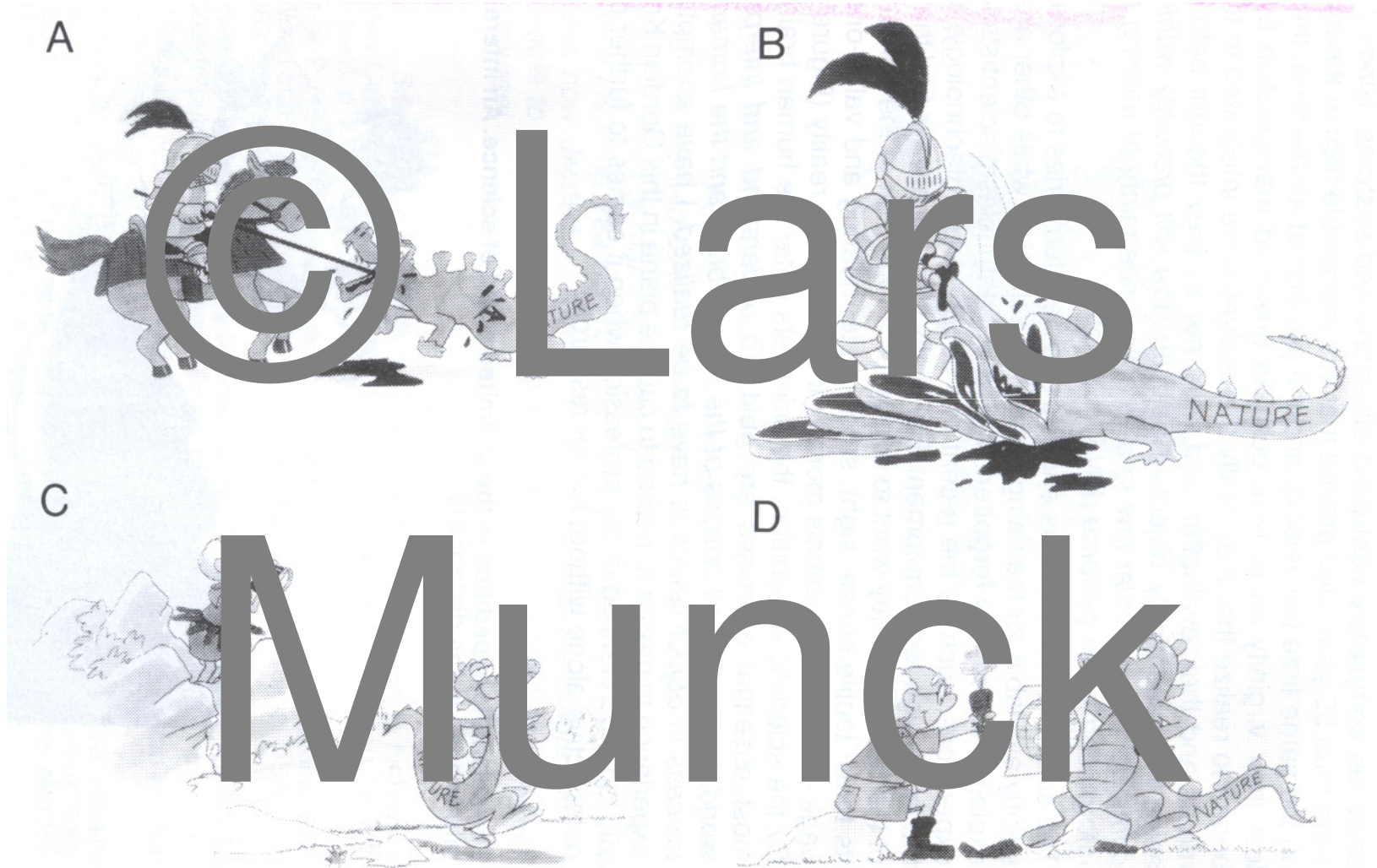




„The contemporary approach to nature and cutting it up (A,B) is contrasted by the new approach where nature is inspected with respect (C,D) „ (Dr. Lars Munck, 1990)





