

**Stiftung zur Förderung
der Erforschung von
Ersatz- und
Ergänzungsmethoden
zur Einschränkung von
Tierversuchen**

set



Tätigkeitsbericht 2019

Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und
Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen



3R **reduce**
refine
replace

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt/Main
Telefon 069-2556-1226
www.stiftung-set.de
info@stiftung-set.de

www.stiftung-set.de

Tätigkeitsbericht der Stiftung set für das Jahr 2019

set

Die **Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen** (set) unterstützt das Anliegen, Tierversuche wo immer möglich durch moderne und zuverlässige tierversuchsfreie Methoden zu ersetzen, diese Versuche einzuschränken oder, wo das nicht möglich ist, die Versuchsbedingungen im Hinblick auf das Wohl der Tiere weiter zu verbessern. In den Gremien der Stiftung arbeiten Vertreter aus Tierschutz, Industrie, Wissenschaft und Behörden. Finanziert durch Gelder aus der Industrie und vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft sowie Spenden werden von der Stiftung Projekte gefördert, die sich mit der Erforschung und Etablierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen sowie Methoden zur Verbesserung der Versuchsbedingungen und zur Verminderung der zu verwendenden Tierzahlen beschäftigen.

Auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften sind kontinuierlich erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Diese eröffnen im Bereich der Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch neue Möglichkeiten, die noch vor wenigen Jahren undenkbar gewesen wären.

Es mangelt nicht an innovativen Ideen. Oft fehlt es aber an den Möglichkeiten, derartige Projekte in die Tat umzusetzen oder fortzuführen, denn diese Arbeiten sind wegen ihres oft großen technischen und personellen Aufwands nur mit entsprechender finanzieller Unterstützung möglich. Die Stiftung set hat sich daher seit nunmehr über 30 Jahren der Förderung solcher Projekte verschrieben. Im Vordergrund stehen dabei Anschubfinanzierungen und die Förderung in Nischen, die von den großen Forschungsförderungsorganisationen nicht bedient werden.

Inhalt

Aktivitäten der Stiftung set	Seite 3
Projektförderung	Seite 3
Weitere Förderungen	Seite 16
Sitzungen der Gremien	Seite 16
Finanzen	Seite 17
Vorstellung der Stiftung set	Seite 19
3R-Forschung	Seite 19
Forschungsförderung	Seite 20
Gründung	Seite 20
Gremien	Seite 21
Weitere Angaben	Seite 23

Projektförderung

Die nachfolgenden Projekte konnten 2019 abgeschlossen werden:

- **P-059 Der biologische und mechanische Effekt der selektiven proinflammatorischen Zytokininhibition bei der degenerativen Bandscheibenerkrankung**

Dr. med. Gernot Lang & Prof. Dr. med. Norbert Südkamp, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg

Die mitunter durch eine Entzündungsreaktion initiierte fortschreitende Degeneration der Bandscheibe ist eine der Hauptursachen für Rückenschmerzen. Diese Bandscheibenerkrankung ist durch einen stetigen Abbau der Extrazellulärmatrix der Bandscheibe charakterisiert. Verschiedene Faktoren – z.B. mechanische Belastung, Trauma, genetische Prädisposition und Entzündung – können zu einer fortschreitenden Pathologie mit starken Schmerzen und neurologischen Komplikationen führen. Da die Bandscheibe nur schlecht zur Selbstheilung bzw. Geweberegeneration fähig ist, umfassen derzeitige Behandlungsmethoden neben konservativen Therapien auch die Wirbelkörperfusion und die Bandscheibenprothese. Neben schlechten Langzeitergebnissen und häufigen Komplikationen adressiert keines dieser Verfahren die eigentlich zugrundeliegende Pathologie.

Entzündungsbegünstigende Zytokine wie TNF- α und IL-1 β spielen im Krankheitsverlauf eine Hauptrolle, da sie durch die Aktivierung entsprechender Enzyme einen Abbau der Extrazellulärmatrix der Bandscheibe begünstigen. Therapien, die die Expression von TNF- α und IL-1 β in der Bandscheibe reduzieren, wären daher ein vielversprechender Ansatz zur Einschränkung des Entzündungsgeschehens. Hinsichtlich der für degenerative Wirbelsäulenerkrankungen typischen Schmerzen weisen aktuelle Forschungsergebnisse vermehrt darauf hin, dass TNF- α unter anderem neurotoxisch ist, die Schmerzwahrnehmung verändert und Axon- und Myelin-Erkrankungen hervorruft. Die minimal-invasive Gabe spezifischer Inhibitoren für solche proinflammatorischen Zytokine könnte sowohl eine weitere Degeneration der Bandscheiben als auch die Entwicklung chronischer Schmerzen verhindern.

