge stammen. Hauptproblem bei der Vewendung von Zelllinien ist der teilweise Verlust spezifischer Funktionen der Ursprungszelle. Es ist daher erforderlich, sowohl neue Wege zur Erzeugung etablierter Zelllinien einzuschlagen als auch verbesserte Nachweisverfahren fuer den Differenzierungszustand der Zelle zu haben. Ziel des Partnerschaftsprojekts ist die Nutzung alternativer Wege zur Herstellung immortalisierter Zelllinien von Leber und Lunge der Maus. Durch umfangreichere Testung der in Betracht kommenden, die Immortalisierung ausloesenden Gene, kann die Anzahl der Tierversuche zur Darstellung transgener Maeuse auf ein Minimum reduziert werden. Eine neuartige Genfunktionsdiagnostik wird zur Charakterisierung und Validierung der gewonnen Zelllinien weiterentwickelt.
<b>Schlagworte</b>	Maus; Schadstoff; Leber; Zellkultur; Tierversuch; Lunge; Zellphysiologie; Gen; Biologisches Gewebe; Toxikologische Bewertung; Zelle; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) GT71 - Biologische Grundlagen der Gentechnologie (Genetik natuerlicher Gentransfer, Zellbiologie, Mikrobiologie, Genoekologie, Mikroekologie)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	07GTX06 /9
<b>Gesamtsumme</b>	412000 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00038660
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung der in Vitro-Immunisierung und Vermittlung von Zellkulturtechniken als Beitrag zur Erarbeitung und Verbreitung von Alternativmethoden zum Tierversuch</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development and Distribution of in vitro Immunisation and Cell Culture Techniques as Alternatives to Animal Experiments
<b>Institution</b>	Universitaet Konstanz, Tierforschungsanlage
<b>Projektleiter</b>	Dr.med.vet. Kuhlmann, I. (07531/882855)
<b>Laufzeit</b>	01.09.1993 - 31.12.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Im Rahmen des Zellkulturprojekts in der Tierforschungsanlage der Universitaet Konstanz werden Zellkulturmethoden und -techniken als Alternativmethoden zum Tierversuch entwickelt und etabliert. Das Zellkulturprojekt teilt sich in zwei Teilprojekte. Im Teilprojekt 1 soll die in Vitro Immunisierung unter besonderer Beruecksichtigung der Antigen-praesentierenden Immunzellen weiter entwickelt und optimiert werden. In Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen der Universitaet Konstanz werden die Einsatzmoeglichkeiten fuer das reizarme Ribit-Adjuvans-System beim Immunisieren von Tieren als Ersatz fuer das belastende Freundschke Adjuvans breit ausgetestet. Im Teilprojekt 2 werden Theorie und Praxis der Zellkultur vermittelt mit dem Ziel, zur Verbreitung von Zellkulturmethoden als Alternative zum Tierversuch beizutragen. Mitarbeitern aus anderen Forschungsgruppen wird ausserdem die Moeglichkeit gegeben, projektspezifische Zellkulturmethoden und /oder-Techniken als Alternative zu Tierversuchen zu entwickeln und zu etablieren.



<b>Schlagworte</b>	Kulturtechnik; Zellkultur; Immunologie; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; Prüfverfahren; Schadstoffwirkung; Tierversuch; Tier; Zusammenarbeit; Forschungskooperation; Hochschule; Substituierbarkeit;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319457B/6
<b>Gesamtsumme</b>	480680 DM
<b>Literatur</b>	Kuhlmann, Ingrid;; Zur Problematik des prophylaktischen Antibiotikaeinsatzes in Zellkultur(1993) Gesamtwerk: Alternativen zu Tierexperimenten : Ein halbjährliches Periodikum fuer neue Wege in den biomedizinischen Wissenschaften. - (1993), H. 19 [Aufsatz]  Ruhdel, Irmela;Kuhlmann, Ingrid; Produktion monoklonaler Antikörper in Rollerflaschen mit reduzierten Serumkonzentrationen und Serumersatzstoffen(1994) Gesamtwerk: Bioengineering : Fachmagazin fuer die Biotechnik. - 10 (1994), H. 2 [Aufsatz]  Kuhlmann, Ingrid;Storz, Bettina;Gast, Inge;; Erfahrungen mit dem Einsatz des alternativen Rib-Adjuvans-Systems zur Gewinnung von Antiseren zu Forschungszwecken(1995) Gesamtwerk: Der Tierschutzbeauftragte. - (1995), H. 2 [Aufsatz]  Kuhlmann, Ingrid;; The Prophylactic Use of Antibiotics in Cell Culture(1996) Gesamtwerk: Cytotechnology. - 19 (1996) [Aufsatz]

<b>DS-Nummer</b>	00057496
<b>Originalthema</b>	<b>Verwendung von Fischzellkulturen als Testsystem zur Reduktion und zum Ersatz von Tierversuchen in der Ökotoxikologie</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Use of fish cell cultures as a test system for the reduction and as a substitute for tests of animals in ecotoxicology
<b>Institution</b>	Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz
<b>Projektleiter</b>	Dr. Fent, K. (01/8235332)
<b>Laufzeit</b>	01.02.1993 - 31.01.1996
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Gefährlichkeit von Umweltchemikalien wird bis anhin in akuten Toxizitätstests mit aquatischen Organismen analysiert. Für gewisse Fragestellungen stellen in vitro Systeme eine Alternative dar. In diesem Projekt wird anhand von Fischleberzellen die toxische Wirkung in vitro untersucht. Als Parameter für die Zelltoxizität einer Chemikalie werden die Membranschädigung, die mitochondriale Funktionsfähigkeit, die DNA-Synthese und der Proteingehalt untersucht. Am Beispiel der Organozinn-Verbindungen konnten Toxizitätsdaten aus in vitro und in vivo Versuchen miteinander verglichen und Struktur-Aktivitätsbeziehungen hergestellt werden. In einem nächsten Schritt soll untersucht werden, inwiefern sich solche in vitro Systeme für die Wirkungsanalyse von Umweltproben (Sedimente, kontaminierte Organismen, Abwasser) eignen. Eine Reihe von Umweltchemikalien bewirken eine Induktion von hepatischen Enzymen, welche für die Metabolisierung von Fremdstoffen wichtig sind. Ausgehend von bekannten Umweltgiften (PCBs) soll die Induktion von Cytochrom P450-abhängigen Monoxygenasen über die Enzymaktivität und mittels monoklonaler Antikörper evaluiert und auf die Analyse und Beurteilung von neuen Schadstoffen und Umweltproben angewandt werden.
<b>Schlagworte</b>	Substituierbarkeit; Zytotoxizität; Kenngröße; Stoffwechsel; Polychlorierte Biphenyle; Schadstoffbelastung; Enzym; Fremdstoff; Cytochrom; Enzymaktivität; Antikörper; Schadstoff; Chemikalien; Wirkungsanalyse; Sediment; Toxikologische Bewertung; Analysenverfahren; Ökotoxikologie; Tierversuch; Toxizität; Organismen; Umweltchemikalien; In-Vitro; Zelle; Messtechnik; Biotest; Gewässerbelastung; Vergleichsuntersuchung; Wasserorganismen; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art,

Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)  
 UA10 - Übergreifende und allgemeine Umweltfragen, politische Ökologie

---

**DS-Nummer** 01034451  
**Originalthema** **Erarbeitung von neuroimmunologischen und neuroepithelialen Wechselwirkungen mittels Kultivierung von Respirationsepithelzellen**  
**Institution** Universität Mainz, Institut für Pharmakologie  
**Laufzeit** 01.01.1993 -  
**Schlagworte** Wechselwirkung; Landbau; Halde; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz  
**Gesamtsumme** 30600 EUR

---

**DS-Nummer** 01034452  
**Originalthema** **Entwicklung optimierter Verfahren zur Isolierung, Kryokonservierung und hypothermischen Kurzzeitlagerung von Hepatozyten zur Einsparung von Tierversuchen**  
**Institution** Universitaet Mainz, Institut fuer Toxikologie  
**Laufzeit** 01.01.1993 -  
**Schlagworte** Isolierung; Leber; Zelle; Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz  
**Gesamtsumme** 30600 EUR

---

**DS-Nummer** 00038657  
**Originalthema** **Biometrische Methoden zur Planung, Auswertung und Validierung von in-Vitro-Verfahren als Ersatz fuer Tierversuche in der Toxikologie - Teilprojekt 4: Auswertung und Evaluation von in-Vitro-Verfahren**  
**Themenübersetzung** Biometric Methods for the Planning, Evaluation and Validation of in Vitro Processes as an Alternative to Animal Experiments in Toxicology - Sub-Project 4: Analysis and Evaluation of in vitro Processes  
**Institution** Medizinische Hochschule Hannover, Institut fuer Biometrie  
**Projektleiter** Prof.Dr. Schneider, B.  
**Laufzeit** 01.01.1993 - 31.12.1995  
**Kurzbeschreibung Deutsch** In den vergangenen Jahren wurden Programme und Verfahren zur optimalen Auswertung von Konzentrations-Wirkungs-Kurven, die mit Zellkulturen oder sonstigen in-Vitro-Verfahren bestimmt wurden, entwickelt und in die Praxis eingefuehrt. Damit konnten objektive Kenngroessen fuer die in-Vitro-Toxizitaet gewonnenen und fuer eine weitere Auswertung in Datenbanken dokumentiert werden. In dem neuen Vorhaben sollen allgemeine Verfahren zur Bewertung von in-Vitro-Methoden fuer die Toxikologie und insbesondere fuer eine objektive Prognose auf die in-Vivo-Toxizitaet erarbeitet und in standardisierten Verfahren den Benutzern zur Verfuegung gestellt werden. Dabei sollen besonders die Anforderungen fuer Ringversuche sowie die im Rahmen der EG erstellten Richtlinien zur Evaluation von in-Vitro-Verfahren beruecksichtigt werden.  
**Schlagworte** Toxikologie; EU-Richtlinie; Prognosemodell; Ringversuch; In-Vitro; Toxizität; Prüfverfahren; Toxikologische Bewertung; Auswertungsverfahren; Schadstoffwirkung; Zellkultur; Statistische Auswertung; Qualitätssicherung; Vermeidung von Tierversuchen;  
**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

CH20 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen bei Organismen und Wirkungen auf Materialien

**Finanzierung** Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie

**Förderkennzeichen** 0319307B/8

**Gesamtsumme** 560165 DM

**DS-Nummer** 00037890

**Originalthema** **Foerderung von Forschungsaufenthalten zum Erlernen von In-vitro-Techniken als Alternative zu Tierversuchen**

**Themenübersetzung** Promotion of research trips to learn in-vitro methods as an alternative to animal experiments

**Institution** Forschungszentrum Juelich, Projekttraeger Biologie, Energie, Oekologie des Bundesministeriums fuer Bildung und Forschung

**Projektleiter** Dipl.-Ing. Wascher, W.

**Laufzeit** 01.05.1992 - 31.12.1993

**Kurzbeschreibung Deutsch** Der Bundesminister fuer Forschung und Technologie hat in einer Bekanntmachung vom 24.10.1991 auf die Moeglichkeit der Foerderung von Forschungsaufenthalten zum Erlernen von In-vitro-Techniken als Alternative zu Tierversuchen hingewiesen. Mit dieser Foerdermassnahme soll insbesondere Interessenten aus den neuen Bundeslaendern aus Industrie, Hochschulen und anderen Forschungseinrichtungen Gelegenheit gegeben werden, in Gastlabors In-vitro-Methoden zu erlernen, die zum Ersatz von Tierversuchen geeignet sind. Durch den damit verbundenen Know-How-Transfer wird die breite Anwendung von In-vitro-Methoden anstelle von Tierversuchen gefoerdert und die weitere Entwicklung von Alternativmethoden zum Tierversuch angeregt. Ziel des beantragten Vorhabens ist es, Projekte, die im Zusammenhang mit dieser Foerdermassnahme beantragt werden, zu finanzieren und in moeglichst einfacher, unbuerokratischer Weise als Unterauftraege abzuwickeln.

**Schlagworte** Tierversuch; Forschungsforderung; Alternativtechnologie; Industrie; Hochschule; Forschungseinrichtung; Tierschutz; In-Vitro; Verfahrenstechnik; Biotechnologie; Umweltforschung; Ausbildungsinhalt; Medizin; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** UA10 - Übergreifende und allgemeine Umweltfragen, politische Ökologie  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich

**Finanzierung** Bundesministerium fuer Forschung und Technologie

**Förderkennzeichen** BCT0527 /6

**Gesamtsumme** 200000 DM

**DS-Nummer** 00037903

**Originalthema** **Aufbau einer In-vitro-Blut-Hirnschranke als Alternative zu Tierversuchen**

**Themenübersetzung** Setup of an in-vitro blood-brain barrier as an alternative to animal experiments

**Institution** Merz Pharmaceuticals GmbH + Co. Präklinische Forschung und Entwicklung

**Projektleiter** Dr. Wuelfroth, P.

**Laufzeit** 01.05.1992 - 31.03.1993

**Kurzbeschreibung Deutsch** Die sogenannte Blut-Hirn-Schranke stellt ein natuerliches Hindernis fuer Medikamente, aber auch fuer koerpereigene Substanzen dar. Das aeusserst empfindliche Gehirn wird durch den besonderen Aufbau seiner Gefaesse, die sich durch eine sehr hohe Dichtigkeit auszeichnen, vor schaedlichen Angriffen geschuetzt. Diese Undurchlaessigkeit stellt andererseits aber bei der Behandlung von ZNS-Erkrankungen ein grosses Problem dar. Bei der Entwicklung von ZNS-aktiven Substanzen ist es daher von grosser Bedeutung,

schon in einem fruehen Entwicklungsstadium die 'Hirngaengigkeit' des Medikaments zu ermitteln. Bisher standen fuer diese Fragestellung nur aufwendige In-vivo-Modelle zur Verfuegung (Oldendorf-/Preston-Modell). Der Arbeitsgruppe von Dr. Cesshelli, Institute Pasteur, Lille, ist es gelungen, ein funktionstuechtiges In-vitro-Modell zu entwickeln. Es besteht aus einem Co-Kultursystem aus Astrozyten und Kapillarendothel und zeigt eine ausgezeichnete In-vivo-Korrelation. Dieses In-vitro-System soll ein Bindeglied zwischen In-vitro-Rezeptor/Liganden Assys und pharmakologischen Testsystemen darstellen und stark belastetende Tierversuche im Oldendorf-/Preston-Modell ersetzen.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; In-Vitro; Arzneimittel; Erkrankung; Gehirn; Gewebe; In-Vivo; Arzneimittelprüfung; Schadstoffwirkung; Alternativtechnologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310335A/0
<b>Gesamtsumme</b>	107608 DM

<b>DS-Nummer</b>	00037910
<b>Originalthema</b>	<b>Biometrische Methoden zur Planung, Auswertung und Validierung von In-vitro-Verfahren als Ersatz fuer Tierversuche in der Toxikologie - Teilvorhaben 3: Erprobung und Anwendung der biometrischen Verfahren</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Biometrical methods for the planning, evaluation and validation of in-vitro methods as a replacement for animal experiments in toxicology - project package 3: testing and application of biometrical methods
<b>Institution</b>	Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Spielmann, H.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1992 - 30.04.1995
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Projekt bringt Zebet als Koordinator von Validierungsstudien mit Einrichtungen zusammen, die z.T. schon Verfahren zur Auswertung von In-vitro-Daten entwickelt haben, diese aber noch nicht hinreichend testen konnten (Prof. Schneider / Biorat). Dabei soll erreicht werden, dass die bei toxikologischen Tierversuchen geforderten Parameter (z.B. Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung) als Grundlage fuer die Akzeptanz auch in-Vitro verlaesslich ermittelt werden. Dosis-Wirkungs-Kurven, die sich mit den Standardverfahren nicht behandeln lassen, sollen auf 'Mechanistic similarity' in Bezug auf die geprueften Chemikalien untersucht werden (Dr. Holzhuetter) u. ggf. als Programm-Module in die Software integriert werden (Biorat). Zebet uebernimmt dabei die Pruefung, ggf. Modifizierung u. Verbreitung der Methoden u. Standards. Daneben werden biometrische Evaluierungsmethoden (z.B. fuer Ergebnisse aus Testbatterien) entwickelt u. geprueft (Prof. Schneider), um die praediktiven Leistungen der Verfahren zu ermitteln. Aus den Projektergebnissen sollen allgemeine Empfehlungen zur standardisierten Datenerfassung, Auswertung u. Evaluatuion fuer den Einsatz bei Ersatzmethoden erarbeitet werden.
<b>Schlagworte</b>	Planung; Vermeidung von Tierversuchen; Toxikologie; Dosis-Wirkung-Beziehung; Akzeptanz; In-Vitro; Chemikalien; Software; Wirkstoff; Standardisierung; Schadstoffwirkung; Mathematisches Modell; Alternativtechnologie; Toxikologische Bewertung; Tierschutz; Auswertungsverfahren; Datenverarbeitung; Datensammlung; Statistik;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310074A/0
<b>Gesamtsumme</b>	289150 DM