3R Methoden: **R**educing, **R**efining, **R**eplacing Animal Tests

Martin Paparella
Wien, 21. Oktober 2009





Übersicht

- Was sind 3R Methoden?
- International akzeptierte 3R Methoden
- Test Batterien und Test Strategien
- Prinzip der Validation von 3R Methoden
- Neue Entwicklungen
- Alternativen zu 3R Methoden?
- Perspektiven





Was ist eine 3R Methode?

➤ **R**eplace

vollständiger Ersatz von Tierversuchen durch validierte alternative Methoden

➤ **R**educe

Reduktion der Tierzahl bei gleicher Aussagesicherheit durch verbessertes Studiendesign

➤ **R**efine

Reduktion des Tierleides in Zucht, Haltung, Experiment und post-experimentaler Phase





International akzeptierte 3R Methoden

<http://ecvam.jrc.it/index.htm>; <http://ecb.jrc.it/testing-methods/>; <http://www.oecd.org>

➤ **Replacement/Reduction**

In vitro mutagenicity

in vitro skin irritation and test strategy

in vitro eye irritation and test strategy

In vitro phototoxicity - 3T3NRU

In vitro percutaneous absorption

Total weight of evidence evaluation, QSAR,
Toxicological Threshold of Concern (TTC)

Pyrogenicity

Biologicals: potency and safety testing





International akzeptierte 3R Methoden

<http://ecvam.jrc.it/index.htm>; <http://ecb.jrc.it/testing-methods/>; <http://www.oecd.org>

➤ Refinement

acute toxicity, fixed dose/acute toxic class procedure (oral, inhalation, draft-dermal)