Ziel dieser Studie war (1) die Entwicklung eines Entzündungsmodells zur Simulation der Frühphase der degenerativen Bandscheibenerkrankung sowie (2) die Evaluation der biologischen und mechanischen Wirkung spezifischer Zytokininhibitoren als potenzielle Therapiealternative. Die Experimente wurden in einem erst kürzlich implementierten bovinen Bandscheiben-Organ Kultursystem unter degenerativer dynamischer Belastung und entzündungsfördernden Bedingungen durchgeführt. Um eine beschleunigte Degeneration zu fördern wurden, die Bandscheiben unter limitierter Nährlösung kultiviert und unter hochfrequenter dynamischer Axialbelastung belastet. Zusätzlich wurde mittels Injektion von TNF- α ein Entzündungsprozess induziert.

Die Zellviabilität sowie der DNA-, Glycosaminoglycan- und Collagengehalt wurden gemessen. Die Genexpression von relevanten anabolen und katabolen Faktoren wurde untersucht und eine histologische Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass durch den kombinierten Einsatz von TNF- α und degenerativen Kulturbedingungen ein kataboles und proinflammatorisches Milieu geschaffen werden konnte, welches der Frühphase der Bandscheibendegeneration entspricht.

Bei der Untersuchung der potentiell protektiven Wirkung des IL-1 Antagonisten Anakinra und des IL-6 Antagonisten Tocilizumab zeigten beide kaum Wirkung gegenüber dem katabolen Milieu, welches die Frühphase der DDD repräsentiert. Jedoch konnten für den TNF- α Inhibitor Etanercept und den Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib anti-inflammatorische und anti-degenerative Effekte nachgewiesen werden. Die Anwendung von Etanercept und Tofacitinib reduzierte die Expression proinflammatorischer und kataboler Mediatoren und neutralisierte das degenerative Milieu innerhalb des Organkulturmodells. Allerdings ist für den klinischen Einsatz wahrscheinlich eine Kombination von anabolen und anti-inflammatorischen Wirkstoffen notwendig.

Publikationen und Preise:

Lang G, Liu Y, Geries J, Zhou Z, Kubosch D, Südkamp NP, Richards RG, Alini M, Grad S, Li Z. An intervertebral disc whole organ culture system to investigate proinflammatory and degenerative disc disease condition. *J Tissue Eng Regen Med* 12 (4), e2051-e2061; IF: 3,989

Pfannkuche JJ, Guo W, Cui S, Ma J, Lang G, Peroglio M, Richards RG, Alini M, Grad S, Li Z (2019) Intervertebral disc organ culture for the investigation of disc pathology and regeneration - benefits, limitations, and future directions of bioreactors. *Connect Tissue Res*:1-18. doi: 10.1080/03008207.2019.1665652. IF: 2.167

Du J, Pfannkuche JJ, Lang, G, Haeckel, S, Creemers L, Alini M, Grad S, Li Z (2020). Proinflammatory intervertebral disc cell and organ culture models induced by tumor necrosis factor alpha (*JOR Spine*, 2020)

Li Z, Gehlen Y, Heizmann F, Grad S, Alini A, Richards RG, Kubosch D, Südkamp NP, Izadpanah K, Kubosch EJ, Lang G (2020). Preclinical ex-vivo testing of anti-inflammatory drugs in a bovine intervertebral degenerative disc model. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, section Tissue Engineering and Regenerative Medicine. IF: 5.122

DWG Nachwuchspreis for Yishan Liu - best abstract and oral presentation award from German Spine Congress 2017 for "An intervertebral disc whole organ culture system to investigate proinflammatory and degenerative disc disease condition"

DGOOC Student scholarship for M.D. candidate Yishan Liu for her doctoral thesis "An intervertebral disc whole organ culture system to investigate proinflammatory and degenerative disc disease condition"

Finalist of best poster award on ORS 2017: A proinflammatory and degenerative intervertebral disc organ culture model by combining TNF- α intradiscal injection and detrimental dynamic loading

DGOOC Student scholarship for M.D. candidate Yannik Gehlen for his doctoral thesis "The effect of the selective JAK3- Inhibitor Tofacitinib in degenerative disc disease"