<b>DS-Nummer</b>	00037911
<b>Originalthema</b>	<b>Biometrische Methoden zur Planung, Auswertung und Validierung von In-vitro-Verfahren als Ersatz fuer Tierversuche in der Toxikologie - Teilvorhaben 2: Mathematische Modellierung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Biometrical methods for the planning, evaluation and validation of in-vitro methods as a replacement for animal experiments in toxicology - project package 2: mathematical modelling of dose-effect relations
<b>Institution</b>	Universitaet Berlin (Humboldt-Univ.), Institut fuer Biochemie
<b>Projektleiter</b>	Dr.sc. Holzhuetter, H.G.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1992 - 28.02.1995
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Bei der Toxizitaetspruefung von chemischen Substanzen in zellulaeren In-vitro-Testsystemen ergeben sich haeufig komplizierte Verlaeuft der Dosis-Wirkungs-Kurven, die mit den bisher gebraeuchlichen, rein empirischen mathematischen Auswerteverfahren nicht adaequat beschrieben werden koennen. Ziel der geplanten theoretischen Untersuchungen ist daher die Entwicklung mathematischer Modelle, welche wesentliche Mechanismen der Pharmakon-Zell-Wechselwirkung wie Rezeptorbindung, Signaltransduktion u. Beeinflussung metabolischer bzw. genetischer Prozesse beruecksichtigen u. mit deren Hilfe sich eine moeglichst grosse Zahl unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Kurvenverlaeuft einheitlich beschreiben laesst. Die dabei gewonnenen parametrischen Kurvencharakterisierungen sollen fuer die Guetebewertung bisheriger Auswerteverfahren, die Klassifizierung der Dosis-Wirkungs-Kurven u. die Ableitung von multivarianten vorhersagefunktionalen, fuer tierexperimentell erhobene In-vitro-Toxizitaetsparameter herangezogen werden.
<b>Schlagworte</b>	Planung; Tierversuch; Toxikologie; Dosis-Wirkung-Beziehung; Mathematisches Modell; Toxikologische Bewertung; Auswertungsverfahren; Chemikalien; Zelle; Stoffwechsel; Genetik; Alternativtechnologie; Schadstoffwirkung; Zellkultur; Datenverarbeitung; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) UA10 - Übergreifende und allgemeine Umweltfragen, politische Ökologie
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310080A/5
<b>Gesamtsumme</b>	223660 DM
<b>Projektpartner</b>	Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin
<b>Literatur</b>	Holzhuetter, Hermann-Georg;Quedenau, Joern; Mathematical Modelling of Cellular Responses to External Signals(1995) Zeitschrift: Journal of Biological Systems [Zeitschrift]  Holzhuetter, Hermann-Georg;Archer, Graeme;Dami, Nadia;Lovell, David P.;Saltelli, Andrea;Sjoestroem, Michael; Recommendations for the Application of Biostatistical Methods During the Development and Validation of Alternative Toxicological Methods. ECVAM Biostatistics Task Force Report 1(1996) Zeitschrift: Alternatives to Laboratory Animals (ATLA) [Zeitschrift]  Holzhuetter, Hermann-Georg;Spielmann, Horst; The Use of Prediction Models in Validation Studies: What Should They Predict?(1996) Zeitschrift: Alternatives to Laboratory Animals (ATLA) [Zeitschrift]

<b>DS-Nummer</b>	00037898
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines Hohlfaserhybridreaktors zur IN-vitro-Herstellung monoklonaler Antikoerper als Ersatz zur Antikoerperproduktion in Aszitesmaeusen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a hollow-fiber hybrid reactor for the in-vitro production of monoclonal antibodies as replacement of antibody production in ascites mice
<b>Institution</b>	INTEGRA Biosciences
<b>Projektleiter</b>	Dipl.-Ing. Merz, W.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1992 - 28.02.1995

---

<b>Schlagworte</b>	Abwehrstoff; Reaktor; In-Vitro; Verfahrensparameter; Klon; Verfahrenstechnik; Züchtung; Bioreaktor; Maus; Zellkultur; Tierversuch; Tierschutz; Biologisches Verfahren; Biotechnologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310122B/8
<b>Gesamtsumme</b>	453870 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00037912
<b>Originalthema</b>	<b>Biometrische Methoden zur Planung, Auswertung und Validierung von In-vitro-Verfahren als Ersatz fuer Tierversuche in der Toxikologie - Teilvorhaben 1: Entwicklung eines Dialogsystems zur Planung von Zellkulturversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Biometrical methods for the planning, evaluation and validation of in-vitro methods as a replacement for animal experiments in toxicology - project package 1: development of a dialog system for the planning of cell culture investigations
<b>Institution</b>	BIORAT - Gesellschaft fuer Angewandte Mathematische Statistik in Biologie und Medizin
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.habil. Rasch, D.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1992 - 28.02.1995
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Firma Biorat entwickelt im Rahmen eines Verbundprojektes eine Wissensbasis zur optimalen Planung von Tiersatzversuchen fuer ein Dialogsystem. Schwerpunkte: - Erarbeitung von neuen Methoden zur Versuchsplanung bei nichtlinearen Konzentrations-Wirkungsfunktionen - Umsetzung dieser Verfahren in eine Wissensbasis fuer ein Dialogsystem und in ein Methodenbuch - Entwicklung einer allgemeinen Dateneingabeprozedur - Weiterentwicklung der Schaetzung von Konzentrations-Wirkungsfunktionen insbesondere zur Punkt- und Intervallschaetzung fuer die EC50 modellabhaengig und modellunabhaengig - Evaluation des Systems durch Simulationsuntersuchungen fuer kleine Stichproben.
<b>Schlagworte</b>	Planung; Tierversuch; Toxikologie; Zellkultur; Stichprobe; Alternativtechnologie; Dosis-Wirkung-Beziehung; Mathematisches Modell; Schadstoffwirkung; Auswertungsverfahren; Datenverarbeitung; Tierschutz; Computerprogramm; Rechenmodell; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	UA70 - Umweltinformatik CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310123A/6
<b>Gesamtsumme</b>	1201348 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00037900
<b>Originalthema</b>	<b>Studie zur Evaluierung der BMFT-Foerderung von Forschungsprojekten zur Entwicklung von Ersatzmethoden zu Tierversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Study for the evaluation of the promotion of research project by the Federal Ministry of Research and Technology to develop methods to replace animal experiments
<b>Institution</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Projektleiter</b>	Dr.med.vet. Guenzel, P.

<b>Laufzeit</b>	01.03.1992 - 28.02.1993
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Projektes ist es, innerhalb eines Jahres eine Studie vorzulegen, die gesicherte Informationen ueber den Erfolg der bisherigen Forschungsfoerderung des BMFT im Foerderschwerpunkt 'Ersatzmethoden zum Tierversuch' liefert. Hierzu soll mittels eines Fragebogens eine Umfrage zu allen im Foerderschwerpunkt 'Ersatzmethoden zum Tierversuch' bis Ende 1990 abgeschlossenen bzw. angelaufenen Projekten durchgefuehrt werden. Auf der Grundlage der Umfrage-Ergebnisse und ggf. einer direkten Befragung der Projektleiter wird anschliessend eine Studie erstellt, die ueber die Bedeutung der Forschungsfoerderung des BMFT fuer die Entwicklung, Validierung, Etablierung und Verbreitung von Ersatzmethoden zum Tierversuch informiert und eine fundierte Einschaeztung der dadurch erzielten Reduzierung des Versuchstiereinsatzes gibt.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Empirische Untersuchung; Forschungsförderung; Fragebogen; Versuchstier; Biologisches Verfahren; Bestandsaufnahme; Wirtschaftlichkeit; Umweltforschung; Tierschutz; Toxikologie; Pharmakologie; Prüfverfahren; Chemikalienprüfung; Biotest; Zellkultur;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310293A/0
<b>Gesamtsumme</b>	111150 DM

<b>DS-Nummer</b>	00037897
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines Hohlfaserhybridreaktors zur IN-vitro-Herstellung monoklonaler Antikoerper als Ersatz zur Antikoerperproduktion in Aszitesmaeusen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of a hollow-fiber hybrid reactor for the in-vitro production of monoclonal antibodies as replacement of antibody production in ascites mice
<b>Institution</b>	INTEGRA Biosciences
<b>Projektleiter</b>	Dipl.-Ing. Merz, W.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1992 - 28.02.1995
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung eines Bioreaktors zur Kultivierung antikoerperproduzierender Zellen, mit dem die Produktion monoklonaler Antikoerper in Aszitesmaeusen durch ein neuartiges IN-vitro-Verfahren auf Hohlfaserbasis mit einer direkten Begasung ersetzt werden kann. Dieses Verfahren wird durch die Kombination mit neuartigen Microcarriern zu einem Langzeitkultursystem weiterentwickelt. Mit dem neuentwickelten Geraet bzw. Verfahren soll die Herstellung qualitativ hochwertiger monoklonaler Antikoerper bei extrem niedrigem Medien- und Serumverbrauch ermoeoglicht werden. Der zu entwickelnde Bioreaktor sollte somit geeignet sein, die Produktion monoklonaler Antikoerper in Aszitesmaeusen weitgehend zu ersetzen.
<b>Schlagworte</b>	Abwehrstoff; Reaktor; Bioreaktor; Begasung; Faser; Zellkultur; Biologisches Verfahren; Alternativtechnologie; Verfahrensparameter; Tierschutz; Biotechnologie; Klon; Verfahrenstechnik; Züchtung; Maus; Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie

---

<b>Förderkennzeichen</b>	0310122A/5
<b>Gesamtsumme</b>	1522750 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	01034450
<b>Originalthema</b>	<b>An Herzmuskelzellen des Menschen, die aus Operationsmaterial gewonnen wurden, wurden elektrophysiologische Messungen durchgeführt, um die Verwendung von Organen von Versuchstieren zu vermeiden</b>
<b>Institution</b>	Universität Mainz, Institut für Pharmakologie
<b>Laufzeit</b>	01.01.1992 -
<b>Schlagworte</b>	Versuchstier; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Finanzierung</b>	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Ernährung, Weinbau und Forsten Rheinland-Pfalz
<b>Gesamtsumme</b>	61356 EUR

---

<b>DS-Nummer</b>	00037904
<b>Originalthema</b>	<b>Alternativen zum Tierversuch: In-vitro-Bioassay fuer Kalzitonin an Zellmembranen - Ersatz fuer den In-vivo-Hypokalziaemieassay</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Alternatives to animal experiments: in-vitro bio-assay for calcitonine in cell membranes - replacement of the in-vivo hypocalciaemy assay
<b>Institution</b>	Stadt Hagen, Oberstadtdirektor, Pressereferat
<b>Projektleiter</b>	Dr.med. Raue, F.
<b>Laufzeit</b>	01.01.1992 - 31.12.1992
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die biologische Wirksamkeit von Kalzitonin konnte bislang nur in einem Tierversuch nachgewiesen werden. Wegen dessen immenser Schwankungsbreite muss dabei zur Beantwortung einer relativ einfachen Fragestellung eine grosse Zahl von Säugetieren geopfert werden (50000). Im ersten Jahr der Foerderung wurde ein alternatives Vorgehen entwickelt, die Wirksamkeit von Kalzitonin im Reagenzglas durch eine Zellmembranpraeparation zu ueberpruefen. Im Anschlussvorhaben soll nun die Validierung und statistische Absicherung des Verfahrens erfolgen, damit es von den massgebenden Behoerden als Ersatzmethode anerkannt wird. Dies ist entscheidend fuer die Akzeptanz des Verfahrens beim potentiellen Anwender, der Industrie, ebenso wie eine einfache Versuchsanordnung mit vergleichsweise niedrigen Kosten, auf die besonderen Wert gelegt wird. Hierdurch soll der Tierversuch zum Nachweis der pharmakologischen Wirksamkeit von Kalzitonin ersetzt werden.
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; In-Vivo; Zellmembran; Tierversuch; Biotest; Säugetier; Behörde; Akzeptanz; Schadstoffwirkung; Zellkultur; Biologisches Verfahren; Biotechnologie; Alternativtechnologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319444B/5
<b>Gesamtsumme</b>	183500 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00036184
<b>Originalthema</b>	<b>Automatisierte Zytotoxizitaetstests als Alternative zu Tierversuchen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Automated Cytotoxicity tests for Alternatives to Animal Testing
<b>Institution</b>	Fachhochschule Weihenstephan, Fachbereich Biotechnologie



---

<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Lindl, T.
<b>Laufzeit</b>	01.01.1992 - 31.12.1994
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es soll versucht werden, adherente und nicht adherente Zellen (Saeugerzellen und Humanzellen) als Testsysteme zu verwenden, die geeignet sind, Tierversuche einzusparen bzw. zu ersetzen. Dabei soll Bromdesoxyuridin als Nukleotid verwendet werden, um den Einbau in die DNA zu verfolgen. Der quantitative Nachweis von Bromdesoxyuridin soll mittels gekoppelter Antikoerper durchgefuehrt werden.
<b>Schlagworte</b>	Zellkultur; Abwehrstoff; Zelle; Erbsubstanz; Säugetier; Zytotoxizität; Biotest; Genetik; DNA; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	GT71 - Biologische Grundlagen der Gentechnologie (Genetik natuerlicher Gentransfer, Zellbiologie, Mikrobiologie, Genoekologie, Mikroekologie) GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50)
<b>Gesamtsumme</b>	1000 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00037905
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung von computergestuetzten Experimenten fuer das physiologische Pflichtpraktikum fuer Mediziner und Zahnmediziner als Ersatz zu Tierversuchen - Teilprojekt 1</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of computer-based experiments for the mandatory practical physiology training for medicine and dental medicine students as replacement of animal experiments - project package 1
<b>Institution</b>	Universitaet Kiel, Physiologisches Institut
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.med. Illert, M.
<b>Laufzeit</b>	01.12.1991 - 31.12.1994
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Akute Tierversuche sind integraler Bestandteil der Ausbildung in den medizinischen Grundlagenfaechern. Der Antrag setzt moderne Personalcomputer (PC) gezielt fuer den Ersatz dieser Versuche ein. Exemplarische Tierexperimente werden mit ihren analogen Messwerten (z.B. Blutdruck) und mit Videoaufnahmen des Praeparates auf der Festplatte von PCs gespeichert. Die zu entwickelnden Programme stellen die Funktionsparameter mit den dazu synchronisierten Videoaufnahmen auf den PCs in ihrem zeitlichen Ablauf dar. Damit kann der wissenschaftliche Inhalt eines akuten Tierversuches an einem PC interaktiv erarbeitet werden. Bisherige Loesungen simulierten biologische Vorgaenge nur mit vereinfachten mathematischen Gleichungssystemen. Der hier vorgelegte Ansatz bietet dagegen 'echt'biologische Daten an. Die Entwicklung dieser Programme fuer PCs zielt auf ihre weite Verbreitung, um die Zahl der Tierversuche zu Ausbildungszwecken wesentlich zu reduzieren.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Hardware; Computerprogramm; Datenverarbeitung; Software; Rechenmodell; Tierschutz; Ausbildungsinhalt; Medizin; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319472A/5
<b>Gesamtsumme</b>	742001 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00037895
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung eines preiswerten und wiederverwendbaren Produktionsgefesaes fuer ein neuartiges IN-vitro-Verfahren zur Herstellung monoklonaler Antikoerper als Ersatz zur Aszites-Produktion in lebenden Maeusen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of an inexpensive multi-use production container for a new in-vitro process for the production of monoclonal antibodies as replacement of ascites production in live mice

<b>Institution</b>	Heraeus Sepatech
<b>Projektleiter</b>	Dr.rer.nat. Nagels, H.-O.
<b>Laufzeit</b>	01.12.1991 - 31.12.1994
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Fuer bestimmte Aufwendungen benoetigt man sehr reine monoklonale Antikoerper (MAK) in hoher Konzentration. Diese werden bislang ueblicherweise in-Vivo produziert. Um dem staendig steigenden Tierschutzbewusstsein gerecht zu werden, wurden andererseits in der Vergangenheit verschiedene IN-vitro-Methoden fuer MAK entwickelt. Im Rahmen des vorliegenden Gemeinschaftsprojektes zwischen der Fa. Heraeus Sepatech, der Uni Bochum, der Uni Leipzig sowie der Fa. Heraeus Instruments soll deshalb ein neuartiges Verfahren zur IN-vitro-Produktion von MAK unter Einsatz eines aus zwei Kompartiments bestehenden, gasdurchlaessigen, preiswerten und wiederverwertbaren Produktionsgefasses realisiert werden, das geeignet sein soll, die In-vivo-Produktion MAK weitgehend zu ersetzen.
<b>Schlagworte</b>	Abwehrstoff; Maus; In-Vitro; In-Vivo; Tierschutz; Verfahrensparameter; Tierversuch; Biologisches Verfahren; Alternativtechnologie; Klon; Zuechtung; Biotechnologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (ausser GT30 und GT50) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310081A/6
<b>Gesamtsumme</b>	1230996 DM

<b>DS-Nummer</b>	00037894
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung von computergestuetzten Experimenten fuer das physiologische Pflichtpraktikum fuer Mediziner und Zahnmediziner als Ersatz zu Tierversuchen - Teilprojekt 2</b>
<b>Themenuebersetzung</b>	Development of computer-based experiments for the mandatory practical physiology training for medicine and dental medicine students as a replacement for animal experiments - project package 2
<b>Institution</b>	Universitaet Jena, Medizinische Fakultae, Institut fuer Physiologie
<b>Projektleiter</b>	Dr.rer.nat. Rost, R.
<b>Laufzeit</b>	01.12.1991 - 31.05.1995
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Ziel des Vorhabens ist es, die in den medizinisch-biologischen Grundlagenfaechern zu Ausbildungszwecken durchgefuehrten Tierversuche zu verringern. In exemplarischen Tierversuchen soll auf die Visualisierung des Praeparates u. der realen Versuchssituation ebenso Wert gelegt werden wie auf das analoge Aufzeichnen der biologischen Messwerte. Somit kann der wissenschaftliche Inhalt eines akuten Tierversuches an einem PC interaktiv erarbeitet werden. Die biologischen Daten werden ebenso wie die Videoaufnahme, mittels moderner Bildverarbeitungstechniken bearbeitet, auf der Festplatte des PC gespeichert. Zur Erhoehung der Akzeptanz gegenueber bisherigen Loesungen wird neben der Visualisierung das Problem der Mensch-Maschine-Beziehung in Form eines Mess-Interface aufgegriffen. Die Realisierung erfolgt auf Personalcomputer, um die Ergebnisse einer moeglichst grossen Anzahl von Instituten zur Verfuegung zu stellen u. damit die Tierversuche wesentl. zu verringern.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Bildverarbeitung; Akzeptanz; Hardware; Alternativtechnologie; Computerprogramm; Datenverarbeitung; Tierschutz; Ausbildungsinhalt; Medizin; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	UA70 - Umweltinformatik CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310051A/1

---

**Gesamtsumme** 864219 DM

---

**DS-Nummer** 00037896

**Originalthema** **Entwicklung eines preiswerten und wiederverwendbaren Produktionsgefäßes für ein neuartiges IN-vitro-Verfahren zur Herstellung monoklonaler Antikörper als Ersatz zur Ascites-Produktion in lebenden Mäusen**

**Themenübersetzung** Development of an inexpensive multi-use production container for a new in-vitro process for the production of monoclonal antibodies as replacement of ascites production in live mice

**Institution** Heraeus Sepatech

**Projektleiter** Dr.rer.nat. Nagels, H.-O.

**Laufzeit** 01.12.1991 - 31.12.1994

**Kurzbeschreibung  
Deutsch** Für bestimmte Aufwendungen benötigt man sehr reine monoklonale Antikörper (MAK) in hoher Konzentration. Diese werden bislang üblicherweise in-Vivo produziert. Um dem ständig steigenden Tierschutzbewusstsein gerecht zu werden, wurden andererseits in der Vergangenheit verschiedene IN-vitro-Methoden für MAK entwickelt. Im Rahmen des vorliegenden Gemeinschaftsprojektes zwischen der Fa. Heraeus Sepatech, der Uni Bochum, der Uni Leipzig sowie der Fa. Heraeus Instruments soll deshalb ein neuartiges Verfahren zur IN-vitro-Produktion von MAK unter Einsatz eines aus zwei Kompartimenten bestehenden, gasdurchlässigen, preiswerten und wiederverwertbaren Produktionsgefäßes realisiert werden, das geeignet sein soll, die In-vivo-Produktion MAK weitgehend zu ersetzen.