Local lymph node assay

human endpoints



3R werden auch durch Testbatterien erreicht



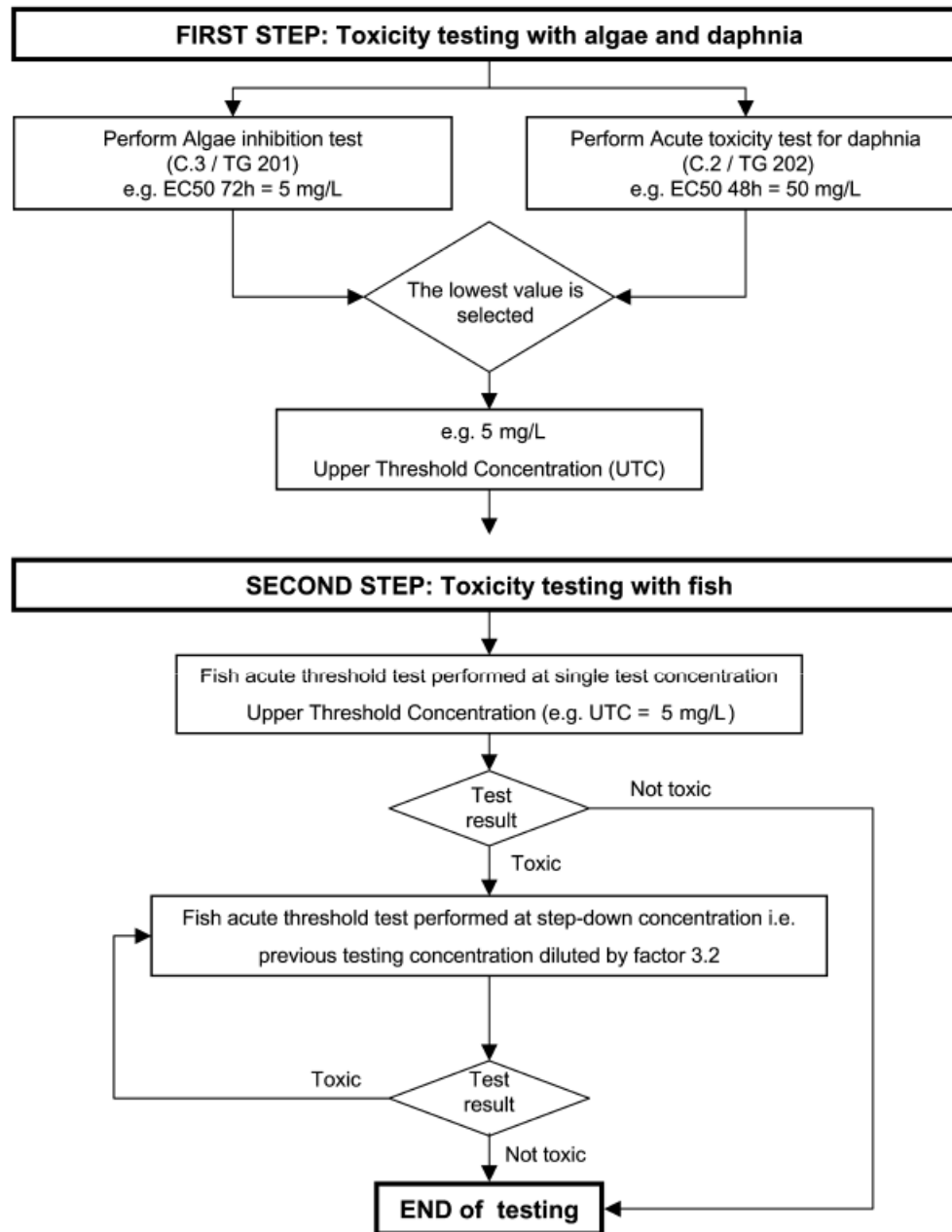


Fig. 1. Fish acute threshold (step-down) test approach.

3R werden auch durch Teststrategien erreicht

z.B.
Aquatische Toxizität

- geringfügig adaptiert von S. Jerama et al. 2005. Regulatory Toxicology and Pharmacology

42, 218–224





3R Links

Neben den international für die regulatorische Toxikologie anerkannten 3R Methoden wurden viele weitere 3R Methoden entwickelt und sind für die Wissenschaft verfügbar, siehe z.B.:

<http://go3r.org/>

<http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu/>

<http://www.invittox.com/>

<http://altweb.jhsph.edu/>

<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/methods.htm>

<http://www.bfr.bund.de/cd/448> (siehe AnimalAlt-ZEBET)

<http://www.cctoxconsulting.a.se/>

<http://www.zet.or.at/>

...

Neue Entwicklungen sind z.B. zu finden auf:

➤ http://www.oecd.org/document/22/0,3343,en_2649_34377_1916054_1_1_1_1,00.html

➤ <http://tsar.jrc.ec.europa.eu/>

➤ <http://ecvam.jrc.it/index.htm>

➤ <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/milestones.htm>

➤ http://www.carcinogenomics.eu/files/public/home/alternative-test-strat_en.pdf

➤ http://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/alternative-testing-progress-report-2009_en.pdf