Finalists of best paper award DKOU ORS Travel Award 2018: "Anti-inflammatory and regenerative drug therapy as biological treatment for degenerative disc disease"

Kurt-Steim-Award from Albert Ludwigs University Freiburg for "An intervertebral disc whole organ culture system to investigate proinflammatory and degenerative disc disease condition"

Finalist of ON/Eurospine Award for „Validation of anti-inflammatory and anti-degenerative drug therapy using a bioreactor- guided intervertebral Disc organ culture model“, EuroSpine 2018, Barcelona, Spain

Berta-Ottenstein-Fellowship 2019 for Advanced Clinician Scientists – Gernot Lang

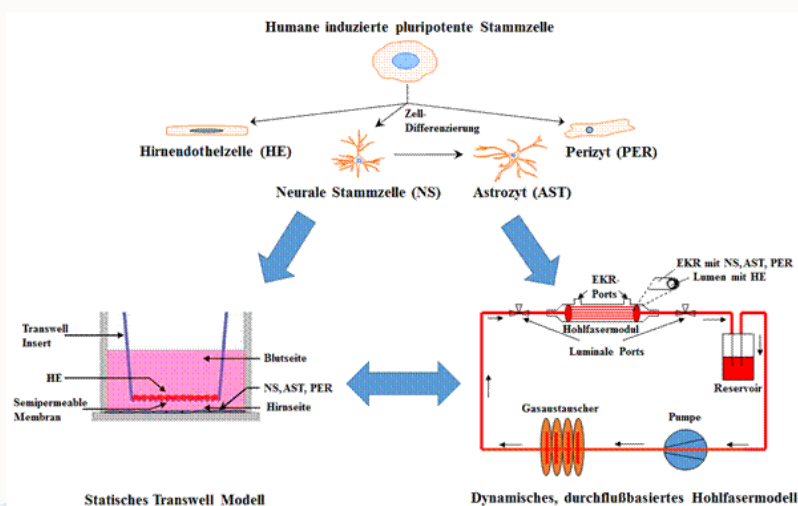
Habilitation Gernot Lang - „Staged Therapeutic Concepts in Degenerative Disc Disease Including Biological and Minimally Invasive Treatment Approaches“

▪ **P-060 Optimierung eines zukünftigen Standard-in-vitro-Modells der humanen Blut-Hirn-Schranke**

PD Dipl.-Ing. Dr. Winfried Neuhaus, AIT Austrian Institute of Technology GmbH, Wien & Dr. Marco Metzger, TERM Uniklinik Würzburg

Die Blut-Hirn-Schranke reguliert den Stofftransport zwischen dem Blutkreislauf und dem Zentralnervensystem (ZNS). Sie dient als aktives, bidirektionales Filtersystem, das für die Homöostase im ZNS verantwortlich ist. Zudem trägt die Blut-Hirn-Schranke zur Abwehr von Viren und Bakterien bei. Bei vielen Krankheiten liegt die Blut-Hirn-Schranke verändert vor und ihre Stabilisierung kann zu mildereren Krankheitsverläufen beitragen. Zusätzlich spielt sie eine sehr große Rolle für die Arzneistoffforschung und -entwicklung.

Momentan weisen alle In-vitro-Modelle der humanen Blut-Hirn-Schranke, die auf Primärzellen aus dem Gehirn oder immortalisierten Zellen basieren, unzureichende Barriereigenschaften auf. Ziel dieses Projektes war, Modelle zu optimieren, die auf einer humanen induzierten pluripotenten Stammzelllinie (hiPS) basieren und die Einflüsse der Mikroumgebung mit berücksichtigen. Im Rahmen der Arbeiten wurden erfolgreich Protokolle etabliert, um aus den pluripotenten Stammzellen Hirnendothelzellen (HE), Astrozyten (AST), Perizyten (PER) und neurale Stammzellen (NS) zu generieren. Mit Hilfe dieser Zellen wurden statische Transwell-Modelle und dynamische Flussreaktoren entwickelt und mit Modellen auf Basis von immortalisierten Hirnendothelzellen verglichen (siehe Abb.). Die umfassende Charakterisierung der Barriereigenschaften erfolgte sowohl auf funktioneller als auch molekularer Ebene (s. Appelt-Menzel et al., Stem Cell Reports, 2017). Es wurde gezeigt, dass Zellen der NVE einerseits die Barriereigenschaften der Modelle verbesserten und andererseits essentiell für den Barrierezusammenbruch in Schlaganfallsmodellen waren. Die etablierten dynamischen Flussreaktoren konnten für chronische Langzeitversuche über mehrere Wochen hinweg eingesetzt werden. Die Anwendungsmöglichkeiten der stammzellbasierten Blut-Hirn-Schranken-Modelle sind sowohl in der Forschung als auch in der Wirkstoffentwicklung sehr weitreichend und haben das Potential, entsprechend den 3R-Prinzipien (Refine/Reduce/Replace) den Einsatz von Tiermodellen und von Zellen, die aus Tieren isoliert werden müssen, deutlich zu reduzieren oder in Zukunft zu ersetzen.



Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau der humanen in-vitro Blut-Hirn-Schranken-Modelle. Die humanen, induziert pluripotente Stammzellen werden zu Hirnendothelzellen (HE), neuralen Stammzellen (NS), Astrozyten (AST) und Perizyten (PER) differenziert. Die so hergestellten Hirnendothelzellen bilden im Transwell-Modell auf einer semipermeablen Membran eine dichte Zellbarriere aus. Dieser Prozess wird durch die neuralen Stammzellen, Astrozyten und Perizyten unterstützt, die sich in dem die Hirnseite simulierenden Raum befinden. Im dynamischen, durchflussbasierten Hohlfasermodell werden die Hirnendothelzellen im Innenraum von semipermeablen Kunststoffkapillaren kultiviert, wogegen im Extrakapillarraum (EKR) wiederum neurale Stammzellen, Astrozyten und Perizyten gezüchtet werden und wichtige zur Barrierebildung beitragende Faktoren sezernieren.

Publikationen:

W. Neuhaus (2017) "Human induced pluripotent stem cell (hiPSC) based in vitro models of the blood-brain barrier: The future standard?" *Neural Regeneration Research* 12(10):1607-1609.

Masterarbeit Anna Sophia Wilhelm (2017) „Optimization of a human blood-brain barrier in vitro model - Investigation of the influence of dynamic flow-culture conditions and implementation of non-invasive impedance spectroscopy“, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Masterarbeit Elsa Görsch (2017) „Optimization of Human Blood-Brain Barrier Models“, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

A. Appelt-Menzel, A. Cubukova, K. Gunther, F. Edenhofer, J. Piontek, G. Krause, T. Stuber, H. Walles, W. Neuhaus and M. Metzger (2017). "Establishment of a Human Blood-Brain Barrier Co-culture Model Mimicking the Neurovascular Unit Using Induced Pluri- and Multipotent Stem Cells." *Stem Cell Reports* 8(4): 894-906.

A. Appelt-Menzel, A. Cubukova and M. Metzger (2018). "Establishment of a human bloodbrain barrier co-culture model mimicking the neurovascular unit using induced pluripotent stem cells." *Current Protocols in Stem Cell Biology*, 47, e62.

A. Ramme, L. Koenig, C. Schwenk, C. Magauer, D. Faust, A. Lorenz, A. Krebs, C. Drewell, K. Schirrmann, A. Vladetic, G. Lin, S. Pabinger, W. Neuhaus, F. Bois, R. Lauster, U. Marx, E. Dehne (2018) „Towards an autologous iPSC-derived patient-on-a-chip“; *bioRxiv*, 1, S. 1-26.

A. Ramme, L. Koenig, T. Hasenberg, C. Schwenk, C. Magauer, D. Faust, A. Lorenz, A. Krebs, C. Drewell, K. Schirrmann, A. Vladetic, G. Lin, S. Pabinger, W. Neuhaus, F. Bois, R. Lauser, U. Marx, E. Dehne (2019): "Autologous iPSC-derived four-organ-chip"; *Future Science OA*, 8, 5; S. 1 - 12.

Masterarbeit Nadja Pracser (2019) "The role of the microenvironment in a human blood-brain barrier in vitro model of ischemia", Universität Wien.

A Gerhartl, N Pracser, A Vladetic, S Hendriks, HP Friedl & W Neuhaus (2020). The pivotal role of micro-environmental cells in a human blood-brain barrier in vitro model of cerebral ischemia: functional and transcriptomic analysis. *Fluids Barriers CNS* 17, 19.