**Schlagworte** Abwehrstoff; Maus; In-Vitro; In-Vivo; Tierschutz; Alternativtechnologie; Tierversuch; Biologisches Verfahren; Klon; Züchtung; Biotechnologie; Verfahrenstechnik; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** GT72 - Gentechnische und biotechnische Methoden und Verfahren (außer GT30 und GT50)  
CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich

**Finanzierung** Bundesministerium für Forschung und Technologie

**Förderkennzeichen** 0310081B/9

**Gesamtsumme** 429702 DM

---

**DS-Nummer** 00037909

**Originalthema** **Internationale Studie zur Erfassung der Forschung, Entwicklung und Umsetzung auf dem Gebiet 'Alternativmethoden zum Tierversuch'**

**Themenübersetzung** International study on the registration of research, development and implementation of alternative methods to animal experiments

**Institution** Bundesgesundheitsamt, Institut für Veterinärmedizin - Robert von Ostertag-Institut

**Projektleiter** Prof.Dr. Spielmann, H.

**Laufzeit** 01.10.1991 - 31.12.1992

**Kurzbeschreibung  
Deutsch** Um gezielt Forschung zur Entwicklung von Alternativen zum Tierversuch zu fördern, die mit grossem finanziellen Aufwand verbunden ist, erscheint den für diesen Forschungsschwerpunkt des BMFT zuständigen Gutachtern eine Koordinierung innerhalb Europas erforderlich. In den einzelnen Ländern der EG wird Forschung in diesem Bereich von sehr unterschiedlichen Institutionen gefördert (staatliche Stellen, Industrie und private Stiftungen). Diese Institutionen arbeiten unabhängig voneinander, so dass es bisher auch bei der EG nicht möglich war, diese Aktivitäten systematisch zu erfassen. Aus wissenschaftlichen und finanziellen Erwägungen scheint für eine effektive Forschungsförderung eine möglichst rasche Erfassung aller Forschungsinstitutionen und Forschungsprojekte innerhalb Europas erforderlich. Ziel des Vorhabens ist es, innerhalb eines Jahres eine EG-weite Studie für das genannte Gebiet vorzulegen.

<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Forschungsförderung; Forschungscoordination; Umweltforschung; Tierschutz; Alternativtechnologie; Vermeidung von Tierversuchen; Europa; EU-Länder;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) UA10 - Übergreifende und allgemeine Umweltfragen, politische Ökologie
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319999A/4
<b>Gesamtsumme</b>	126900 DM

<b>DS-Nummer</b>	00061964
<b>Originalthema</b>	<b>Weiterentwicklung eines neuartigen Biotestverfahrens mit Fisch-Zellkulturen zum Nachweis letaler und sublethaler Schaeden durch Umweltschadstoffe im Medium Wasser zu einem routinemaessig einsetzbaren Kurzzeittest</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Further development of a novel biotesting technique using fish cell cultures to prove lethal and sublethal damage caused by environmental pollutants in the water medium to become a short-term test to be used as a routine
<b>Institution</b>	Universitaet Heidelberg, Zoologisches Institut I
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Storch, V. (06221/5426)
<b>Laufzeit</b>	01.10.1991 - 31.12.1991
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ein neuartiges Biotest-Verfahren soll als Schnelltest zur Ermittlung der Kurzzeit-Toxizitaet von Umweltschadstoffen (Chemikalien, Abwaessern, Sedimentextrakten) sowie Inhaltsstoffen in oberflaechlichen Gewaessern und Abfluessen auf seine Tauglichkeit fuer den Routineinsatz ueberprueft und etabliert werden. Als Untersuchungsmodelle dienen Primaerzellkulturen aus der Leber der Regenbogenforelle ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) sowie die ebenfalls aus der Regenbogenforelle stammende Dauerzelllinie R1. In Kultur werden die Zellen letalen und sublethalen Konzentrationen ausgewaehler Umweltschadstoffe exponiert und auf folgende strukturelle und funktionelle Veraenderungen untersucht: Integritaet der Zellmembran (Ausschluss von Trypanblau, Freisetzung des cytosolischen Enzyms Lactatdehydrogenase), Integritaet des Lysosomen (Neutralrotaufnahme), Veraenderung des Anheftungs- und Aggregationsverhaltens in Kultur (direkte mikroskopische Beobachtung) sowie mikroskopisch erfassbare strukturelle Veraenderungen. Diese Parameter lassen sich waehrend der Versuchsperiode ermitteln, so dass mit Abschluss des Experimentes erste Befunde zur Toxizitaet der Pruefsubstanz vorliegen. Der konsequente Einsatz von Zellkulturen reduziert drastisch die Zahl der fuer die Toxizitaetstests einzusetzenden Tiere und traegt somit dem Tierschutzgedanken voll Rechnung. Die Methode laesst sich auf alle Schadstoffe und Schadstoffgemische anwenden und gestattet rasche und kostenguenstige Screening-Tests, die Aufstellung exakter Daten-Wirkungs-Beziehungen sowie - im Falle der Hepatocyten - eine unmittelbare Korrelation zu Ergebnissen aus Tierversuchen. Die Methode sollte daher unmittelbar in die Praxis umsetzbar sein. In diesem Forschungsvorhaben sollte ein Kurzzeit-Biotestvorhaben mit Zellkulturen zur Erfassung toxischer Wirkungen von Umweltschadstoffen im Wasser erweitert, optimiert und standardisiert werden mit dem Ziel, ein rasches und kostenguenstiges Routineverfahren als Alternative zum integralen Fischttest bereitzustellen. In das Testprogramm aufgenommen wurden Primaerzellkulturen aus der Leber der Regenbogenforelle (Hepatocyten), die fibrocytischen Fischzelllinien R1 und RTG-2 sowie die Zelllinien BF-2 aus dem Amerikanischen Sonnenbarsch. Mit isolierten Hepatocyten, die bis zu 14 Tagen in Kultur gehalten werden koennen, wurden die Referenzsubstanzen 4-Chloranilin, 2,4-Dichlorphenol, Dinitro-o-kresol und 4-Nitrophenol, die Pestizide Atrazin und Disulfoton, das Fischtherapeutikum Malachitgruen sowie Deponiesickerwaesser auf toxische Wirkung untersucht. Als Endpunkt wurden ultrastrukturelle und enzymbiochemische Parameter verwendet, die sich als empfindliches Nachweissystem fuer akute, subakute und subletale Schadstoffwirkungen eignen. In allen Experimenten konnten klare Zeit-Wirkungs- und Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Ein eindeutiger Rueckschluss aus den Reaktionen der Hepatocyten auf die verursachende Substanz ist in der Regel nicht moeglich...
<b>Schlagworte</b>	Schadstoff; Letalkonzentration; Fällung; Schnelltest; Gewässer; Chemikalien; Zellmembran; Zelle; Toxikologische Bewertung; Freisetzung; Tier; Abfluss; Tierversuch; Exposition; Toxizität; Atrazin; Schadstoffwirkung; Fischttest; Enzym; Schädlingsbekämpfungsmittel; Deponiesickerwasser;

	Referenzmaterial; Dosis-Wirkung-Beziehung; Zellkultur; Leber; Kenngröße; Forelle; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	WA20 - Wasser: Auswirkungen von Wasserbelastungen und Gewässerbelastungen WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) WA25 - Wasser: Auswirkungen beeinträchtigter Qualität auf aquatische Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen
<b>Finanzierung</b>	Ministerium fuer Umwelt Baden-Wuerttemberg
<b>Förderkennzeichen</b>	9124.02PAOE
<b>Gesamtsumme</b>	22700 DM

<b>DS-Nummer</b>	00037908
<b>Originalthema</b>	<b>In-vitro-Modelle als Ersatz fuer Tierversuche bei Untersuchungen zur zerebralen Ischaemie, Neurotoxizitaet und zytoprotektiven Wirkung von Pharmaka - Teilvorhaben 3: In-vitro-Hirnschnittpraeparate</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In-vitro models as a replacement of animal experiments in investigations regarding cerebral ischaemy, neuro-toxicity and cytoprotective effects of medicine - project package 3: in-vitro brain cut preparations
<b>Institution</b>	Baue Liste - Institut fuer Neurobiologie, Lern- und Gedaechnisforschung, Abteilung Neurophysiologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Reymann, K.
<b>Laufzeit</b>	01.09.1991 - 31.08.1994
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die elektrophysiologische Charakterisierung von In-vitro-Hirnschnittpraeparaten. Es sollen einfache, statistisch abgesicherte, funktionelle Kriterien erarbeitet werden, die eine Beurteilung der Wirksamkeit von neuroprotektiven Verbindungen nach einem hypoxischen/ischaemischen Insult in-Vitro ermoeeglichen. Das Modell soll Tierversuche in der Neuropharmakologie einsparen helfen.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Neurotoxizität; Arzneimittel; In-Vitro; Tierschutz; Zellkultur; Arzneimittelprüfung; Alternativtechnologie; Schadstoffwirkung; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319998A/3
<b>Gesamtsumme</b>	1043048 DM

<b>DS-Nummer</b>	00037893
<b>Originalthema</b>	<b>IN-vitro-Modelle als Ersatz fuer Tierversuche bei Untersuchungen zur zerebralen Ischaemie, Neurotoxizitaet und zytoprotektiven Wirkung von Pharmaka - Teilvorhaben: Endothelzellen und Endothelzellbarrieren</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In-vitro models as a replacement of animal experiments in investigations regarding cerebral ischaemy, neuro-toxicity and cytoprotective effects of medicine - project package: endothel cells and endothel cell barriers
<b>Institution</b>	Forschungsverbund Berlin, Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie
<b>Projektleiter</b>	Dr.rer.nat. Blasig, I.E.
<b>Laufzeit</b>	01.09.1991 - 31.08.1994
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die biochemische und funktionelle Charakterisierung von kultivierten Endothelzellen und Endothelzellbarrieren. Es sollen einfache, statistisch abgesicherte funktionelle Kriterien erarbeitet werden, die es erlauben, die Wirkung von neurotoxischen Substanzen oder von neuroprotektiven

Verbindungen, die nach einem ischaemischen Insult in die Kultur gegeben werden, in-Vitro zu beurteilen. Die Modelle sollen Tierversuche in der Neurotoxikologie und Neuropharmakologie einsparen helfen.

<b>Schlagworte</b>	Gewebe; Neurotoxizität; Arzneimittel; Tierversuch; In-Vitro; Toxizität; Arzneimittelprüfung; Tierschutz; Zellkultur; Alternativtechnologie; Schadstoffwirkung; Biochemie; Statistische Auswertung; Krankheitsbild; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0310015A/2
<b>Gesamtsumme</b>	1007234 DM

<b>DS-Nummer</b>	00037906
<b>Originalthema</b>	<b>In-vitro-Modelle als Ersatz fuer Tierversuche bei Untersuchungen zur zerebralen Ischaemie, Neurotoxizitaet und zytoprotektiven Wirkung von Pharmaka - Teilvorhaben 1: Neuronale Zellkulturen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In-vitro models as a replacement of animal experiments in investigations regarding cerebral ischaemy, neuro-toxicity and cytoprotective effects of medicine - project package 1: neural cell cultures
<b>Institution</b>	Boehringer Ingelheim Pharma
<b>Projektleiter</b>	Prof. Mueller, E.
<b>Laufzeit</b>	01.09.1991 - 31.08.1994
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die biochemische, morphologische und elektrophysiologische Charakterisierung von kultivierten Nervenzellen. Es sollen einfache, statistisch abgesicherte funktionelle Kriterien erarbeitet werden, die es erlauben, die Wirkung von neurotoxischen Substanzen oder von neuroprotektiven Verbindungen, die nach einem ischaemischen Insult in der Kultur gegeben werden, in-Vitro zu beurteilen. Das Modell soll Tierversuche in der Neurotoxikologie und Neuropharmakologie einsparen helfen.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Neurotoxizität; Arzneimittel; Zellkultur; In-Vitro; Tierschutz; Arzneimittelprüfung; Schadstoffwirkung; Nervensystem; Zytotoxizität; Alternativtechnologie; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) NL50 - Technische und administrative, umweltqualitätsorientierte Maßnahmen in Naturschutz, Landschaftspflege und Siedlungsbereich
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319520A/0
<b>Gesamtsumme</b>	3755040 DM

<b>DS-Nummer</b>	00034921
<b>Originalthema</b>	<b>Bewertung der Reinigungswirkung im Trinkwasseraufbereitungsgang belasteter Rohwaesser mittels Toxizitaetstests am Beispiel der Dresdner Elbwasserwerke</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Evaluation of the Claening Efficiency During the Drinking Water Treatment of Contaminated Raw Waters By Toxicity Tests Illustrated by Waterworks in Dresden
<b>Institution</b>	Technische Universitaet Dresden, Institut fuer Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
<b>Projektleiter</b>	Dipl.-Biol. Hecht, R. (03751/4593382)
<b>Laufzeit</b>	01.07.1991 - 31.12.1993
<b>Kurzbeschreibung</b>	Die starke anthropogene Belastung zur Trinkwassergewinnung genutzter Rohwaesser fuehrt besonders in

<b>Deutsch</b>	den neuen Bundesländern zu einer Reihe hygienischer Probleme. Im Vorhaben werden fuer die Abschaetzung der physiologischen Bedenklichkeit der Trinkwassergewinnung aus Uferfiltrat und Infiltrat der Elbe direkte toxikologische Untersuchungen von Wasserproben (Uferfiltrat, Aufbereitungsstufen, Trinkwasser) mit Hilfe von Kulturen menschlicher und tierischer Zellen durchgefuehrt. Zuvor wird unter Nutzung eigener Vorarbeiten ein entsprechend sensibles und spezifisches Zytotoxizitaetstestsystem etabliert, welches sich als Alternative zum Tierversuch anbietet. Bereits auf dieser Stufe werden die Zytotoxizitaetskennwerte von Wasserschadstoffen ermittelt, um die Ergebnisse der in einer zweiten Etappe geplanten orientierenden Untersuchungen in 4 Wasserwerken besser einordnen zu koennen. In dem abschliessenden Teil des Vorhabens wird in einem ausgewaehlten Wasserwerk detailliert die Reinigungseffektivitaet der Bodenpassage und der Wasseraufbereitungsschritte bezueglich zytotoxischer Stoffe ermittelt.
<b>Schlagworte</b>	Toxikologie; Trinkwasseruntersuchung; Zellkultur; Wirkungsanalyse; Wasserschadstoff; Trinkwasser; Wasserprobe; Infiltration; Zytotoxizitaet; Wasserwerk; Wassergewinnung; Reinigungsleistung; Toxikologische Bewertung; Rohwasser; Wasseraufbereitung; Analytik; Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen; Dresden; Sachsen; Elbegebiet;
<b>Umweltklassen</b>	WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch) WA51 - Wasser: Aufbereitung
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	02WT9134/3
<b>Gesamtsumme</b>	208289 DM

<b>DS-Nummer</b>	00050365
<b>Originalthema</b>	<b>Der Pollen Tube Growth (PTG) Test als Alternative zum Draize-Test: die Beurteilung der haut- und augenreizenden Wirkung von kosmetischen Ingredienzien und Endprodukten</b>
<b>Themenübersetzung</b>	The Pollen Tube Growth Test as Alternative to the Draize Test: The Evaluation of the Skin- and Eye Irritation Effects of Cosmetic Ingredients and Final Products
<b>Institution</b>	Universität Hamburg, nstitut für Allgemeine Botanik und Botanischer Garten
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Kristen, U. (040/82282264)
<b>Laufzeit</b>	01.03.1991 - 31.12.2000
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Projekt dient der Weiterentwicklung einer auf pflanzlichen Zellsuspensionen basierenden toxikologischen In-Vitro-Methode, die als Ersatz fuer den Kaninchenaugen-Irritationstest nach Draize gedacht ist. Die In-Vitro-Methode, der sog. Pollen Tube Growth Test, wird zur Abschaetzung des toxischen Potentials von Tensiden, Emulgatoren und Solubilisatoren sowie von kosmetischen Formulationen eingesetzt. Der Test hat in mehreren internationalen Ringstudien zur Evaluierung und Validierung von alternativen In-Vitro-Methoden besonders bei der Untersuchung von hydro-alkoholischen Formulationen und Oel-Wasser-Emulsionen sehr gute Ergebnisse erbracht.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Substituierbarkeit; Tensid; Emulgierung; Augenreizung; Pollen; In-Vitro; Toxikologische Bewertung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Beiersdorf
<b>Gesamtsumme</b>	200000 DM
<b>Projektpartner</b>	UFZ-Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH Beiersdorf