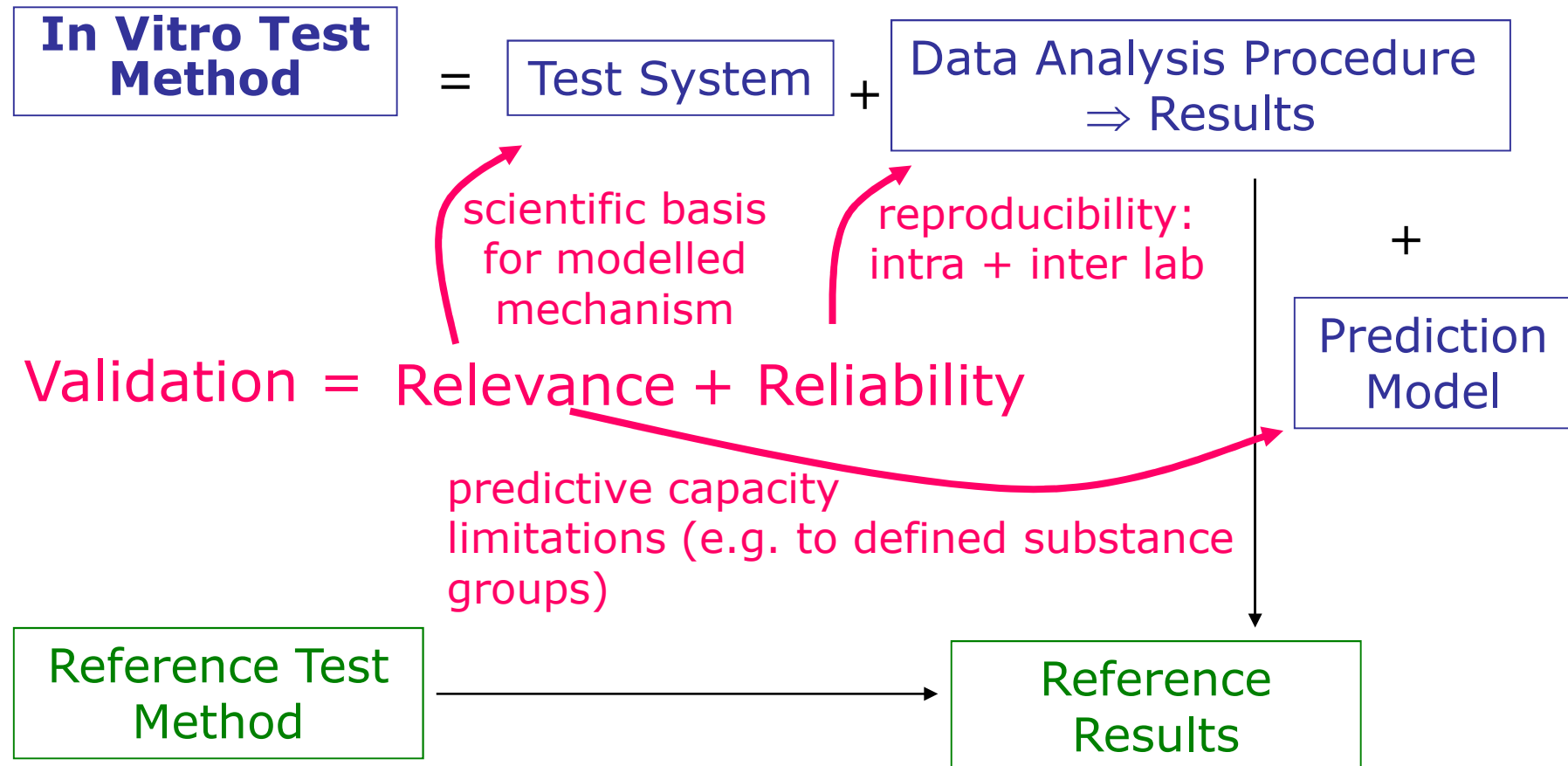




Prinzip der Validierung von 3R Methoden

• <http://ecvam.jrc.it/>

• <http://www.oecd.org>: ENV/JM/MONO(2005)14; GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION AND INTERNATIONAL ACCEPTANCE OF NEW OR UPDATED TEST METHODS FOR HAZARD ASSESSMENT



US National Research Council: Toxicity Testing in the 21st century: **A vision and a strategy**

http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11970; Figure adapted from Leist et al. 2008. ALTEX 25/2, 103-114