- **P-061 Hypothermische und neuroprotektive Therapie zur Validierung eines Degenerationsmodells der kultivierten Schweineretina**

PD Dr. Stephanie Joachim, Universitäts-Augenklinik Bochum & Dr. Sven Schnichels, Universitäts-Augenklinik Tübingen

Das Phänomen der Retinadegeneration betrifft zahlreiche Augenerkrankungen wie das Glaukom oder die retinale Ischämie. Die Entstehungsprozesse dieser Erkrankungen sind bisher nicht vollständig verstanden, so dass Modelle benötigt werden, mit denen die pathologischen Veränderungen erfasst und neue Therapieansätze und -substanzen getestet werden können. Bisher basieren diese Studien meist auf akuten krankheitsinduzierten Tiermodellen, die eigens für die Versuche gezüchtet und getötet werden müssen. Organkulturen aus Explantaten der Schweineretina, die von Schlachttieren aus der Lebensmittelindustrie gewonnen werden können, bieten hier eine gute Alternative. Durch die Größe der Schweineaugen können darüber hinaus aus einem Auge vier vergleichbare Proben entnommen werden, während bei Nagetieren die Augengröße lediglich für eine Probe ausreicht.

Im Rahmen eines bereits von der Stiftung set geförderten Projektes (P-057) konnten mehrere Degenerationsmodelle für das organotypische Kulturmodell der Schweineretina erfolgreich etabliert werden.

Im Rahmen dieses Projektes wurde untersucht, ob mit Hilfe des Kobaltchlorid- (CoCl_2) und des Wasserstoffperoxid-Degenerationsmodells (H_2O_2) nicht nur die zugrundeliegenden Prozesse der Retinadegeneration analysiert werden können, sondern ob sich diese Modelle auch für das Screening neuer Therapieansätze eignen. Daher wurde untersucht, ob durch eine Hypothermie sowie eine Coenzym-Q10-Behandlung oder durch den iNOS-Hemmer 1400W ein Schutz retinaler Ganglienzellen und anderer Zelltypen erzielt werden kann. Gerade diese erfolgreiche Therapietestung ist für die Anerkennung als Tierersatzversuch von eminenter Bedeutung.

Im ersten Projektteil wurde der Einfluss von Hypothermie auf die allgemeinen Degenerationsprozesse der Retina untersucht. Die Hypothermie trug zum Schutz der retinalen Ganglienzellen vor der H_2O_2 -induzierten Degeneration bei, indem die Apoptoserate gemindert wurde. Zusätzlich wurde durch die Hypothermie die durch H_2O_2 hervorgerufene mikrogliale Reaktion vollständig neutralisiert. Bezüglich der makroglialen Reaktion wurden keine Auswirkungen von H_2O_2 oder der Hypothermie festgestellt. Im Gegensatz zum verminderten Verlust der cholinergen Amakrinzellen war der durch H_2O_2 bedingte Verlust der PKC α -Bipolarzellen durch eine Hypothermiebehandlung nicht aufzuhalten (Mueller-Buehl et al. 2020).

Die Hypothermiebehandlung im CoCl_2 -Degenerationsmodell führte zu einem Erhalt der Ganglien- und Bipolarzellen und hatte zudem eine positive Auswirkung auf apoptotische Vorgänge in den retinalen Zellen. Auch der durch die CoCl_2 -Behandlung ausgelöste zelluläre Stress konnte mittels Hypothermie eingedämmt werden. Auf die CoCl_2 -induzierte Degeneration von Amakrin- und Horizontalzellen hatte die Hypothermie jedoch keinen Einfluss (Maliha et al. 2019).

In der zweiten Projektteil wurde die protektive Wirkung von CoenzymQ10 auf retinale Ganglienzellen nach einer H_2O_2 -Behandlung analysiert. Anhand von immunhistochemisch angefärbten Flachpräparaten konnte gezeigt werden, dass CoenzymQ10 in einer

Konzentration von 700 μM die Ganglienzellen vor Zelluntergang durch oxidativen Stress schützt.

Im dritten Projektteil wurde der Einfluss des iNOS-Hemmers 1400W auf die Degenerationsprozesse der Retina nach einer Behandlung mit H_2O_2 bzw. CoCl_2 analysiert. Die Behandlung mit dem iNOS-Inhibitor führte in H_2O_2 -geschädigten Retinae zu einem Erhalt der Ganglienzellen. Auch der Untergang der Bipolarzellen konnte durch die Behandlung mit dem Inhibitor aufgehoben werden. Die Anzahl der Amakrinzellen hingegen blieb sowohl durch die H_2O_2 -Schädigung als auch durch die Behandlung mit dem Inhibitor unverändert.