<b>DS-Nummer</b>	00031725
<b>Originalthema</b>	<b>Modellierung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) in vitro: Peptidtransport und Umwelttoxnen</b>

<b>Themenübersetzung</b>	In-vitro modelling of the blood-brain barrier: peptide transport and noxious substances from the environment
<b>Institution</b>	Baue Liste - Institut fuer Neurobiologie, Lern- und Gedächtnisforschung, Abteilung Neurophysiologie
<b>Projektleiter</b>	Dr.sc.nat. Bernstein, H.G.
<b>Laufzeit</b>	01.01.1991 - 31.12.1991
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Blut-Hirn-Schranke stellt eine Barriere in der Wechselwirkung des Gehirns mit dem uebrigen Organismus dar. In vitro Untersuchungen zur BHS gewinnen wegen ihres modellhaften Charakters an Bedeutung, insbesondere unter dem Aspekt der Suche nach alternativen Untersuchungsmethoden, die Tierexperimente weitgehend eruebrigen. Geplant ist eine Hirnendothel/Glia-Mischkultur, die in wesentlichen Aspekten den in vivo Bedingungen entspricht. Mit Hilfe dieses Modells soll der Transport von Peptiden durch die BHS studiert werden, deren Wirkung auf das ZNS von neuropharmakologischem und klinischem Interesse ist (Opiate) sowie seine Beeinflussung durch Umweltnoxen (Metallen) - besonders unter dem Aspekt einer vermuteten Wechselwirkung Peptidtransport/Aluminiumtoxizitaet. Die Untersuchungen sollen Grundlagen fuer klinische Fragestellungen im Zusammenhang mit der BHS liefern (Alzheimer).
<b>Schlagworte</b>	In-Vitro; Peptid; Schadstoff; Schadstoffausbreitung; Gehirn; Schadstoffwirkung; Mischkultur; Metall; Organismus; In-Vivo; Aluminium; Toxizität; Tierversuch; Toxikologische Bewertung; Blut; Stofftransport; Neurotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319848A/5
<b>Gesamtsumme</b>	38616 DM

<b>DS-Nummer</b>	00030783
<b>Originalthema</b>	<b>Informationsveranstaltung zur Verdeutlichung von Motiven und Zielen der BMFT-Ausschreibung 'Ersatzmethoden zum Tierversuch'</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Information event to illustrate the motives and objectives of the tender by the Federal Ministry of Research and Technology 'Methods to substitute animal experiments'
<b>Institution</b>	Battelle-Institut <Frankfurt am Main>
<b>Projektleiter</b>	Dr. Sacherer, F.A.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1990 - 30.06.1990
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Organisation, Durchfuehrung und Protokollierung einer Informationsveranstaltung zum Thema 'Ersatzmethoden zum Tierversuch'. Aufgabe der Veranstaltung ist es, einen Beitrag zum breiteren Einsatz von Ersatzmethoden in Industrie und Hochschule zu leisten, sowie die Ausarbeitung neuer Ersatzmethoden vor allem in Labors anzuregen, die bisher Tierversuche durchfuehren.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Industrie; Hochschule; In-Vitro; Substituierbarkeit; Finanzierung; Vermeidung von Tierversuchen; Bundesrepublik Deutschland;
<b>Umweltklassen</b>	CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319446A/4
<b>Gesamtsumme</b>	52451 DM



<b>DS-Nummer</b>	00030696
<b>Originalthema</b>	<b>Kurzzeitstest zur Pruefung auf Embryotoxizitaet mit Hilfe der Differenzierung von embryonalen Stammzell-Linien aus Blastozysten der Maus in Vitro - Ersatzmethode zum Tierversuch</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Short-term test for embryo toxicity with the help of the differentiation of embryonal stem cell lines from blastocytes of in-vitro mice - method to replace animal tests
<b>Institution</b>	Bundesgesundheitsamt, Institut fuer Veterinaermedizin - Robert von Ostertag-Institut
<b>Projektleiter</b>	Dr. Spielmann, H.
<b>Laufzeit</b>	01.01.1990 - 31.12.1991
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Forschungsvorhabens ist die Entwicklung eines In-Vitro-Tests zur Pruefung auf embryotoxische Eigenschaften mit Hilfe pluripotenter embryonaler Stammzell-Linien (ES-Zellen) aus fruehen Maeusembryonen (Blastocysten), die noch in der Lage sind, sich in die unterschiedlichsten Gewebe zu entwickeln. Nach dem wir die Kulturbedingungen fuer ES-Zellen so vereinfacht haben, dass sie allein ohne Embryonal-Amnienzellen (Feeder-Zellen) permanent gezuechtet werden koennen, eroeffnet sich erstmals die Moeglichkeit, einen In-Vitro-Embryotoxizitaetstest mit differenzierungsfahigen Saeugetierzellen zu etablieren, ohne dass schwangere Tiere fuer den Test geopfert werden muessen. In Vitro kann an ES-Zellen nach Exposition mit embryotoxischen Stoffen unter Standardbedingungen die Cytotoxizitaet im Vergleich zu adulten Zelllinien bestimmt werden und ausserdem ihre Differenzierungsfahigkeit mit Hilfe morphologischer und biochemischer Parameter.
<b>Schlagworte</b>	Teratogenität; Maus; In-Vitro; Zelle; Embryo; Gewebe; Gravidität; Tier; Säugetier; Zellkultur; Exposition; Biochemie; Biochemische Untersuchung; Toxikologische Bewertung; Zytotoxizität; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0318949B/0
<b>Gesamtsumme</b>	470300 DM
<b>Literatur</b>	Kurzzeitstest zur Pruefung auf Embryotoxizitaet mit Hilfe der Differenzierung von embryonalen Stammzelllinien aus Blastocysten der Maus(1990) [Buch]

<b>DS-Nummer</b>	00029199
<b>Originalthema</b>	<b>Erfassung schadstoffbedingter prae- bzw. neoplastischer Fruehveraenderungen im Respirationsepithel 'in vitro' exponierter Tracheaexplantate</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Registration of Early Preneoplastic or Neoplastic Alterations in the Respiratory Epithelium of in Vitro Exposed Tracheal Explants
<b>Institution</b>	Bundesgesundheitsamt, Max von Pettenkofer-Institut
<b>Projektleiter</b>	Dr. Richter-Reichhelm, H.B.
<b>Laufzeit</b>	01.11.1989 - 31.01.1993
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung eines 'in vitro'-Kurzzeit-Tests zum Erkennen eines kanzerogenen Potentials, der die Erfassung morphologischer Veraenderungen und deren Abschaetzung auf prae- bzw neoplastischen Charakters beinhaltet. Das Testsystem setzt sich aus Organoexplantaten eines fetalen Hamsterrespirationstraktes zusammen, welches ueber 28 Tage bezueglich Morphologie und Funktion konstant bleibt. Da pro Pruefsubstanz lediglich 4 tragende Hamster benoetigt werden, stellt das System eine Alternative zu aufwendigen Tierversuchen dar. Das System schliesst die Luecke zwischen den Mutagenitaets-Tests und der 2-Jahres-Kanzerogenitaet-Studie an Naagetieren, auf die je nach Ausgang des Tests verzichtet werden kann.
<b>Schlagworte</b>	Kanzerogenität; Zellkultur; Epithel; Schadstoffexposition; Hamster; Atemtrakt; Tierversuch; Morphologie; In-Vitro; Schnelltest; Chemikalienprüfung; Prüfverfahren; Biologisches Gewebe; Mutagenität; Vermeidung von

Tierversuchen; Bundesrepublik Deutschland;

**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH20 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen bei Organismen und Wirkungen auf Materialien

**Finanzierung** Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit/Umweltbundesamt <Bonn / Berlin>

**Förderkennzeichen** 10603086

**Gesamtsumme** 441254 DM

**Literatur** Nowak, Christian; Gleier, Kerstin; Lichtenberg, Georgia;; Erfassung schadstoffbedingter prae- bzw. neoplastischer Fruehveraenderungen im Respirationsepithel in vitro exponierter Tracheaexplantate(1993) [Buch]

**DS-Nummer** 00030689

**Originalthema** **Entwicklung von in Vitro-Stoffwechselsystemen aus tierischer und menschlicher Leber zur Einsparung von Tierversuchen und zur Verbesserung der Uebertragbarkeit auf den Menschen**

**Themenübersetzung** Development of in-vitro metabolism systems from animal and human liver to save animal experiments and to improve the transferability to man

**Institution** Boehringer Ingelheim Pharma

**Projektleiter** Prof.Dr. Pollmann, W.

**Laufzeit** 01.07.1989 - 31.10.1992

**Kurzbeschreibung Deutsch** Vor Einsatz von Arzneimitteln beim Menschen muss deren Toxizitaet in Tierversuchen geklaert werden. Dabei wird eine grosse Zahl von Versuchstieren benoetigt, ohne dass eine sichere Voraussage der Verhaeltnisse beim Menschen moeglich ist. Die Einsparung von Versuchstieren und eine bessere Uebertragbarkeit auf den Menschen waere moeglich, wenn aussagekraeftige In-Vitro-Metabolismussysteme fuer Arzneimittel zur Verfuegung stehen wuerden. Innerhalb dieses Projektes sollen als In-Vitro-Systeme isolierte Hepatozyten, kryokonservierte Hepatozyten und Hepatozyten in Langzeitkultur von verschiedenen Tierarten und des Menschen etabliert werden. Die Feststellung der Aehnlichkeit dieser In-Vitro-Systeme mit der metabolischen Situation in Vivo erfolgt durch Untersuchung des Stoffwechsels verschiedener Modellsubstanzen.

**Schlagworte** Leber; Tierversuch; Mensch; Arzneimittel; Versuchstier; Stoffwechsel; In-Vivo; Tierart; Toxizität; In-Vitro; Toxikologische Bewertung; Arzneimittelprüfung; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)  
CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere

**Finanzierung** Bundesministerium fuer Forschung und Technologie

**Förderkennzeichen** 0318783B/2

**Gesamtsumme** 2232707 DM

**Projektpartner** Universität Mainz

**DS-Nummer** 00030719

**Originalthema** **Entwicklung und Nutzung von Verfahren, die zu einer Verminderung von Tierversuchen fuehren**

**Themenübersetzung** Development and application of methods which lead to a reduction of animal experiments

**Institution** Medizinische Hochschule Hannover, Institut fuer Pharmakologie

**Projektleiter** Prof.Dr. Sewing, K.F.

**Laufzeit** 01.05.1989 - 30.04.1992

**Kurzbeschreibung** 1) Etablierung isolierter Schleimzellen der Magenschleimhaut zur Testung antiulceroeser Pharmaka: a)

<b>Deutsch</b>	Wirkung von Modellsubstanzen (zB Carbenoxolon, Sucralfat, Wismut-Salze, Cholinergica) auf die Schleimproduktion; b) Weiterentwicklung und Validierung von Pulse-Chase-Experimenten zur Messung der Schleimsekretion; c) Etablierung von indirekten Methoden zur Messung der Schleimproduktion und -sekretion in Vitro durch Messung intrazellulaerer Messenger-Systeme, um das Verfahren zur industriellen Nutzung zu rationalisieren. 2) Ausbau, Vervollstaendigung und Verbreitung des Informationssystems ueber In-Vitro-Methoden zur Einschraenkung von Tierversuchen: a) Erfassung neuer und verbesserter In-Vitro-Techniken und deren Anwendung fuer Routinetests per EDV; b) systematische Verbreitung einschlaegiger Informationen zur Einschraenkung von Tierversuchen durch 'In-Vitro-Systeme'.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; In-Vitro; Schleimhaut; Zelle; Arzneimittel; Informationssystem; Substituierbarkeit; Prüfverfahren; Magen; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319279B/0
<b>Gesamtsumme</b>	738800 DM

<b>DS-Nummer</b>	00030739
<b>Originalthema</b>	<b>Tierische Zellen in Vitro als Ersatz fuer Tierversuche: Evaluierung des prognostischen Wertes ausgewaehelter Testmodelle fuer die Abschaetzung der systemischen Toxizitaet von Chemikalien</b>
<b>Themenübersetzung</b>	In-vitro animal cells as a substitute for animal experiments: assessment of the prognostic value of selected test models for the assessment of the systemic toxicity of chemicals
<b>Institution</b>	Universitaet Kiel, Klinikum, Zentrum Klinisch-Theoretische Medizin II, Institut fuer Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Wassermann, O.
<b>Laufzeit</b>	01.05.1989 - 30.04.1992
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	In Zusammenarbeit mit Industrieunternehmen, welche Testchemikalien und die dazugehoerigen, nach OECD-Richtlinien ermittelten Tierversuchsergebnisse zur Verfuegung stellen, soll durch eine Validierungsstudie der prognostische Wert dreier, in vorangegangenen BMFT-Projekten entwickelter In-Vitro-Testverfahren, sowie eines zusaetzlich in das Programm aufzunehmenden Zellinrentests fuer eine Abschaetzung der systematischen Toxizitaet von Chemikalien geprueft werden. Gleichzeitig sollen in enger Kooperation mit Prof Schneider (Institut fuer Biometrie, MHH Hannover) allgemein anwendbare statistische Verfahren erarbeitet werden, die die objektive Pruefung der Validitaet von Alternativmethoden zum Tierversuch im Rahmen von Toxizitaetspruefungen erlauben.
<b>Schlagworte</b>	Zelle; Tierversuch; In-Vitro; Toxizitaet; Chemikalien; Statistische Auswertung; Toxikologische Bewertung; Chemikalienprüfung; Forschungskooperation; Prüfverfahren; Substituierbarkeit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung ueber chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH23 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen auf Tiere
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319312B/1
<b>Gesamtsumme</b>	1555797 DM

<b>DS-Nummer</b>	00030736
<b>Originalthema</b>	<b>Statistische Methoden zur Evaluation von Zellkulturverfahren als Ersatz fuer Tierversuche</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Statistical methods for the evaluation of cell cultivation methods as a substitute for animal experiments
<b>Institution</b>	Medizinische Hochschule Hannover, Institut fuer Biometrie

<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.phil.nat. Schneider, B.
<b>Laufzeit</b>	01.05.1989 - 30.04.1992
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es sollen statistische Methoden zur Abschaetzung der Zuverlaessigkeit und Uebertragbarkeit von Zellkultur-Verfahren zur Bestimmung der akuten und subakuten Toxizitaet von Substanzen entwickelt und erprobt werden. Die bisherigen Evaluationsversuche von Ersatzmethoden fuer Tierversuche waren rein phaenomenologisch: Testergebnisse der In-Vitro-Versuche wurden analogen Testergebnissen von In-Vivo-Versuchen mit denselben Substanzen gegenuebergestellt und es wurde die 'Korrelation' zwischen den Befunden berechnet. Dieses Verfahren ist methodisch voellig unzureichend, da es die Versuchsanlage, Datenstruktur und Genauigkeit der In-Vitro- und In-Vivo-Versuche nicht gebuehrend beruecksichtigt und Risikoabschaetzungen voellig ausser acht laesst. Es sollen daher im Vorhaben neue mathematisch-statistische Methoden zur Charakterisierung der Aehnlichkeit von In-Vitro- und In-Vivo-Ergebnissen sowie Entscheidungsstrategien zur Beurteilung der Toxizitaet aufgrund von In-Vitro-Ergebnissen entwickelt werden.
<b>Schlagworte</b>	Statistische Auswertung; Zellkultur; Vermeidung von Tierversuchen; Toxizitaet; Chronische Toxizitaet; Testsubstanz; In-Vitro; Zuverlaessigkeit; Risikoanalyse; Toxikologische Bewertung; Prüfverfahren; Substituierbarkeit; Verfahrensvergleich; Mathematische Methode;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH20 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkungen bei Organismen und Wirkungen auf Materialien
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319307A/5
<b>Gesamtsumme</b>	624149 DM
<b>Projektpartner</b>	Universitaet Kiel, Klinikum, Zentrum Klinisch-Theoretische Medizin II, Abteilung Toxikologie

<b>DS-Nummer</b>	00028636
<b>Originalthema</b>	<b>Evaluierung von Ersatzmethoden fuer den Draize-Test am Kaninchenauge: Testung am Huehnerei (HET-CAM) bzw. mit Zellkulturen (Ringversuch)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation of Alternatives for the Rabbits's Eye Draize test
<b>Institution</b>	Bundesgesundheitsamt, Institut fuer Veterinaermedizin - Robert von Ostertag-Institut
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.med. Spielmann, H.
<b>Laufzeit</b>	01.04.1988 - 30.11.1991
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Bundesgesundheitsamt in Berlin hat am ersten Juni 1988 ein Forschungsvorhaben begonnen, das international zum Ersatz des sog Draize-Tests fuehren soll. Der Draize-Test ist eine Versuchsmethode zur Feststellung eines augenschaedigenden Potentials von chemischen Stoffen, die dem Versuchstier (Kaninchen) erhebliche Schmerzen bereitet. Das Bundesgesundheitsamt ist aufgrund seiner bisherigen Forschungen ueber Methoden zum Ersatz von Tierversuchen der Ansicht, dass eine Kombination bestimmter Labortests in diesem Bereich den Tierversuch weitgehend ersetzen kann. Es handelt sich um den sog HET-CAM-Test am bebrueteten Huehnerei in Verbindung mit einem sog Cytotoxizitaetstest, dem Neutralrot-Test an Zellkulturen. Diese Einschaeztung des BGA muss allerdings wissenschaftlich ueberprueft werden, um national und international anerkannt zu werden. Bei dem nunmehr begonnenen und vom Bundesgesundheitsamt koordinierten Forschungsvorhaben werden 15 Arbeitsgruppen in toxikologischen Abteilungen der chemischen Industrie, in Universitaeten, im Bundesgesundheitsamt und anderen Forschungseinrichtungen etwa 50 Stoffe mit unterschiedlichen chemischen Eigenschaften einsetzen. Sie werden im Rahmen eines Ringversuchs unter Rourtinebedingungen feststellen, ob und inwieweit die Ergebnisse der Methoden zum Ersatz des Draize-Tests reproduzierbar sind. Das Forschungsprojekt ist ein weiterer Schritt in den Bemuehungen des Bundesgesundheitsamtes, Tierversuche auf das unerlaessliche Mass zurueckzufuehren.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Ringversuch; Kaninchen; Auge; Zellkultur; Chemische Industrie; Chemikalien; Versuchstier; Toxikologie; Substituierbarkeit; Toxikologische Bewertung; Ei; Verfahrenskombination; Zytotoxizitaet;