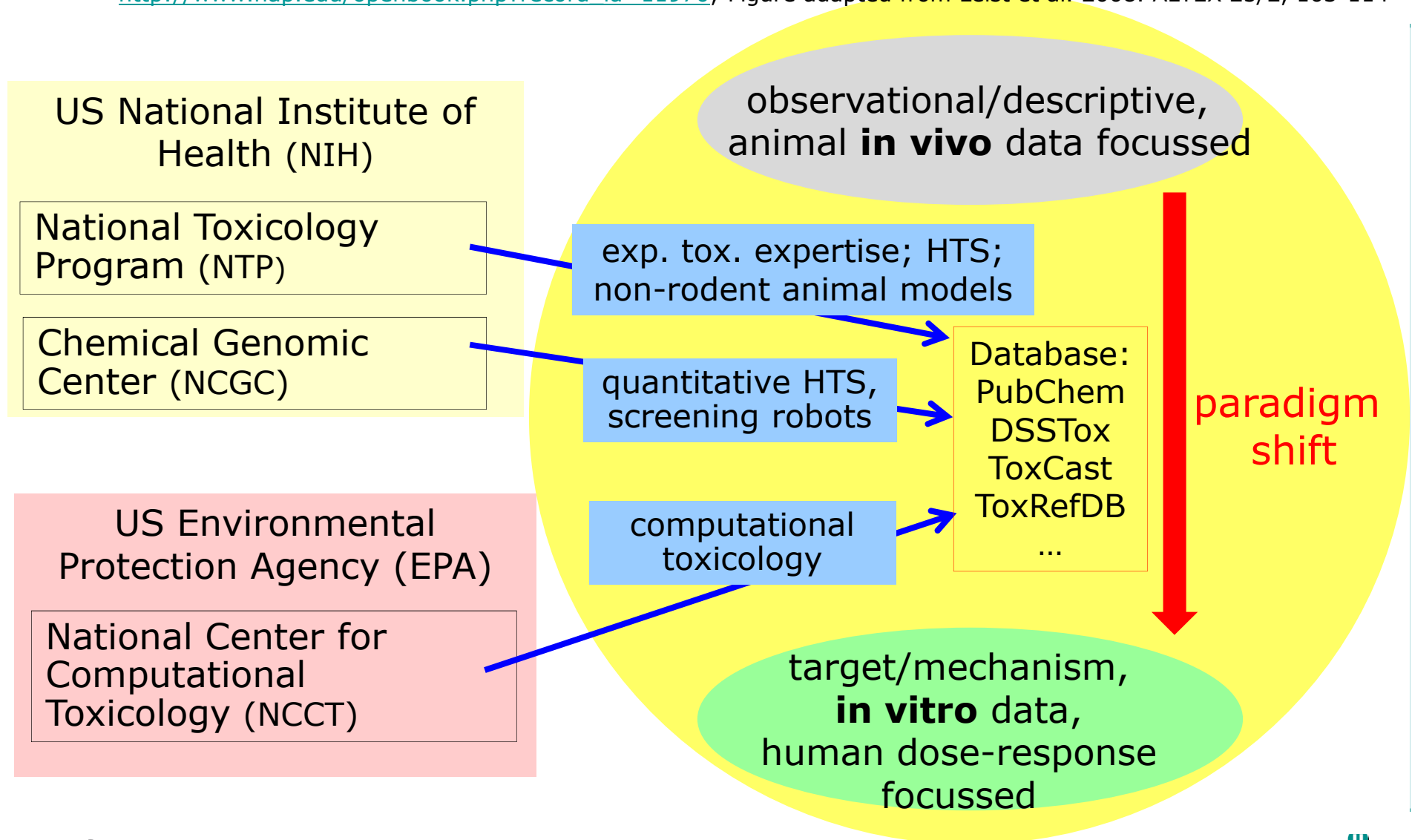


Table 1. Overview of FP6 and FP7 projects on 'Alternative Testing Strategies'.