Der Einsatz des iNOS-Inhibitors im CoCl_2 -Degenerationsmodell konnte den Verlust von retinalen Ganglienzellen (Abb. 2) und Bipolarzellen verhindern. Jedoch wurde kein protektiver Effekt auf die Mikroglia- und Amakrinzellen verzeichnet. Auf molekularbiologischer Ebene wurde die Expression neuronaler, Stress- und apoptotischer Marker sowie Marker für das Auftreten von Gliose analysiert (Hurst et al. 2020).

Mit beiden Noxen konnte also eine Degeneration der Retinae ausgelöst werden, vor allem kam es zum Verlust retinaler Ganglienzellen. Die Testung dreier unterschiedlicher Therapieansätze (Hypothermie, CoenzymQ10 und iNOS-Inhibitor) führte zu interessanten und wichtigen Ergebnissen. Zum einen konnte belegt werden, dass der Verlust von Ganglienzellen (und anderen Zelltypen) reduziert bzw. verhindert werden kann und zum anderen, dass dieses ex vivo Degenerationsmodell der Schweineretina sich für diese Art des Therapiescreenings sehr gut eignet.

Publikationen

Originalarbeiten in internationalen Fachzeitschriften

Hurst J, Mueller-Buehl AM, Hofmann L, Kuehn S, Herms F, Schnichels S, Joachim SC. iNOS-inhibitor Driven Neuroprotection in a Porcine Retina Organ Culture Model. *J Cell Mol Med.* 2020 Apr;24(7):4312-4323.

Mueller-Buehl AM, Doepper H, Grauthoff S, Kiebler T, Peters L, Hurst J, Kuehn S, Bartz-Schmidt KU, Dick HB, Joachim SC, Schnichels S. Oxidative stress-induced retinal damage is prevented by mild hypothermia in an ex vivo model of cultivated porcine retinas. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Feb 19. [Epub ahead of print]

Maliha AM, Kuehn S, Hurst J, Herms F, Fehr M, Bartz-Schmidt KU, Dick HB, Joachim SC, Schnichels S. Diminished apoptosis in hypoxic porcine retina explant cultures through hypothermia. *Sci Rep.* 2019 Mar 20;9(1):4898.

Übersichtsartikel in internationalen Fachzeitschriften

Schnichels S, Paquet-Durand F, Löscher M, Tsai T, Hurst H, Joachim SC, Klettner AK. Retina in a dish: cell cultures, retinal explants and animal models for common diseases of the retina. *Prog Retin Eye Res.* Angenommen 2020.

Schnichels S, Kiebler T, Hurst J, Maliha AM, Löscher M, Dick HB, Bartz-Schmidt KU, Joachim SC. Retinal Organ Cultures as Alternative Research Models. *Alternatives to laboratory animals.* 2019 Mar;47(1):19-29.

Populärwissenschaftliche Artikel

Joachim SC, Tsai T, Maliha AM, Wagner N, Dick HB. Organkulturmodelle der Retina. Erschienen in: *Spitzenforschung der Ophthalmologie.* 2019.

Tsai T, Joachim SC. Coenzym Q10 und Hypothermie bei Glaukom. *Ophthalmologische Nachrichten.* 2019. 1:9-10.

Joachim SC, Maliha AM, Döpper H, Schnichels S. Protektion retinaler Zellen durch Hypothermie. *Ophthalmologische Nachrichten.* 2018. 4:14-15.

- **P-062 Ex-vivo-Lebermodell durch 3D-Druck**

Prof. Dr. Jens Kurreck & Prof. Dr. Hartmut Schwandt, TU Berlin

Die derzeitige Wirkstoffentwicklung basiert meist auf dem Prinzip, neue Substanzen zunächst in zweidimensionalen (2D) Zellkulturen zu testen und dann im Tiermodell näher zu charakterisieren. Dieses Vorgehen ist jedoch mit mehreren Mängeln behaftet. Zellen in einer 2D-Zellkultur repräsentieren in der Regel nicht die Physiologie von Zellen in einem dreidimensionalen (3D) Zellverband, u.a. unterscheiden sie sich in der Genexpression. Die Tiermodelle haben zudem den Nachteil, dass sich die tierischen Zellen von den menschlichen unterscheiden, zum anderen sind die in vivo Modelle in der Regel mit nicht vertretbarem Leid der Versuchstiere verbunden.