---

<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0319184A/3
<b>Gesamtsumme</b>	4127350 DM
<b>Literatur</b>	Spielmann, H.;Gerner, I.;Kalweit, S.;Ewe, S.;Lausen, A.;Besoke, R.; Der Draize-Test am Kaninchenauge. Erste Ergebnisse des BMFT-Forschungsprojektes zur Validierung von Alternativmethoden(1989) Zeitschrift: Bundesgesundheitsblatt Konferenz: Wege zur Bewertung und Anerkennung von Alternativen zum Tierversuch (BGA-Symposium), Berlin [Zeitschrift]

---

<b>DS-Nummer</b>	00029125
<b>Originalthema</b>	<b>Nicht radioaktives Hybridisierungsverfahren zum Ersatz von Tierversuchen beim Nachweis bakterieller Erreger von Lebensmittelinfektionen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Non Radioactive Hybridization for the Detection of Food Borne Disease as a Substitute for Animal Experiments
<b>Institution</b>	Bundesgesundheitsamt, Institut fuer Veterinaermedizin - Robert von Ostertag-Institut
<b>Projektleiter</b>	Dr. Helmuth, R.
<b>Laufzeit</b>	01.03.1987 - 28.02.1989
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Bei Lebensmittelvergiftungen werden zunehmend Mikroorganismen isoliert, deren Bedeutung als Lebensmittelinfektionserreger bisher nur unzureichend bekannt ist, zB Escherichia coli, Campylobacter und Yersinia spp. Zur Abklaerung ihres pathogenen Potentials sind umfangreiche, teilweise sehr schmerzhaft Tierversuche erforderlich. Die DNS-DNS-Hybridisierung zum Nachweis von Pathogenitaetsfaktoren ist ein hochwertiges Alternativverfahren. Der Nachteil liegt in der radioaktiven Markierung der einzusetzenden Gensonden. Das verhindert bisher eine routinemaessige Anwendbarkeit. Es soll daher ein nicht-radioaktives Hybridisierungsverfahren erarbeitet werden. Dabei stehen molekularbiologische Arbeiten zur Beseitigung unspezifischer Reaktionen des nativen Probematerials mit den Gensonden und der anwendungsbezogene Einsatz im Lebensmittelbereich zur Aufklaerung der Epidemiologie einzelner Erreger im Vordergrund. Eine Vielzahl von Gensonden zur Erfassung von pathogenen Mikroorganismen (zB Salmonella spp) oder spezifischer Pathogenitaetsfaktoren (zB Toxinbildung) sind verfuegbar als Ersatz von mehreren Tausend Tierversuchen pro Jahr.
<b>Schlagworte</b>	Lebensmittelvergiftung; Mikrobiologie; Tierversuch; Erreger [technisch]; Lebensmittel; Infektion; Gen; Sonde; Mikroorganismen; Salmonellen; Toxin; Pathogenese; Epidemiologie; Radiotracer; Erbsubstanz; Hybridisierung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) LF20 - Auswirkungen von Belastungen auf die Land- und Forstwirtschaft, Fischerei, Nahrungsmittel auch aus der Erzeugung selbst CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0318953A
<b>Gesamtsumme</b>	197000 DM
<b>Projektpartner</b>	Universitaet Berlin, FB Veterinaermedizin, Institut fuer Lebensmittelhygiene, Fleischhygiene und -technologie, Fachrichtung Lebensmittelhygiene
<b>Literatur</b>	Montenegro, Maria A.;Buelte, Michael;Trumpf, Thorsten;Aleksic, Stojanka;Reuter, Gerhard;Bulling, Eberhard; Detection and Characterization of Fecal Verotoxin-Producing Escherichia coli from Healthy Cattle(1990) Zeitschrift: Journal of Clinical Microbiology [Zeitschrift]

---

<b>DS-Nummer</b>	00024152
<b>Originalthema</b>	<b>Kurzzeitstest zur Pruefung auf Embryotoxizitaet mit Hilfe der Differenzierung von embryonalen Stammzell-Linien aus Blastocysten in vitro als Ersatzmethode zum Tierversuch</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Short-term Test for the Detection of Embryotoxicity by Means of the Differentiation of Blastocyst-derived Embryonal Stem-cell Lines in vitro as a Substitutional Method with Regard to the Animal Test
<b>Institution</b>	Bundesgesundheitsamt, Institut fuer Veterinaermedizin - Robert von Ostertag-Institut
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr.med. Spielmann, H.
<b>Laufzeit</b>	01.01.1987 - 31.12.1989
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Es soll versucht werden, einen in vitro Test zur Pruefung der embryotoxischen Eigenschaften von chemischen Stoffen mit Hilfe von embryonalen Stammzellen (ES) aus Saeugetierembryonen zu entwickeln, die zusammen mit 'erwachsenen' Naehrzellen gezuechtet werden. Die toxische Wirkung bekannter chemischer Stoffe soll in diesem Kultursystem deshalb gleichzeitig an ES und an ihren Naehrzellen getestet werden. Da die embryonalen Zellen empfindlicher sind als erwachsene Zellen, ist zu erwarten, dass der Quotient (Hemmkonzentration fuer ES/Hemmkonzentration fuer Naehrzellen) ein Mass fuer die embryotoxischen Eigenschaften jedes Stoffes ist. Auf diese Weise erscheint eine Risikoermittlung ohne schwangere Tiere moeglich.
<b>Schlagworte</b>	Teratogenitaet; Toxische Substanz; Chemikalien; In-Vitro; Saeugetier; Zelle; Zellkultur; Schadstoffwirkung; Toxikologische Bewertung; Risikoanalyse; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0318949A/7
<b>Gesamtsumme</b>	348900 DM
<b>Literatur</b>	Laschinski, G.; Spielmann, H.; Vogel, R.; In-vitro-Testsystem in der Reproduktionstoxikologie. Zytotoxizitaetstest an embryonalen Stammzellen der Maus(1990) Zeitschrift: Fertilitaet, Sterilitaet, in-Vitro Fertilisation, Sexualitaet, Kontrazeption [Zeitschrift]

<b>DS-Nummer</b>	00024153
<b>Originalthema</b>	<b>Zellkulturen als Ersatz von Tierversuchen: Elektrophysiologische Untersuchungen an kultivierten Neurogliazellen - Teilvorhaben I</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Cell cultures as a substitute of animal experiments: electrophysiological investigation in cultivated neuroglia cells - Project section 6
<b>Institution</b>	Universitaet Heidelberg, Lehrstuhl fuer Neurobiologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Schachner, M.
<b>Laufzeit</b>	01.11.1986 - 31.10.1989
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	In Zellkulturen von Nervenzellen der Ratte oder Maus sollen waehrend verschiedener Entwicklungsstadien die Membraneigenschaften der Nervenzellen mit elektrophysiologischen Methoden untersucht werden. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die Funktion und das Zusammenwirken unterschiedlicher Zellen des Stuetzgewebes des Zentralnervensystems zu erkennen. Kenntnisse der Transportvorgaenge an Membranen von Nervenzellen sind Voraussetzung, um die Ursachen fuer bestimmte Erkrankungen des Zentralnervensystems (Depressionen, Epilepsie) aufklaeren zu koennen. Durch Automatisierung von Testverfahren an kultivierten Nervenzellen werden Tierversuche in der pharmazeutischen Forschung teilweise zu ersetzen sein.
<b>Schlagworte</b>	Zellkultur; Tierversuch; Membran; Nervensystem; Maus; Ratte; Tier; Zelle; Erkrankung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	NL72 - Zoologie
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie

---

<b>Förderkennzeichen</b>	0318860A/8
<b>Gesamtsumme</b>	1023144 DM
<b>Projektpartner</b>	Merck <Darmstadt>
<b>Literatur</b>	Kettenmann, H.;; Membraneigenschaften von Gliazellen(1987) [Aufsatz]

---

<b>DS-Nummer</b>	00028634
<b>Originalthema</b>	<b>Die Validitaet von Ergaenzungs- und Ersatzmethoden zum Tierversuch</b>
<b>Themenübersetzung</b>	The Validity of Additional and Substitutional Methods in Animal Experimentation
<b>Institution</b>	Bundesgesundheitsamt, Institut fuer Veterinaermedizin - Robert von Ostertag-Institut
<b>Projektleiter</b>	Dr. Wormuth, H.J.
<b>Laufzeit</b>	01.10.1986 - 31.03.1989
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Das Problem der Anerkennung von Ergaenzungs- und Ersatzmethoden zum Tierversuch ist von dringendem wissenschaftlichen, administrativen und legislativen Interesse. Die Studie soll durch Erarbeitung eines erkenntnistheoretischen Konzeptes zur Methodik der biomedizinischen Forschung bei der Entwicklung und Anerkennung solcher Methoden, durch Formulierung und Festlegung von Begriffen und ihren Definitionen und durch Entwicklung eines Erfassungs- und Bewertungsschemas fuer Ergaenzungs- und Ersatzmethoden zur Problemloesung beitragen.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Substituierbarkeit; Bewertungskriterium; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Bildung und Wissenschaft
<b>Projektpartner</b>	Universitaet Berlin, Institut fuer Versuchstierkunde und Versuchstierkrankheiten

---

<b>DS-Nummer</b>	00029126
<b>Originalthema</b>	<b>Ersatz tierexperimentell gewonnener Antiseren zur Typisierung von Salmonellen durch monoclonale Antikoerper</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Substitution of Antisera Raised in Animals and Used for Salmonella-Serotyping by Monoclonal Antibodies
<b>Institution</b>	Bundesgesundheitsamt, Institut fuer Veterinaermedizin - Robert von Ostertag-Institut
<b>Projektleiter</b>	Dr. Helmuth, R.
<b>Laufzeit</b>	01.09.1986 - 31.08.1989
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Oberflaechenantigenspezifische Antiseren sind von grosser Bedeutung fuer die Epidemiologie und Diagnose der Salmonella-Erkrankungen. Heute werden diese Antiseren aus Kaninchen gewonnen, die am Ende der Antiserengewinnung getoetet werden muessen. Die resultierenden Antiseren muessen anschliessend in aufwendigen Reinigungsschritten durch Absorption spezifisch gemacht werden. Am Ende dieses Prozesses stehen Seren zur Verfuegung, die bis zu einem gewissen Grade standardisiert sind und - entsprechend den bestehenden Rechtsvorschriften - zum Teil amtlich geprueft werden. Bei der hier beantragten Foerderung eines Forschungsvorhabens soll die Gewinnung polyclonaler Antiseren aus Kaninchen durch die Isolation monoclonaler Antikoerper aus Zellkulturen ersetzt werden. Die erzielten Ergebnisse haetten Modellcharakter fuer die Bekaempfung vieler anderer Erkrankungen, die serologisch nachgewiesen werden. Ausserdem bieten sie die Grundlage, die Zahl der zur Antiserumgewinnung benoetigten Versuchstiere drastisch zu reduzieren. Darueber hinaus besteht die Moeglichkeit, sie zur passiven Immunisierung von Mensch und Tier verwenden zu koennen.
<b>Schlagworte</b>	Abwehrstoff; Salmonellen; Tierversuch; Infektion; Mikrobiologie; Kaninchen; Mensch; Absorption; Zellkultur; Versuchstier; Immunologie; Serologie; Epidemiologie; Antikörper; Vermeidung von Tierversuchen;

---

<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium fuer Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	0318847A/8
<b>Gesamtsumme</b>	536000 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00019516
<b>Originalthema</b>	<b>Ersatz von Tierversuchen gemaess Paragraph 10(3) des Chemikaliengesetzes - Studie zum Status quo</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Replacement of Animal Experiments According to Paragraph 10(3) of the Act on Chemicals - Study of the Status Quo
<b>Institution</b>	Universität Gießen, Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung II, Professur für Biometrie und Populationsgenetik
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Koehler, W.
<b>Laufzeit</b>	01.09.1986 - 30.11.1988
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Paragraph 10(3) des Chemikaliengesetzes ermächtigt die Bundesregierung, Tierversuche durch andere Prüfverfahren zu ersetzen (wissenschaftliche Vertretbarkeit vorausgesetzt). Im Rahmen des geplanten Vorhabens soll zunächst der 'Status quo' des gesamten Forschungsgebietes 'Einsatz nicht-schmerzfaehiger Materie' dargestellt werden. Es sollen Methoden beruecksichtigt werden, die sowohl die Reduzierung der Versuchstierzahlen als auch deren vollstaendigen Ersatz zum Ziel haben. Darueber hinaus sollen notwendige Forschungsschwerpunkte aufgezeigt werden.
<b>Schlagworte</b>	Umweltchemikalien; In-Vitro; Tierversuch; Chemikaliengesetz; Versuchstier; Tierschutz; Substituierbarkeit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit/Umweltbundesamt <Bonn / Berlin>
<b>Förderkennzeichen</b>	10603033/01
<b>Gesamtsumme</b>	178470 DM
<b>Literatur</b>	Henke-Saipt, Alice;; Ersatz von Tierversuchen(1989) [Buch]

---

<b>DS-Nummer</b>	00051630
<b>Originalthema</b>	<b>Validierung von Ersatzmethoden fuer Tierversuche zur Pruefung auf lokale Vertraeglichkeit</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Validation of Substitute Methods for Animal Experiments for Testing Local Tolerance
<b>Institution</b>	Henkel KGaA
<b>Projektleiter</b>	Dr. Kuenstler, K.
<b>Laufzeit</b>	01.01.1985 - 31.03.1987
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Der Einsatz moeglicher Ersatzmethoden fuer Tierversuche in der toxikologischen Routinetestung scheidert bisher weitgehend an fehlender Standardisierung und Validierung. Vier abgestufte methodische Ansaezte als Alternativen zu Tierversuchen auf Haut- und Schleimhautvertraeglichkeit (physikalisch-chem. Messungen, Zellkulturen, Hautkulturen, Huehnereier) sollen standardisiert und anschliessend mit repraesentativen, praxisrelevanten Substanzen, fuer die geeignete in vivo-Daten zur Verfuegung stehen, validiert werden.
<b>Schlagworte</b>	Zellkultur; Vermeidung von Tierversuchen; Toxikologie; Standardisierung; Hautverträglichkeit; ;



**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)  
CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)

**Finanzierung** Bundesministerium fuer Forschung und Technologie

**Förderkennzeichen** 03 8640

**Gesamtsumme** 801173 DM

**Projektpartner** Kernforschungsanlage Juelich, Projektleitung Biologie, Oekologie, Energie  
Universität Münster, Institut für Pharmakologie und Toxikologie

**DS-Nummer** 00016486

**Originalthema** **Ersatz von Tierexperimenten durch schmerzfreie Systeme in der Umweltmutationsforschung**

**Themenübersetzung** Replacement of animal experiments by painless systems in research into environmental mutation

**Institution** Bundesgesundheitsamt, Max von Pettenkofer-Institut

**Projektleiter** Dr. Basler, A.

**Laufzeit** 01.09.1983 - 30.10.1986

**Kurzbeschreibung  
Deutsch** Die in Ansaetzen bereits vorliegenden Moeglichkeiten, tierexperimentelle Pruefungen durch Experimente an schmerzfreien Systemen zu ersetzen, sollen im Hinblick auf die Analyse von Schaedigungen des Erbguts vertiefend bearbeitet werden. Ziel dieser Untersuchungen ist, durch Erarbeitung verschiedener standardisierter Pruefmethoden unter Zuhilfenahme von Techniken der Zell- und Gewebekultur sowie der Aktivierung chemischer Mutagene in vitro zu einer Senkung des 'Tierversuchs' in der Mutagenitaets-/Carcinogenitaetspruefung beizutragen, vor allem im Hinblick auf die im Zusammenhang mit dem Vollzug des ChemG vorgesehenen Pruefungen.

**Schlagworte** Tierversuch; Mutation; Kanzerogenität; Chemikaliengesetz; Standardisierung; Chemische Analyse; Mutagenitätsprüfung; Tierschutz; Biologisches Gewebe; Zellkultur; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

**Finanzierung** Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit/Umweltbundesamt <Bonn / Berlin>

**Förderkennzeichen** 10603039

**Gesamtsumme** 688131 DM

**Literatur** Madle, S.;Mueller, L.;Beek, R.;George-Madle, E.;Kasper, P,.; Ersatz von Tierversuchen in der Mutagenitaetspruefung(1987) Zeitschrift: Bundesgesundheitsblatt [Zeitschrift]

**DS-Nummer** 00051654

**Originalthema** **Methodische Entwicklung zum Ersatz von Tierversuchen bei Hautvertraeglichkeitspruefungen auf der Basis von Quellungsmessungen**

**Themenübersetzung** Methodical Development of a Substitute for Animal Experiments Using Skin Tolerance Tests Based on Swelling Measurements

**Institution** Henkel KGaA

**Projektleiter** Dr. Zeidler, U. (0211/7972606)

**Laufzeit** 01.08.1983 - 31.07.1984

**Kurzbeschreibung  
Deutsch** Bisherige Befunde rechtfertigen die Annahme, dass Quellungsmessungen an isolierter Schweineepidermis zur in-vitro-Bestimmung der Hautvertraeglichketi von Tensiden - ggf. auch von Tensidzubereitungen - geeignet sind. Die weiteren Arbeiten sollen dazu dienen, die Moeglichkeiten und Grenzen dieser Methode zu

ermitteln, die grundsätzliche Anwendbarkeit der Methode für anionische Tenside, nichtionische Tenside, kationische Tenside und amphotere Tenside nachzuweisen sowie orientierend festzustellen, inwieweit die Methode auch für unterschiedliche Tensidgemische und die Vielfaltigkeit der Tenside enthaltenden Zubereitungen anwendbar ist.