Projects' technologies and approaches	Projects	Framework programme
1. Cell-based technologies	ReProTect	FP6
	VITROCELLOMICS	FP6
	MEMTRANS	FP6
	EXERA	FP6
	INVITROHEART	FP6
	LIINTOP	FP6
	ARTEMIS	FP6
	ESNATS	FP7
2. Integrated testing strategies	ACuteTox	FP6



3. -omics, bioinformatics and computational biology	Predictomics	FP6
	Sens-it-iv	FP6
	carcinoGENOMICS	FP6
	PREDICT-IV	FP7
4. Computational modelling and estimation techniques	OpenTox	FP7
5. High throughput techniques	TOXDROP	FP6
	COMICS	FP6
	NanoTEST	FP7
6. Forums and workshops	CONAM	FP6
	SCARLET	FP6
	ForInViTox	FP6
	InViToPharma	FP6
	START-UP	FP7



Neue 3R Entwicklungen

- Database for serum-free cell culture medium

<http://www.goodcellculture.com/>

- QSAR

<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/> <http://www.caesar-project.eu/>
http://www.oecd.org/document/54/0,3343,en_2649_34379_429_23638_1_1_1_1,00.html

- Toxicological Threshold of Concern (TTC)

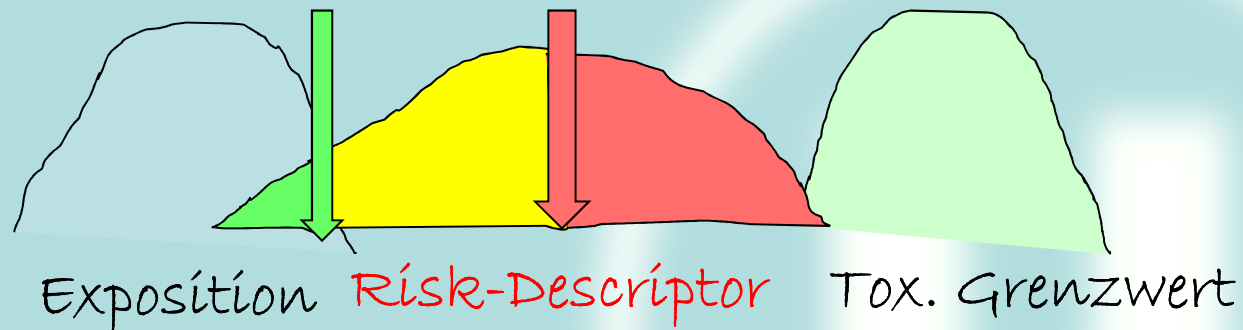
http://www.ilsi.org/Europe/Publications/C2005Thres_Tox.pdf
http://www.item.fraunhofer.de/de/geschaeftsfelder/hygiene/pdf/ttc_konzept.pdf

- Evidence Based Toxicology <http://www.ebtox.org/>

- ...

Erfassung und Kommunikation der Unsicherheiten welche auch der klassischen Toxikologie immanent sind können den Weg für neue Ansätze ebnen

Risikobewertung: Probabilistische Risikobewertung,



Bedeutung Sicherheit ↑, Tierversuche ↓, Vertrauen -
Risikokommunikation ↑

Expertise toxikologische Gefahren/Risikobewertung, Datenbanken



**Zugang zu GLP Studien!!
inter/nationale Koordination**





Alternativen zu 3R Methoden?

- “in nervo” Bewertungen
- Kooperation der Industrie für Stoff- & Produktbewertung & Zulassung
- Vermeiden von leicht entbehrlichen Produkten?
- Alternative Schädlingsbekämpfung?
- Alternative Medizin?
- ... ?