Ziel dieses Projektes war es, humanisierte Organmodelle durch Biodruck zu erstellen. Zunächst wurde ein Lungenmodell gedruckt. Hierbei wurde die Zusammensetzung der Biotinte optimiert. Schließlich konnte mit einem Alginate/Gelatine/Matrigel-Gemisch ein Modell erzeugt werden, in dem die Zellen eine gute dreidimensionale Verteilung und hohe Viabilität hatten. Schließlich wurde das Lungenmodell mit Influenza-A-Viren infiziert. Die Viren replizierten und lösten eine Immunantwort aus.

Aus Sicht des Tierschutzes besteht ein kritischer Punkt des Lungenmodells in der Verwendung von Matrigel, einer extrazellulären Matrix, die aus Sarcomen in Mäusen gewonnen wird. In einem weiteren Schritt haben wir daher Matrigel durch eine extrazelluläre Matrix eines menschlichen Spenders ersetzt. Hiermit konnte ein Lebermodell gedruckt werden, das mit humanen Adenoviren infiziert wurde. Diese Viren stellen eine große Gefahr für immunsupprimierte Patienten, z.B. nach einer Organtransplantation dar. Wie auch bei den Influenzaviren im Lungenmodell, replizierten die Adenoviren effizient im gedruckten Lebermodell.

Zusammenfassend konnten in dem Projekt ein Leber- und ein Lungenmodell durch 3D-Biodruck generiert werden. Nach unseren Recherchen in der publizierten Literatur wurden erstmalig gedruckte Organmodelle mit Viren infiziert. Die humanisierten Modelle können nun genutzt werden, um neue antivirale Strategien ohne Tierversuche zu entwickeln.

Publikationen und Preise:

Die Arbeiten wurden mit dem Preis des Landes Berlin zur Förderung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden für Tierversuche in Forschung und Lehre an Dr. Johanna Berg und Prof. Dr. Jens Kurreck gewürdigt.

Hiller, T.; Berg, J.; Elomaa, L.; Rohrs, V.; Ullah, I.; Schaar, K.; Dietrich, A.C.; Al-Zeer, M.A.; Kurtz, A.; Hocke, A.C.; Hippenstiel, S.; Fechner, H.; Weinhart, M.; Kurreck, J. (2018) Generation of a 3D Liver Model Comprising Human Extracellular Matrix in an Alginate/Gelatin-Based Bioink by Extrusion Bioprinting for Infection and Transduction Studies. *Int. J. Mol. Sci.*, 19.

Berg, J.; Hiller, T.; Kissner, M.S.; Qazi, T.H.; Duda, G.N.; Hocke, A.C.; Hippenstiel, S.; Elomaa, L.; Weinhart, M.; Fahrenson, C.; Kurreck, J. (2018) Optimization of cell-laden bioinks for 3D bioprinting and efficient infection with influenza A virus. *Sci. Rep.*, 8, 13877.

Weinhart, M., Hocke, A., Hippenstiel, S., Kurreck, J. and Hedtrich, S. (2019) 3D organ models-Revolution in pharmacological research? *Pharmacol. Res.*, 139, 446-451.

- **P-063 Membranfütterungsmethoden zur Massenzucht der Bettwanze *Cimex lectularius* und der Kleiderlaus *Pediculus humanus humanus* im Labor**

Dr. Arlette Vander Pan & Anne Krüger, Umweltbundesamt, Berlin

Blutsaugende Gliedertiere (z.B. Läuse, Bettwanzen, Mücken, Flöhe und Zecken) beeinträchtigen die Gesundheit und das Wohlbefinden des Menschen erheblich. Der Befall mit Kopfläusen ist weltweit ein andauerndes Hygieneproblem. Seit den 1990er Jahren gibt es außerdem weltweit einen dramatischen Anstieg von Bettwanzenbefällen. Vor allem vor dem Hintergrund der Ausbildung von Insektizid-Resistenzen bei diesen Parasiten ist die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Produkte zur Bekämpfung gestiegen. Gleichzeitig steigt auch der Bedarf an Wirksamkeitsprüfungen, einerseits zur Entwicklung neuer Produkte und Wirkstoffe und andererseits zu regulatorischen Zwecken (z. B. Wirksamkeitsnachweise im Rahmen der Biozidzulassung nach EU-VO 528/2012). Es ist sinnvoll und wichtig, wirksame Mittel zu ihrer Bekämpfung bereit zu haben, gleichzeitig ist jedoch für deren Entwicklung und Prüfung die Zucht der Blutsauger notwendig. Die für die Tiere belastende Fütterung von blutsaugenden Gliedertieren am Wirbeltierwirt (z.B. Kaninchen, Meerschweinchen) stellt einen nach dem Tierschutzgesetz anzeige- bzw. genehmigungspflichtigen Tierversuch dar (TierSchG §§ 8, 8a). Eine tierversuchsfreie Fütterungsmethode von Bettwanzen und Läusen würde somit vielen Forschungseinrichtungen die Möglichkeit geben, die wichtige Grundlagenforschung und angewandte Forschung ohne Ersatzwirte durchzuführen.