<b>Schlagworte</b>	Anionisches Tensid; Stoffgemisch; Tierversuch; Tensid; Toxizität; Hautverträglichkeit; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche) CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Bundesministerium für Forschung und Technologie
<b>Förderkennzeichen</b>	357-5750/2
<b>Gesamtsumme</b>	477000 DM

### Laufzeit unbekannt

<b>DS-Nummer</b>	01034471
<b>Originalthema</b>	<b>A 3-dimensional co-culture of enterocytes, monocytes and dendritic cells to model the inflamed intestinal mucosa in vitro</b>
<b>Institution</b>	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Lehr, Claus-Michael
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Forschergruppe erhielt 2010 auf Grund des Projektes den Forschungspreis zur Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden für Tierversuche des Landes Rheinland-Pfalz. Begründung der Jury: Die Arbeit stellt eine erfolgreiche Entwicklung eines Ko-Kulturmodells zur Simulation der entzündeten Darmschleimhaut für einen therapeutischen Ansatz dar. Da die Behandlung von Autoimmunkrankheiten wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn bis heute lediglich in einer symptomatischen und häufig mit Nebenwirkungen belasteten Therapie besteht ist hier ein großer Forschungsbedarf begründet. Auf Grund der zu erwartenden steigenden Morbidität sowie des oftmals unbefriedigenden Therapieerfolgs ist auch in Zukunft mit einer breiten Palette von Stoffen zu rechnen, die auf Wirksamkeit und Verträglichkeit getestet werden müssen. Die bisher bei dieser Fragestellung durchgeführten Tierversuche sind stark belastend (Colitis, rektale Blutungen, Gewichtsverlust, hohe Mortalität) und sind - wie alle Tierversuche - wegen der Speciesunterschiede hinsichtlich der Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen von eingeschränkter Aussagekraft. In dem Modell werden aus Spenderblut isolierte humane Makrophagen und dendritische Zellen in eine Kollagenschicht eingebaut und auf durchlässige Polycarbonat-Filtereinsätze aufgebracht; nach Aufbringen von weiteren humanen epitheliale colorectale Adenocarcinomzellen erfolgt innerhalb von 3 Wochen ein stabiles intestinal-ähnliches Zellsystem. Nach Zugabe eines Zytokins wird auf diesem künstlichem Darmepithel eine Entzündungsreaktion ausgelöst. Das Aufbringen von Wirkstoffen und deren Formulierungen führt zu verschiedenen messbaren signifikanten Reaktionen (u.a. Ausschüttung proinflammatorischer Marker wie Interleukin-8, TNF alpha sowie verstärkte Mukusproduktion). Bisher gewonnene Ergebnisse wurden mit Ergebnissen aus Tierversuchen verglichen und bestätigen diesen erfolgversprechenden Ansatz. Die Vorteile dieses dem Tierversuch vor geschalteten Systems liegen in der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, kurzer Versuchsdauer und vor allem einer deutlichen Verringerung bei der Verwendung und Belastung von Versuchstieren. Das mit Zellen humanen Ursprungs arbeitende Modell schafft die Voraussetzungen belastende Tierversuche mittelfristig zu ersetzen. Das Ko-Kulturmodell kann zu einer Verringerung der Zahl der ansonsten für Screeningverfahren für Therapeutika und rechtlich vorgeschriebenen Prüfungen benötigten Versuchstieren beitragen. Die Ko-Kultivierung von Zellen ist ein zukunftssträchtiges Modell. Da auch ein Vergleich mit Ergebnissen aus Tierversuchen erfolgte, ist eine Weiterverfolgung des Ansatzes durch die etablierte Arbeitsgruppe wahrscheinlich und erfolgversprechend.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Simulation; Nebenwirkung; Therapie; FuE-Bedarf; Morbidität; Sterblichkeit; Makrophagen; Zelle; Klon; Züchtung; Solarzelle; Elektrolyse; Säugetier; Rottezelle; Polycarbonat; Wirkstoff; Tracer; Versuchstier; Landbau; Schleimhaut; Biologisches Gewebe; Dünndarm; Algen; Vermeidung von Tierversuchen;

<b>DS-Nummer</b>	01034470
<b>Originalthema</b>	<b>Ko-Kulturmodelle des distalen und proximalen respiratorischen Systems zur Untersuchung lungentoxischer Fremdstoffe</b>
<b>Institution</b>	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pathologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Kirkpatrick, C. James
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Forschergruppe erhielt 2008 auf Grund des Projektes den Forschungspreis zur Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden für Tierversuche des Landes Rheinland-Pfalz. Begründung der Jury: Das Projekt dient der Einführung und Verbesserung eines tierversuchsfreien Testsystems zur Untersuchung der Einwirkungen von Fremdstoffen auf den Atmungstrakt. Hierbei werden weder Tiere noch Zellen von Tieren verwendet, sondern Zellen menschlicher Herkunft zur Abbildung des Bronchial- und Alveolarepithels. Angesichts der großen Zahl zu testender Chemikalien, kosmetischer Grundstoffe und Arzneimittel kommt dieser Ersatzmethode zum Tierversuch eine große Bedeutung insbesondere bei inhalativer Exposition zu. Die Verwendung humaner Zellen gestattet eine bessere Vorhersage für Toxizität und Metabolismus von Stoffen im bzw. auf den menschlichen Organismus, als dies bei der Verwendung von Tierzellen der Fall wäre. Die Ko-Kulturmodelle sind bereits als Screeningmethode verwendbar und können somit schon heute Tiere einsparen. Dieses in vitro Verfahren zur Ermittlung der Toxizität bei luftgetragener Exposition bietet zudem ein hohes Potential, validiert und behördlich anerkannt zu werden. Die hierfür notwendige Prävalidierung des Modells wird zurzeit durchgeführt und es lässt sich durch den Einsatz herkömmlicher Transwelltechnologie hervorragend mit existierenden, dynamischen Expositionssystemen für ?air-liquid-interface (ALI)? Kulturen kombinieren. In Anbetracht der Chemikaliengesetzgebung (REACH) und des Verbots der Testung von Kosmetika im Tierversuch, das 2009 und 2013 umgesetzt wird, verdient das entwickelte Ko-Kulturmodell besondere Aufmerksamkeit.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Fremdstoff; Tier; Zelle; Mensch; Chemikalien; Arzneimittel; Vermeidung von Tierversuchen; Inhalation; Exposition; Vorhersage; Toxizität; Stoffwechsel; In-Vitro; Behörde; Flüssiger Stoff; Chemikaliengesetz; Gesetzgebung; Kosmetika;

---

<b>DS-Nummer</b>	01034469
<b>Originalthema</b>	<b>Etablierung eines in vitro Flusskammermodells zum Ersatz von vaskulären in vivo Modellen</b>
<b>Institution</b>	Universität Tübingen, Medizinische Klinik III (Kardiologie und Kreislauferkrankungen), Arbeitsgruppe Neue Therapieentwicklungen zur Prävention und Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen
<b>Projektleiter</b>	Dr. Langer, Harald
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Der Forscher erhielt 2006 auf Grund des Projektes den Forschungspreis zur Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden für Tierversuche des Landes Rheinland-Pfalz. Begründung der Jury: Das Projekt etabliert ein in vitro-Modell, das unter Verwendung humaner Endothelzellen wesentliche Defizite der derzeitigen Endothelzellsforschung kompensiert. Das Fehlen der physiologischen Scherkräfte, denen jede Endothelzelle im menschlichen Organismus ausgesetzt ist, wird in vitro initiiert. Die Forschung der vergangenen Jahre hat gezeigt, dass Endothelzellen, die diesen Scherkräften nicht ausgesetzt sind, sich wesentlich anders verhalten als ihre Korrelate in vivo. Herr Dr. Langer gelingt es nunmehr ein in vitro-Modell zu etablieren, das Endothelzellen unter dem Einfluss von Scherkräften wachsen und funktionieren lässt. Dadurch wird es möglich, zentrale Fragen zu beantworten: 1. Welche Einflüsse haben Scherkräfte auf die morphologische und funktionelle Entwicklung von Endothelzellen? 2. In welchem Umfang regulieren Endothelzellen unter dem Einfluss von Scherkräften biochemische, für den Gesamtorganismus relevante Tätigkeiten wie z. B. die Produktion von Prostazyklinen (bekannte Gefäßschutzstoffe)? 3. In welchem Umfang müssen Endothelzellen unter dem Einfluss von Scherkräften auf Matrixproteine und Matrixzellen zurückgreifen, um ihrer Funktion nachzukommen? 4. Gibt es neue oder bekannte Arzneistoffe, die die Funktion von Endothelzellen unter dem Einfluss von Scherkräften positiv bzw. negativ beeinflussen? Diese Methode wird als wesentliches Tool für die medizinisch-pathologische und klinische Forschung zur Verfügung stehen und eine Vielzahl von Forschungen vom Tiermodell in die funktionelle Zellkultur transportieren.
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; In-Vitro; Mensch; Biologisches Gewebe; Zelle; In-Vivo; Biomasseproduktion; Produktionstechnik;

Integrierte Umweltschutztechnik; Forstwirtschaft; Nachhaltige Produktion; Hausschwein; Tierproduktion; Pflanzenproduktion; Vanadiumherstellung; Gaserzeugung; Nutzpflanzenproduktion; Produktionsrückstand; Chemische Industrie; Nahrungsproduktion; Kraftstoffproduktion; Arzneistoff; Werkzeug; Zellkultur; Zementindustrie; Elektrizitätserzeugung; Biogas; Stahlerzeugung; Holzwerkstoffindustrie; Spanplatte; Papierherstellung; Energiegewinnung; Lebensmittelherstellung; Zellstoffindustrie; Zuckerindustrie; Alkoholherstellung; Olivenöl; Ölgewinnung; Biokraftstoff; Vermeidung von Tierversuchen;

<b>DS-Nummer</b>	01034401
<b>Originalthema</b>	<b>Evaluierung eines interaktiven 3D- Testsystems als Krankheitsmodell der Rheumatoiden Arthritis (in vitro Pannus-Modell) zur effektiven Prüfung von Wirkstoffen</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Evaluation of an interacting 3D-Testsystem as a Disease Model tor Rheumatoid Arthritis (in vitro Pannus-Model) tor effective Testing of Agents
<b>Institution</b>	Charite, Universitätsmedizin, Klinik für Rheumatologie und Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, Labor für Tissue Engineering
<b>Projektleiter</b>	PD Dr. Sittinger, Michael
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die ca. eine Million Bundesbürger betrifft und große volkswirtschaftliche Bedeutung hat. Das typische Merkmal einer RA ist die rheumatische Gelenkinnenhaut (Synovialmembran), die ein entzündliches Pannusgewebe ausbildet, welches das umliegende Knorpel- und Knochengewebe invadiert und zur Zerstörung des betroffenen Gelenks führt. Die RA ist ein Krankheitsbild des Menschen mit unbekannter Ätiologie. Experimentelle Arthritiden am Tier sind nur sehr bedingt auf den Menschen übertragbar und zudem für eine systematische Analyse von therapeutisch relevanten Wirkstoffen im großen Maßstab problematisch. Konventionelle Zellkulturen berücksichtigen nicht die bei RA wichtigen komplexen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen und sind somit in der pharmakologischen Substanztestung nur wenig aussagekräftig. Mit Hilfe des Tissue Engineering können die Zellen ihre eigene gewebe-typische extrazelluläre Matrix ausbilden, so dass deren Funktion bei zellulären Interaktionen erhalten bleiben kann. Diese Techniken wurden verwendet, um ein interagierendes dreidimensionales Zellkulturmodell der Rheumatoiden Arthritis zu etablieren, das sog. in vitro Pannus-Modell. Aus Vorarbeiten der Arbeitsgruppen sind die molekularen Muster und Profile bekannt, die die pathologischen Veränderungen der Arthritis charakterisieren. Auf Basis dieser Arthritis-assoziierten Profile sollen im Vorhaben Referenzdatensätze erhoben werden, die molekulare Veränderungen durch hoch- im Vergleich zu niedrigwirksame Substanzen beschreiben. Ausgehend von diesen Referenzdatensätzen werden Testsubstanzen auf ihr therapeutisches Potential (hoch oder niedrig) in diesem Pannusmodell geprüft. Dadurch werden umfangreiche Medikamentenuntersuchungen mit komplexem Informationsgehalt in weit früheren Entwicklungsstadien eines Medikamentes möglich, so dass gezielte Auswahlkriterien und damit eine Reduktion von Kandidatenwirkstoffen getroffen werden kann, bevor Tierversuche erforderlich sind.
<b>Kurzbeschreibung Englisch</b>	The Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease with a population prevalence of approximately 1 %. The RA is characterized by a hyperplastic inflammatory synovial membrane leading to destructive invasion of surrounding cartilage and bone. The RA is a human disease with unknown aetiology. Experimental arthritis in animals only reflects the human situation in a very limited manner. This limits the value of systematic analysis of potential therapeutic agents in animals. Conventional Cell cultures disregard the important and complex cell-cell- and cellmatrix interactions by RA and are consequently less significant in pharmacological substance testing. By means of tissue engineering cells can develop their own tissue-characteristic extracellular matrix to maintain functions in cellular interactions. These techniques were applied to establish an interacting three-dimensional Cell culture model of Rheumatoid Arthritis (in vitro Pannus Model). There are known molecular patterns and profiles from previous own work characterising the pathologic changes in arthritis patients. In this project, reference data will be generated describing the molecular changes of high - in comparison with low efficacy - substances. Based on these reference data, testing of test substances will be performed to evaluate their therapeutic potential (high and low) in this tissue model. Thereby it will be possible to allow drug testing with complex information content in much earlier development stages of drugs leading to efficient selection criteria to reduce candidate agents before animal experiments are necessary.
<b>Schlagworte</b>	Volkswirtschaft; Krankheitsbild; Krankheitsursache; Tier; Wirkstoff; Zellkultur; Wechselwirkung; Zelle; Änderung; Testsubstanz; Lebensabschnitt; Arzneimittel; Evaluation; Vermeidung von Tierversuchen;

**DS-Nummer** 01032882  
**Originalthema** **Entwicklung, Standardisierung und Validierung eines in vitro-Modells der Arthrose**  
**Institution** Universitaet Bonn, Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie  
**Projektleiter** Dr. Steinmeyer  
**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032881  
**Originalthema** **Stabile Expression der Kalziumkanaluntereinheiten in Eukaryonten Zelllinien**  
**Institution** Technische Universität München, Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie  
**Projektleiter** Prof.Dr. Hofmann, Franz  
**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032880  
**Originalthema** **Zusammenstellung einer thematisch sortierten Liste über tierverbrauchs-tierversuchs-freier Methoden in der Ausbildung**  
**Institution** Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz  
**Schlagworte** Tierversuch; Ausbildung; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032879  
**Originalthema** **Gen-Expression in autologen Bypassmaterialien, Einfluß der Leukozyten-Endothel-Adhäsion auf Expression von Wachstumsfaktoren und Möglichkeit der Gen-Suppression von Wachstumsfaktoren**  
**Institution** Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
**Projektleiter** Priv.Doz.Dr.med. Hake, U.  
**Schlagworte** Gen; Leukozyten; Biologisches Gewebe; Adhäsion; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032878  
**Originalthema** **Toxoplasmose (prospektive, multizentrische Studie zur Evaluierung der Polymerasekettenreaktion (PCR) als Tierversuchersatz zum Nachweis von Toxoplasma gondii bei konnataler Toxoplasmose, Transplantatempfängern und Patienten mit Immundefekt**  
**Institution** Universitaet Tuebingen, Institut fuer Tropenmedizin

---

**Projektleiter** Prof.Dr. Knobloch, J.  
**Schlagworte** Toxoplasmose; Evaluation; PCR-Technik; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032877  
**Originalthema** **Die Auslösung mechanisch bedingter Degenerationen des Gelenkknorpels. Entwicklung und Standardisierung eines in-vitro-Modells der Arthrose (Fortsetzungsantrag)**  
**Institution** Universitaet Bonn, Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie  
**Projektleiter** Dr. Steinmeyer  
**Schlagworte** Standardisierung; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032876  
**Originalthema** **Zellkulturmodelle zur Einschränkung und zum teilweise vollständigen Ersatz von Tierversuchen auf dem Gebiet der Arterioskleroseforschung (Transfilter-Co-Kultursystem)**  
**Institution** Universität Tübingen, Medizinische Klinik III (Kardiologie und Kreislauferkrankungen), Arbeitsgruppe Neue Therapieentwicklungen zur Prävention und Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen  
**Projektleiter** Siegel-Axel, Dorothea  
**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032875  
**Originalthema** **Etablierung eines in vitro-Modells von vaskulären glatten Muskelzellen**  
**Institution** Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung  
**Projektleiter** Dr. Wobus, Anna  
**Schlagworte** In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032874  
**Originalthema** **Kaltlagerung als Maßnahme zur Optimierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Tierversuchen**  
**Institution** Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Institut für Physiologische Chemie  
**Projektleiter** Prof.Dr.rer.nat.Dr.med. de Groot, H.  
**Schlagworte** Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**DS-Nummer** 01032870

**Originalthema** **Humaner Cryo-Vollblut-Pyrogentest als Ersatz zum Kaninchentierversuch: Aufbau einer routinegeeigneten Cryokonservierung des Blutes zur Qualitätssicherung**

**Institution** Universität Konstanz, Fachbereich Biologie

**Projektleiter** Dr.Dr.med. Hartung, Thomas

**Kurzbeschreibung  
Deutsch** Injizierbare Arzneimittel müssen nicht nur steril, sondern auch frei von Pyrogenen sein. Die Pyrogenprüfung am Kaninchen ist international goldener Standard. An der Universität Konstanz wurde in der Gruppe von Albrecht Wendel und Thomas Hartung eine Ersatzmethode entwickelt, die kürzlich EU-weit validiert wurde. Statt Fieber im Versuchstier wird im In-Vitro-Pyrogen-Test (IPT) in wenigen Mikrolitern humanen Blutes nach Kontakt mit den pyrogenen Kontaminationen einer Arzneiprobe der von Monozyten/Makrophagen ausgeschüttete Signalstoff gemessen, der für die Fieberentstehung verantwortlich ist. Im Standardansatz wird frisch abgenommenes heparinisertes Vollblut verwendet. Mit Unterstützung durch set wurde erfolgreich eine Methode ausgearbeitet, Vollblut mittels Cryotechnik zu konservieren. Somit wurde Unabhängigkeit von direkt am Testtag verfügbaren Blutspendern erreicht und größere Mengen Blut stehen für den IPT künftig in zertifizierten größeren und vorgetesteten Mengen zur Verfügung. Einzelne Arzneien scheinen darüber hinaus erst mit Cryoblut prüfbar zu sein, wie erste Versuche vielversprechend zeigen. In einigen Monaten soll in Kooperation mit der Firma Charles River Endosafe das neue Cryoblut weltweit verfügbar sein. Die internationale Zulassung des IPT ist in Vorbereitung.