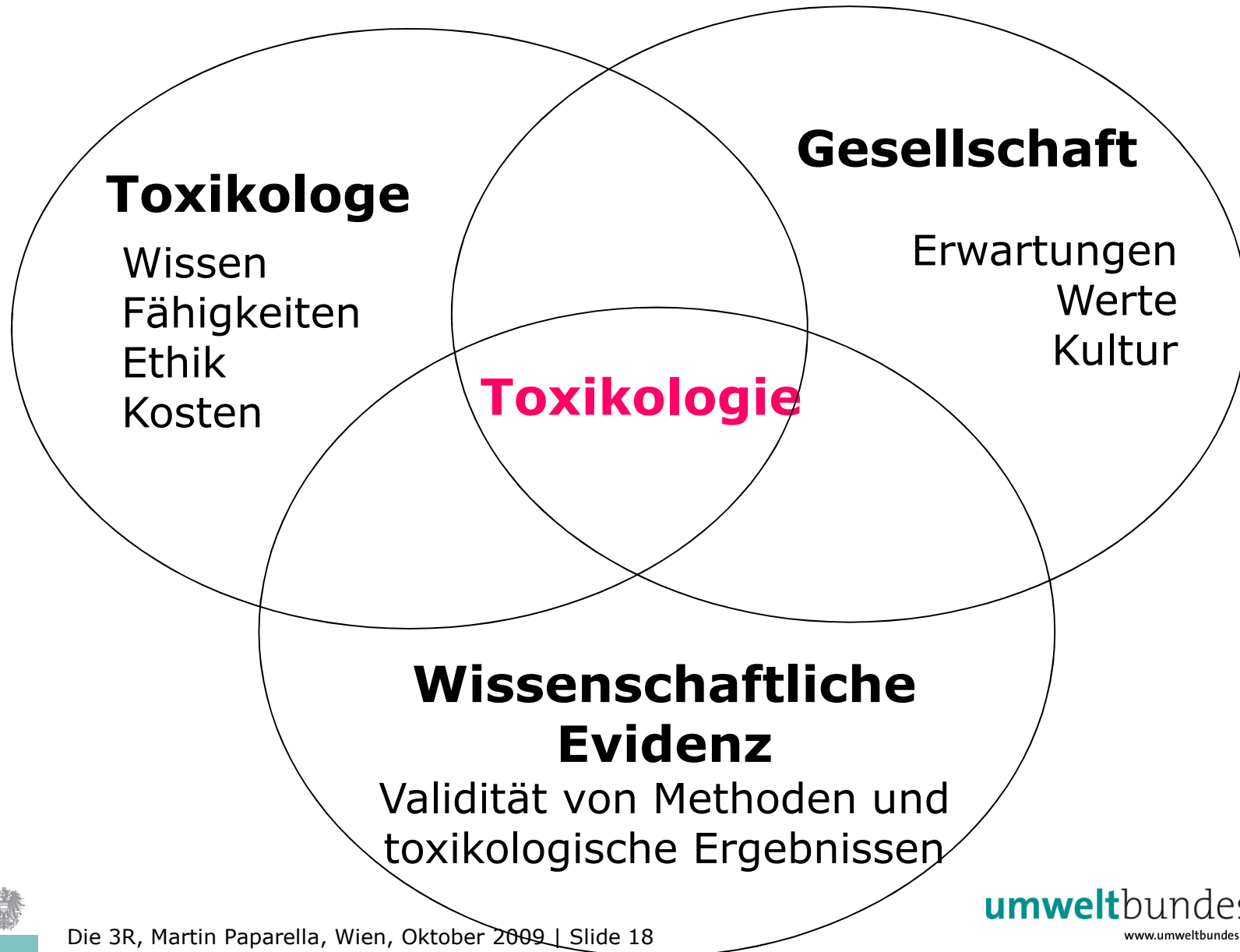
Chancen?

- REACH, Kosmetik-Richtlinie ⇒ Große Erwartungen der Gesellschaft hinsichtlich Gesundheits- & Umweltschutz und Ethik
- Kosten, Zeit ⇒ Vorteile für die Industrie
- Refinement, erste 3R Methoden & Konzepte ⇒ Erste Schritte möglich
- Neue Methoden in Pipeline, 21st-centuryTox, EU-FP ⇒ Perspektiven vorhanden





Toxikologie ist ständig in Entwicklung ...





„Beginnen wir das Mögliche zu tun,
und wir werden das scheinbar Unmögliche
erreichen“

?Franz von Assisi, 1181 – 1226





Herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!