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; Kaninchen; Hochschule; Europäische Union; Versuchstier; In-Vitro; Mensch; Blut; Schadstoffbelastung; Makrophagen; Fluss; Globale Aspekte; Zulassung; Qualitätssicherung;

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032869

**Originalthema** **Etablierung eines in-vitro Testsystems für rheumatoide Arthritis zur Testung therapeutisch relevanter Wirkstoffe**

**Institution** Universität Berlin (Humboldt-Univ.), Universitätsklinikum Charite, Tissue Engineering Laboratory

**Projektleiter** Dr. Sittinger, Michael

**Schlagworte** In-Vitro; Wirkstoff; Vermeidung von Tierversuchen; ;

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032868

**Originalthema** **Molekulare Mechanismen der Wirkung von Mono- und Oligosacchariden auf hippokampale Neurone imHinblick auf die Langzeitbeeinflussung plastisch adaptiver Prozesse (hippokampaler Langzeitpotenzierung)**

**Institution** Universität Magdeburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie

**Projektleiter** Dr. Matthies, H.

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; ;

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032867

---

**Originalthema** Förderung Alternativer Methoden in Lateinamerika und der Karibik  
**Institution** Centro de Toxicología y Biomedicina - TOXIMED, Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba (ISCM-SC), MINSAP  
**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; Lateinamerika; Karibik; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032866  
**Originalthema** Kältlagerung als Maßnahme zur Optimierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen - 2. Jahr  
**Institution** Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Institut für Physiologische Chemie  
**Projektleiter** Prof.Dr.rer.nat.Dr.med. de Groot, H.  
**Schlagworte** Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032864  
**Originalthema** Überprüfung der in den Monographien des Deutschen Arzneimittelbuches/Pharmakopöen festgelegten Tierversuche auf ihre Sinnfälligkeit  
**Institution** Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen  
**Schlagworte** Tierversuch; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032863  
**Originalthema** Etablierung von permanenten Zell-Linien: Primaten-Granulosa- und Theka-Zellkulturen von Neuweltaffen, Callithrix jacchus, zum Studium biomedizinischer Grundlagenforschung und Wirkstoffscreening  
**Institution** Deutsches Primatenzentrum Gmb, Leibniz-Institut für Primatenforschung  
**Projektleiter** PD Dr, Einspanier, Almuth  
**Schlagworte** Menschenaffe; Zellkultur; Grundlagenforschung; Vermeidung von Tierversuchen; ;  
**Finanzierung** Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen

---

**DS-Nummer** 01032862  
**Originalthema** Etablierung von permanenten Zell-Linien: Granulosa- und Thekazellen des Neuweltaffen, Callithrix jacchus, 3. Förderungsjahr  
**Institution** Deutsches Primatenzentrum Gmb, Leibniz-Institut für Primatenforschung  
**Projektleiter** Prof.Dr. Einspanier, Almuth  
**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; ;



**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**DS-Nummer** 01032861

**Originalthema** **Magnetresonanztomographie in der Schmerzforschung: Verminderung der Tierzahl und Tierbelastung mit Hilfe einer modernen nicht invasiven Technik**

**Institution** Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

**Projektleiter** Prof.Dr. Brune, Kai

**Kurzbeschreibung Deutsch** Die Behandlung akuter Schmerzen ist in befriedigendem Umfang möglich. Jedoch sind chronische Schmerzen, wie z.B. Rücken-, Tumor-, Migräne- und Phantomschmerzen, weiterhin nicht befriedigend therapierbar. Eine Ursache für diese Situation besteht im Fehlen von Modellen, mit denen es möglich ist, den Einfluss repetitiver Schmerzreize auf die zentralnervöse Organisation und damit die Reaktionsfähigkeit des Zentralnervensystems (ZNS) zu untersuchen. Versuche, derartige repetitive Sinneswahrnehmungen im Tierversuch hervorzurufen und dabei die plastischen Veränderungen des ZNS zu definieren, benötigen eine erhebliche Tierzahl. Sie führen darüber hinaus, weil drastische Reize appliziert werden müssen, zu unzumutbaren Belastungen der Versuchstiere (z.B. Adjuvansarthritis). Ziel der hier dargestellten Arbeiten ist es, geringgradig belastende, nichtinvasive und daher auch Tierzahl sparende MR-Methoden bei der Erforschung chronischer Schmerzen zu entwickeln.

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; Kopfschmerz; Nervensystem; Tierversuch; Änderung; Versuchstier;

**DS-Nummer** 01032860

**Originalthema** **Automatisierte und validierfähige Zellengrößen- und Zellzahlerkennung mithilfe des elektronischen Zellzählgerätes CASY als Screeningmethode zur Erkennung des zytotoxischen Potentials von Chemikalien mit Hilfe von Zellkulturen (in vitro-Toxizität)**

**Institution** Institut für angewandte Zellkultur

**Projektleiter** Prof.Dr. Lindl, Tony

**Schlagworte** Zytotoxizität; Chemikalien; Zellkultur; In-Vitro; Toxizität; Vermeidung von Tierversuchen;

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**DS-Nummer** 01032859

**Originalthema** **Toxikologie:Validierung eines in-vitro Testsystems zur Bestimmung der Toxizität von Botulinumtoxin Typ A**

**Institution** Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Toxikologie

**Projektleiter** Prof.Dr. Bigalke, H.

**Schlagworte** Vermeidung von Tierversuchen; Validierung; In-Vitro; Toxizität; ;

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**DS-Nummer** 00066467

**Originalthema** **Arznei gegen Nierenkrankheit**

**Themenübersetzung** Medicine against kidney disease

**Institution** Fachhochschule Mannheim - Hochschule fuer Technik und Gestaltung

---

<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Hafner, M.
<b>Kurzbeschreibung Deutsch</b>	Die Polycystische Nierenerkrankung ist eine der haeufigsten Erbkrankheiten des Menschen und stellt ein bisher ungeloeses Problem der nephrologischen Intensivmedizin dar. Nach jahrelanger Dialysepflicht fuehrt diese Krankheit zum Nierenversagen. Aufgrund der bislang vergeblichen Suche nach ursaechlichen Therapien wurden am Klinikum Mannheim pharmakologische Tierversuchsmodelle entwickelt. Aus dem Studium der zellulaeren Aspekte dieses Tiermodells wurde an der FH Mannheim erstmalig ein Zellkulturmodell etabliert, das weitgehende Uebereinstimmungen zu den Reaktionen des Versuchstieres zeigt. Auf der Grundlage dieser Zellkulturen soll ein automatisierbares Verfahren zur Auffindung von Arzneien fuer die polycystische Nierenkrankheit entwickelt werden. Bei den Tests in der pharmazeutischen Industrie koennten schon sehr frueh die medizinisch wirksamsten Stoffe selektiert und so die normalerweise durchzufuehrenden Tierversuche drastisch reduziert werden. In Kooperation mit einem Pharmaunternehmen koennten bereits aussagekraeftige Wirkungen von noch unerprobten Substanzen nachgewiesen werden.
<b>Schlagworte</b>	Zellkultur; Erbkrankheit; Krankheit; Therapie; Versuchstier; Tierversuch; Zelle; Pharmazeutische Industrie; Arzneimittel; Simulation; Reaktionsmodell; Bewertungsverfahren; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

---

<b>DS-Nummer</b>	00046508
<b>Originalthema</b>	<b>Tierversuchersatzmethode auf Basis einer einfach zu handhabenden Pruefloesung, eine Methode, die den Draize-Test am Kaninchenaue ueberfluessig macht</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Alternative Method to Animal Experiments, Based on a Easy to Handle Test Solution - A Method That Does Away with the Draize Rabbit Eye Test
<b>Institution</b>	New Standard
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Kaninchen; Auge; Prüfverfahren; Substituierbarkeit; ;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	130500 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00046505
<b>Originalthema</b>	<b>Untersuchung der Arzneistoffpermeation durch die Blut-Hirn-Schranke - Validierung eines in vitro Modells von Gefaesskapillarzellen aus Schweinehirn</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Investigating the Permeation of Medicinal Substances Through the Blood-Brain Barrier - Validation of an in vitro Model of Capillary Cells from Pig Brain
<b>Institution</b>	Universitaet Heidelberg, Institut fuer Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Fricker, G.
<b>Schlagworte</b>	Arzneimittel; Permeabilität; Zelle; Blutuntersuchung; In-Vitro; Modellierung; Hausschwein; Organ; Blut; Pharmakologie; Gehirn; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	181000 DM

---

---

**DS-Nummer** 00046503

**Originalthema** **Nachweis von Chemikalien induzierter Aktivierung gewebespezifischer Gene und Entwicklungskontrollgene ueber Bestimmung der X-Gal-Aktivitaet an differenzierenden Stammzellen, Teil 2**

**Themenübersetzung** Detection of Chemicals from the Induced Activation of Tissue-Specific Genes and Development Control Genes Using the Determination of X-Gal-Activity in Differentiating Parent Cells, Part 2

**Institution** Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung <Gatersleben>

**Projektleiter** Dr. Wobus, A.M.

**Schlagworte** Chemikalien; Schadstoffnachweis; Biologisches Gewebe; Toxikologie; Physiologische Wirkung; Biologische Aktivität; Schadstoffwirkung; Bestimmungsmethode; Schadstoffbestimmung; Gen; Zelle; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**Gesamtsumme** 195500 DM

---

**DS-Nummer** 00046502

**Originalthema** **Versuchstierfreies Testverfahren zum Nachweis antibakterieller Wirksamkeit in komplexen biologischen Systemen bebrueteter Huehnereier**

**Themenübersetzung** Test Methods Without the Use of Laboratory Animals for the Determination of Antibacterial Effectiveness in Complex Biological Systems of Incubated Hen Eggs

**Institution** Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung

**Projektleiter** Dr. Haertl, A.

**Schlagworte** Prüfverfahren; Toxikologie; Substituierbarkeit; Ei; Versuchstier; Bakterizid; Wirkungsforschung; Biotest; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**Gesamtsumme** 396000 DM

---

**DS-Nummer** 00046501

**Originalthema** **Der Hund als Spezies fuer die Sicherheitspruefung bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln**

**Themenübersetzung** The Dog as a Species for Safety Tests for the Authorization of Pesticides

**Institution** Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin, Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zum Tierversuch

**Projektleiter** Prof.Dr. Spielmann

**Schlagworte** Chemikalienprüfung; Pflanzenschutzmittel; Pflanzenbehandlungsmittelzulassung; Tierversuch; Haushund; Haustier; Versuchstier; Prüfverfahren; Tierschutz; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

**Gesamtsumme** 80000 DM

---

**DS-Nummer** 00046500

**Originalthema** **Entwicklung und Etablierung von Zellkulturmethoden als Alternativen zum Tierversuch durch Perfusions- und Gewebeschnitt-Technik**

**Themenübersetzung** Development and Establishment of Cell Culture Methods as Alternatives for Animal Experiments Using Perfusion and Tissue-Cutting Techniques

**Institution** Universitaet Konstanz, Tierforschungsanlage

**Projektleiter** Dr.med.vet. Kuhlmann, I.

**Schlagworte** Tierversuch; Perfusion; Zellkultur; Biologisches Gewebe; Substituierbarkeit; Tierschutz; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**Gesamtsumme** 119961 DM

---

**DS-Nummer** 00046495

**Originalthema** **Entwicklung von Zellkulturtests als Alternativen zum derzeit noch im Chemikalien- und Abwasserabgabengesetz vorgeschriebenen Fischtest**

**Themenübersetzung** Development of Cell Culture Tests as Alternatives to the Fish Test Presently Still Prescribed by the Chemical and Effluent Levy Law

**Institution** Universitaet Heidelberg, Zoologisches Institut I

**Projektleiter** Dr. Braunbeck, T.

**Schlagworte** Chemikalien; Zellkultur; Fischtest; Substituierbarkeit; Toxikologie; Wasseruntersuchung; Toxikologische Bewertung; Abwasseruntersuchung; Biologische Wasseruntersuchung; Biotest; Vermeidung von Tierversuchen;

**Umweltklassen** CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysemethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) WA30 - Wasser: Methodische Aspekte der Informationsgewinnung (Analytik, Datensammlung und -verarbeitung, Qualitätssicherung, Bewertungsverfahren, chemisch, physikalisch, biologisch)

**Finanzierung** Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

**Gesamtsumme** 8640 DM

---

**DS-Nummer** 00046489

**Originalthema** **In-vitro-Zuechtung von Kleiderlaeusen (Pediculus humanus) mittels Fuetterung ueber Membranen als Alternative zum Einsatz von Versuchstieren und zur Abloesung von Tierexperimenten**

**Themenübersetzung** In vitro Cultivation of Pediculus humanus by Feeding Through Membranes as an Alternative to the Use of Laboratory Animals and for Replacing Animal Experiments

**Institution** Universitaet Berlin, Institut fuer Veterinaer-Parasitologie und Tropenveterinaermedizin

**Projektleiter** PD Dr. Matthes, H.-F.

**Schlagworte** Laus; In-Vitro; Membran; Fuetterung; Zuechtung; Versuchstier; Tierversuch; Laborversuch; Toxikologie;

	Chemikalienprüfung; Substituierbarkeit; Parasit; Tierschutz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	256200 DM

<b>DS-Nummer</b>	00046484
<b>Originalthema</b>	<b>Ersatzmethode fuer den Haut- und Kaninchenaugen-Irritationstest nach Draize</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Alternative Method for the Draize Skin and Rabbit Eye Irritation Test
<b>Institution</b>	Universität Hamburg, nstitut für Allgemeine Botanik und Botanischer Garten
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Kristen, U.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Kaninchen; Toxikologische Bewertung; Chemikalienprüfung; Substituierbarkeit; Tierschutz;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	106250 DM

<b>DS-Nummer</b>	00046477
<b>Originalthema</b>	<b>Untersuchungen zur neuronalen Differenzierung und Wirkung embryotoxischer Substanzen an Neuronen und embryonalen Stammzelllinien BLC VI - eine in-vitro-Studie</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Investigations on Neuronal Differentiation and the Effect of Embryotoxic Substances on Neurons and Embryonal Parent Cell Lines BLC VI - an in vitro Study
<b>Institution</b>	Universität Köln, Institut für Neurophysiologie
<b>Projektleiter</b>	Priv.-Doz.Dr.med. Hescheler, Jürgen
<b>Schlagworte</b>	Toxische Substanz; Teratogenität; Schadstoffwirkung; Stoffbewertung; In-Vitro; Toxikologische Bewertung; Zellkultur; Wirkungsanalyse; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...) CH21 - Chemikalien/Schadstoffe: Physiologische Wirkung auf Menschen und Versuchstiere (menschbezogene Tierversuche)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	166410 DM
<b>Projektpartner</b>	Universitaet Berlin, Institut fuer Pharmakologie

<b>DS-Nummer</b>	00046476
<b>Originalthema</b>	<b>Artgerechte Haltung von Versuchstieren (Untersuchung von Verhaltensstoerungen)</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Species-Compatible Keeping of Laboratory Animals (Investigation of Behavior Disorders)
<b>Institution</b>	Universität Marburg, Fachbereich Biologie

---

<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Buchholtz, C.
<b>Schlagworte</b>	Tierhaltung; Versuchstier; Tierverhalten; Tierschutz; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...) NL70 - Natur und Landschaft/ Räumliche Aspekte: Theorie, Grundlagen und allgemeine Fragen
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	170000 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00046475
<b>Originalthema</b>	<b>Studie zum Fremdstoffmetabolismus durch Nutzung von Organen von Schlachttieren</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Study on the Metabolism of Foreign Substances Using Organs from Slaughtered Animals
<b>Institution</b>	Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Lepper
<b>Schlagworte</b>	Schadstoffwirkung; Physiologische Wirkung; Organ; Stoffwechsel; Fremdstoff; Schlachtvieh; Chemikalienprüfung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	146000 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00046474
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung von Gensonden und monoklonalen Antikörpern als Biomarker zum Nachweis der Karzinogenitaet von Umweltchemikalien</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development of Gene Probes and Monoclonal Antibodies as Biomarkers for the Detection of Carcinogenicity of Chemicals Found in the Environment
<b>Institution</b>	Universitaet Frankfurt, Klinikum, Gustav-Embden-Zentrum der Biologischen Chemie, Abteilung fuer Molekularbiologie
<b>Projektleiter</b>	Prof.Dr. Chandra, P.
<b>Schlagworte</b>	Antikörper; Umweltchemikalien; Kanzerogenität; Tierversuch; Substituierbarkeit; Kanzerogenitätsprüfung; Chemikalienprüfung; Stoffbewertung; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	190000 DM

---

<b>DS-Nummer</b>	00046472
<b>Originalthema</b>	<b>Erfassung, Katalogisierung und Weitergabe von Informationen ueber derzeit verfuegbare bzw. praktizierte Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zum Tierversuch im Rahmen der wissenschaftlichen Ausbildung an den Hochschulen der Bundesrepublik Deutschland</b>

---

<b>Themenübersetzung</b>	Registration, Cataloguing and Transmission of Information on the Currently Available and Practiced Substitute and Supplementary Methods to Animal Experiments in the Framework of Scientific Education in German Colleges
<b>Institution</b>	Universitaet Rostock, Institut fuer Zoologie, Lehrstuhl fuer Tierphysiologie
<b>Projektleiter</b>	Dr. Schiffmann, D.
<b>Schlagworte</b>	Vermeidung von Tierversuchen; Hochschulausbildung; Substituierbarkeit; Hochschule; Informationsvermittlung; Datensammlung; Tierschutz; Bundesrepublik Deutschland;
<b>Umweltklassen</b>	CH30 - Chemikalien/Schadstoffe: Methoden zur Informationsgewinnung über chemische Stoffe (Analysenmethoden, Erhebungsverfahren, analytische Qualitätssicherung, Modellierungsverfahren, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	235200 DM
<b>Projektpartner</b>	Universität Würzburg

---

<b>DS-Nummer</b>	00046471
<b>Originalthema</b>	<b>Herstellung und in-vitro-Produktion monoklonaler Antikoerper gegen die schweren Ketten des Myosins, eine Alternativmethode zum Tierversuch</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Production and in-vitro Production of Monoclonar Antibodies Against the Heavy Chains of Myosin, and Alternative Method to Animal Experiments
<b>Institution</b>	Universitaet Konstanz, Tierforschungsanlage
<b>Projektleiter</b>	Ruhdel, I.W.
<b>Schlagworte</b>	Antikörper; Tierversuch; Substituierbarkeit; In-Vitro; Vermeidung von Tierversuchen; ;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen

---

<b>DS-Nummer</b>	00046470
<b>Originalthema</b>	<b>Entwicklung und Etablierung von Alternativmethoden zum Tierversuch durch Zellkulturen im universitaeren Bereich</b>
<b>Themenübersetzung</b>	Development and Establishment of Alternative Methods for Animal Experiments Using Cell Cultures in Universities
<b>Institution</b>	Universitaet Konstanz, Tierforschungsanlage
<b>Projektleiter</b>	Dr. Kuhlmann, Ingrid
<b>Schlagworte</b>	Tierversuch; Substituierbarkeit; Zellkultur; Hochschule; Tierschutz; Vermeidung von Tierversuchen;
<b>Umweltklassen</b>	CH70 - Chemikalien/Schadstoffe: Grundlagen und Hintergrundinformationen, allgemeine Informationen (auch einschlägige Wirtschafts- und Produktionsstatistiken, Epidemiologische Daten allgemeiner Art, Hintergrunddaten, natürliche Quellen, ...)
<b>Finanzierung</b>	Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen
<b>Gesamtsumme</b>	83400 DM

---





## Institutionenregister

### A

Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie e.V. (ACTO).....	6, 45
Across Barriers GmbH.....	56, 142, 169, 170
AJ Roboscreen GmbH.....	78

### B

BASF.....	202
BASF Societas Europaea (SE).....	71, 83
BASF Societas Europaea, Abteilung GV/TB.....	28, 61
BASF, Abteilung Toxikologie.....	181
Battelle-Institut <Frankfurt am Main>.....	222
Baue Liste - Institut fuer Neurobiologie, Lern- und Gedaechnisforschung, Abteilung Neurophysiologie.....	219, 222
Bayer AG, PH-PD Toxikologie, Abteilung Molekulare und Genetische Toxikologie.....	144, 162
Bayer Pharma AG, Experimentelle Toxikologie, Abteilung Labordiagnostik.....	155
Bayer, Forschungszentrum Aprath.....	171, 191
Bayer, Institut fuer Toxikologie.....	182
Biopharm, Pharmakologische Forschungsgesellschaft.....	194
BIORAT - Gesellschaft fuer Angewandte Mathematische Statistik in Biologie und Medizin.....	212
BIOSEV Analytik- und Medizinprodukte GmbH.....	132
Boehringer Ingelheim Pharma.....	197, 220, 224
Bundesamt fuer Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung EU Kooperation / Mikrobiologie, Fachgebiet Bakteriologische Sicherheit.....	30, 90, 136
Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut.....	179, 186, 190, 194
Bundesamt für Veterinärwesen.....	185
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Biologische Arbeitsstoffe.....	24
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin <Dortmund>.....	100
Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe (BGR), Arbeitsbereich Lagerstätten und Herkunftsnachweis Mineralischer Rohstoffe, Fachbereich B 1.2, Abteilung B 1.....	7
Bundesgesundheitsamt, Institut fuer Veterinaermedizin - Robert von Ostertag-Institut.....	217, 223, 226, 227, 228, 229
Bundesgesundheitsamt, Max von Pettenkofer-Institut.....	223, 231
Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin.....	195, 196, 205, 210
Bundesinstitut fuer gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaermedizin, Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zum Tierversuch.....	241
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.....	189, 191, 198
Bundesinstitut für Risikobewertung.....	41, 70, 112, 169
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Abteilung Produktsicherheit, Fachgruppe Experimentelle Forschung.....	22, 27
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET).....	23, 70, 74, 81, 100, 117, 152, 168, 169
Bundesinstitut für Risikobewertung, Fachbereich 8 Chemikalienbewertung.....	147

### C

Center for Cardiovascular Research (CCR), Institut für Pharmakologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin.....	123
Centro de Toxicología y Biomedicina - TOXIMED, Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba (ISCM-SC), MINSAP.....	238
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Chirurgische Klinik I, Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie.....	89
Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut fuer Klinische Pharmakologie und Toxikologie.....	13, 15, 84, 154
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neurophysiologie.....	136
Charite, Universitätsmedizin, Klinik für Rheumatologie und Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, Labor für Tissue Engineering.....	234
CULTEX Laboratories GmbH.....	35
Cytotest Cell Research.....	173

### D

DASGIP Drescher Arnold & Schneider Aktiengesellschaft für Informations- und Prozeßtechnologie.....	97
Dendrimun Köln GmbH.....	79
Deutscher Tierschutzbund, Akademie fuer Tierschutz.....	12, 46, 121, 178, 235
Deutsches Krebsforschungszentrum.....	107, 183
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Arbeitsgruppe Chipbasierte Peptidbibliotheken.....	133
Deutsches Krebsforschungszentrum, Kryokonservierung W430.....	94
Deutsches Primatenzentrum GmbH, Leibniz-Institut für Primatenforschung.....	80, 238
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ).....	149

### E

ECT Oekotoxikologie <Flörsheim am Main>.....	90, 163
--	---------

Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz.....	207
European Bioinformatics Institute (EBI), Microarray Informatics Team.....	128

**F**

Fachhochschule Mannheim - Hochschule fuer Technik und Gestaltung .....	239
Fachhochschule Weihenstephan, Fachbereich Biotechnologie .....	214
Forschungsverbund Berlin, Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie .....	197, 219
Forschungszentrum Borstel-Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften.....	77, 145
Forschungszentrum fuer Medizintechnik und Biotechnologie.....	192
Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Toxikologie.....	183
Forschungszentrum Juelich, Projekttraeger Biologie, Energie, Oekologie des Bundesministeriums fuer Bildung und Forschung.....	209
Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI).....	96
Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Institut für Techno- und Wirtschaftsmathematik .....	128
Fraunhofer-Gesellschaft zur Foerderung der Angewandten Forschung, Fraunhofer-Institut fuer Toxikologie und Aerosolforschung <Hannover> .....	189, 203
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung .....	37
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin.....	14, 26, 32, 102, 137, 146, 147
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung (IVV) .....	177
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung, Zentralverwaltung .....	18
Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie, Arbeitsgruppe Pharmakologie .....	73, 140, 171
Freie Universität Berlin, Institut Veterinär-Anatomie.....	138

**H**

Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung.....	241
Harlan Cytotest Cell Research GmbH .....	20
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH.....	232
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Bioanalytische Ökotoxikologie.....	68, 95
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Expositions- und Epidemiologie <Leipzig>.....	101
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department ökologische Chemie <Leipzig>.....	118
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Umweltimmunologie <Leipzig> .....	25
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Department Zelltoxikologie <Leipzig> .....	159
Henkel AG & Co. KGaA.....	87
Henkel AG & Co. KGaA, Unternehmensbereich Biological and Clinical Research.....	21, 50, 69
Henkel KGaA .....	230, 231
Heraeus Sepatech.....	216, 217

**I**

IBE R & D Institute for Lung Health gGmbH.....	64
InfraServ - Hoechst, Umwelt/Sicherheit, Umweltschutz, Gewaesserschutz .....	203
Innolabtec GmbH.....	60
Institut für angewandte Zellkultur .....	119, 239
Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung <Gatersleben>.....	241
Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr.....	34
Institut für umweltmedizinische Forschung IUF an der Heinrich-Heine-Universität gGmbH.....	52, 66, 116
INTEGRA Biosciences.....	211, 213

**K**

Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für Toxikologie und Genetik (ITG).....	91
--	----

**L**

Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg, Abteilung 2 Ökologie, Boden- und Naturschutz.....	199
Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS - e.V. ....	9
Leibniz-Institut für Neurobiologie, Stiftung des Öffentlichen Rechts .....	176
Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung .....	236

**M**

Madaus, Abteilung Pharmakologie/Toxikologie .....	204
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik .....	150
Medical Device Services Dr. Rossberger.....	177
MediGene AG.....	105
Medizinische Hochschule Hannover, Institut fuer Biometrie .....	208, 225
Medizinische Hochschule Hannover, Institut fuer Pharmakologie.....	224
Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Toxikologie.....	239

Medizinische Hochschule Hannover, Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe .....	124
Medizinische Universität Innsbruck, Sektion für Physiologie, Renal Biochemistry - Molecular Physiology of the Kidney.....	10
Merck <Darmstadt>.....	196
Merck KGaA - Institut für Toxikologie - Tox E.....	148
Merz Pharmaceuticals GmbH + Co. Präklinische Forschung und Entwicklung.....	209
<b>N</b>	
New Standard.....	240
Nycomed GmbH, Institut für präklinische Arzneimittelsicherheit.....	157
<b>P</b>	
Paul-Ehrlich-Institut .....	19
Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Abteilung Veterinärmedizin .....	165
Phenion GmbH & Co. KG.....	106, 108
ProteoSys AG.....	47, 111, 134
<b>Q</b>	
QIAGEN GmbH .....	151
<b>R</b>	
RWTH Aachen University, Institut für Halbleitertechnik .....	57
RWTH Aachen University, Universitätsklinikum, Lehrstuhl für Dermatologie.....	72
<b>S</b>	
Stadt Hagen, Oberstadtdirektor, Pressereferat .....	214
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik.....	153, 186
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik, Abteilung Lebensmitteltoxikologie und Ersatz- / Ergänzungsmethoden zum Tierversuch.....	18
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie .....	142, 166, 169
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Physiologisches Institut.....	48, 113, 129
Stiftung zur Foerderung der Erforschung von Ersatz- und Ergaenzungsmethoden zur Einschraenkung von Tierversuchen .....	98, 212, 238
Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen .....	109
<b>T</b>	
Technische Universitaet Berlin, Fachbereich 07 Umwelt und Gesellschaft, Institut fuer Oekologie und Biologie, Fachgebiet Oekotoxikologie .....	201
Technische Universitaet Dresden, Institut fuer Medizinische Mikrobiologie und Hygiene .....	220
Technische Universitaet Muenchen, Klinische Kooperationsgruppe Umwelt-Dermatologie und Allergologie.....	141, 169
Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Technologie .....	53, 119
Technische Universität Dortmund, Lehrstuhl für Biologisch-Chemische Mikrostrukturtechnik.....	76
Technische Universität Dortmund, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung.....	8, 125
Technische Universität Dresden, Institut für Abfallwirtschaft und Altlasten, Professur für Abfallwirtschaft.....	40
Technische Universität Dresden, Institut für Bionformatik, Biotec.....	63
Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie .....	164
Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie, Abteilung Mikrobiologie <Kaiserslautern>.....	127
Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Chemie .....	135
Technische Universität München, Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie.....	235
Technische Universität München, Institut für Informatik/I12, Lehrstuhl für Bioinformatik .....	17
Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie - Unfallchirurgie .....	86
Transinsight GmbH .....	59
TWINCORE Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH.....	43
<b>U</b>	
Umweltbundesamt, Fachbereich V, Institut fuer Wasser-, Boden- und Lufthygiene .....	200
Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle, Sektion Chemische Ökotoxikologie <Leipzig> .....	200
Universitaet Berlin (Humboldt-Univ.), Institut fuer Biochemie .....	211
Universitaet Berlin (Humboldt-Univ.), Max-Planck-Gesellschaft zur Foerderung der Wissenschaften, Arbeitsgruppe Zellteilungsregulation und Gensubstitution.....	206
Universitaet Berlin, Institut fuer Veterinaer-Parasitologie und Tropenveterinaermedizin .....	242
Universitaet Bonn, Botanisches Institut und Botanischer Garten.....	188
Universitaet Bonn, Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie .....	235, 236
Universitaet Frankfurt, Klinikum, Gustav-Embden-Zentrum der Biologischen Chemie, Abteilung fuer Molekularbiologie .....	244
Universitaet Hamburg, Universitaetsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik fuer Dermatologie und Venerologie, Abteilung fuer Experimentelle Dermatologie/Allergologie.....	51

Universitaet Heidelberg, Institut fuer Anthropologie und Humangenetik.....	17
Universitaet Heidelberg, Institut fuer Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie .....	240
Universitaet Heidelberg, Lehrstuhl fuer Neurobiologie.....	228
Universitaet Heidelberg, Zoologisches Institut I.....	218, 242
Universitaet Jena, Medizinische Fakultae, Institut fuer Physiologie.....	216
Universitaet Kiel, Klinik, Zentrum Klinisch-Theoretische Medizin II, Institut fuer Toxikologie.....	225
Universitaet Kiel, Physiologisches Institut .....	215
Universitaet Konstanz, Tierforschungsanlage.....	206, 242, 245
Universitaet Mainz, Fachbereich Chemie und Pharmazie.....	175
Universitaet Mainz, Institut fuer Toxikologie.....	208
Universitaet Regensburg, Poliklinik fuer Zahnerhaltung und Paradontologie .....	192
Universitaet Rostock, Institut fuer Zoologie, Lehrstuhl fuer Tierphysiologie .....	245
Universitaet Tuebingen, Institut fuer Tropenmedizin .....	235
Universitaet Tuebingen, Universitaetsklinik fuer Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin, Abteilung Transfusionsmedizin mit Blutbank <Tuebingen> .....	184
Universitaet Wuerzburg, Institut fuer Pharmakologie und Toxikologie .....	188
Universität Bayreuth, Friedrich-Baur-Forschungsinstitut für Biomaterialien .....	110
Universität Berlin (Humboldt-Univ.), Universitätsklinikum Charite, Tissue Engineering Laboratory .....	237
Universität Berlin, Institut für Pharmazie.....	38
Universität Bremen, Fachbereich 2 Biologie/Chemie.....	54
Universität des Saarlandes, Fachrichtung 8.2 Pharmazie, Professur für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie.....	139, 167, 169
Universität des Saarlandes, Klinik für Diagnostik und Interventionelle Radiologie.....	99
Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Insitut für Physiologie .....	67
Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Institut für Physiologische Chemie.....	236, 238
Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Nuklearmedizinische Klinik.....	104
Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie.....	93, 239, 244
Universität Frankfurt am Main, Dr. Senckenbergische Anatomie, Anatomie I Klinische Neuroanatomie .....	42
Universität Frankfurt am Main, Fachbereich Medizin.....	109
Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik.....	39
Universität Freiburg, Physikalisches Institut .....	16
Universität Gießen, Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung II, Professur für Biometrie und Populationsgenetik .....	230
Universität Gießen, Institut für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde, Professur für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde .....	98
Universität Giessen, Physiologisches Institut.....	75, 133
Universität Göttingen, Institut für Pflanzenbau und Tierproduktion in den Tropen und Subtropen.....	193
Universität Göttingen, Institut für Pflanzenbau und Tierproduktion in den Tropen und Subtropen, Abteilung Tierhaltung und Tierzucht.....	130
Universität Halle-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I.....	85
Universität Hamburg, nstitit für Allgemeine Botanik und Botanischer Garten .....	221, 243
Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Transfusionsmedizin.....	178
Universität Heidelberg, Fakultät für Biologie, Institut für Zoologie, Abteilung 5 Morphologie/Ökologie .....	143
Universität Heidelberg, Zentrale Universitätsverwaltung, Dezernat für Forschung und Projektmanagement .....	77
Universität Kaiserslautern .....	205
Universität Köln, Institut für Neurophysiologie .....	55, 123, 131, 243
Universität Konstanz, Fachbereich Biologie.....	180, 237
Universität Konstanz, Umwelttoxikologie .....	162
Universität Magdeburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie.....	237
Universität Mainz, Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften, Institut für Pharmazie .....	184
Universität Mainz, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene.....	187
Universität Mainz, Institut für Pharmakologie.....	96, 199, 208, 214
Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.....	235
Universität Mainz, Universitätsmedizin, Institut für Physiologie und Pathophysiologie .....	37
Universität Marburg, Fachbereich Biologie .....	126, 243
Universität München, Klinische Kooperationsgruppe Augengenetik .....	122
Universität Münster, Universitätsklinikum, Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie.....	103
Universität Osnabrück, Fachrichtung Gesundheitswissenschaften.....	82
Universität Regensburg, Institut für Pathologie und Tumorummunologie.....	138
Universität Rostock, Institut für Biowissenschaften.....	114
Universität Tübingen, HNO-Klinik, Hörforschungszentrum.....	11
Universität Tübingen, Klinik für Radiologie, Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung.....	92
Universität Tübingen, Medizinische Fakultät .....	11
Universität Tübingen, Medizinische Klinik III (Kardiologie und Kreislauferkrankungen), Arbeitsgruppe Neue Therapieentwicklungen zur Prävention und Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen .....	186, 233, 236
Universität Wuerzburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie.....	88
Universitätsklinikum Aachen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie .....	31
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Hornhautbank.....	158
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pathologie .....	33, 233