Ziel des Projekts war daher die Entwicklung, Erprobung und Etablierung einer artifiziellen Fütterungstechnik für die großmaßstäbliche Zucht von Kleiderläusen und Bettwanzen ohne Einsatz von Wirbeltierwirten.

Im Rahmen dieses Projektes konnte die Zucht der Bettwanzen auf dem Kaninchenwirt gänzlich eingestellt werden. Seitdem erfolgt die Fütterung ausschließlich an einer Hemotek®-Membranfütterungsanlage mit defibriertem Schweineblut. Dadurch kann die Gesamtzahl von Tierversuchen mit Kaninchen zur Blutfütterung von Gliedertieren am Umweltbundesamt um etwa 100 pro Jahr reduziert werden. Der Verzicht auf Wirbeltierwirte zur Fütterung von Bettwanzenmassenzuchten ist ein Durchbruch und Gewinn für die Bettwanzenforschung, da durch eine tierversuchsfreie Zucht im Labor die Forschung in wesentlich mehr Laboren möglich ist.

Es gibt nur sehr wenige Veröffentlichungen zu Massenzuchten von Kopf- und Kleiderläusen im Labor. Hiervon konnten bislang nur Kleiderläuse dauerhaft am Kaninchenwirt reproduziert werden. Die Massenzucht von Kleiderläusen ohne Wirbeltierwirt wurde noch nicht beschrieben. Im Projekt zeigte sich, dass es grundsätzlich möglich ist, Kleiderläuse an der Membran mit Tierblut zu füttern. Eine Entwicklung über mehrere Generationen konnte bisher nur mit Kaninchenblut erreicht werden. Grund dafür ist vermutlich eine über Jahrzehnte ausgebildete Adaptation an den Kaninchenwirt, die bei den Kleiderläusen aus der Zucht des Umweltbundesamts dazu führte, dass eine generationsübergreifende Entwicklung nach der Fütterung mit andere Blutsorten (vom Schwein, Rind, Schaf und Pferd) ausbleibt. Weitere Versuche in den nächsten zwei Jahren sollen zeigen, ob eine dauerhafte Massenzucht zunächst an der Membran mit defibriertem Kaninchenblut möglich ist. Ziel bleibt weiterhin, so schnell wie möglich den Kaninchenwirt im Sinne des Tierschutzes dauerhaft zu ersetzen.

- **P-064 Erkennung und Differenzierung von Schaummakrophagen in der pharmazeutischen Entwicklung durch Multi-Parameter-In-Vitro-Assay**

(Prof. Dr. Lea Ann Dailey & Dr. Lysann Tietze, Universität Halle-Wittenberg)

Bei der Entwicklung inhalativer Therapien zur Behandlung von Lungenerkrankungen verursachen neue Wirkstoffe in Tierversuchsstudien öfter ungeklärte Effekte auf die Bildung von Alveolarmakrophagen. Eine der häufigsten Erscheinungen ist eine erhöhte Anzahl an Schaummakrophagen in der Lunge.

Der Überbegriff "Schaummakrophagen" bezeichnet vakuolisierte Makrophagen, die neben der Lunge auch in vielen anderen Organen zu finden sind. Da unklar ist, ob Schaummakrophagen einen negativen Einfluss auf die Lungengesundheit haben, wird die Entwicklung von Wirkstoffen, die diese Erscheinung zeigen, meist nicht weiter verfolgt.

Wichtig für die Beurteilung toxikologischer Risiken sind ein besseres Verständnis der Biologie von Schaummakrophagen sowie ein In-vitro-Screening für die frühe Entwicklungsphase. Mit einem solchen Screening könnten problematische Wirkstoffe schon vor der Tierversuchsphase aussortiert und damit die Anzahl an Tierversuchen effektiv und langfristig reduziert werden.

Zur Lösung dieser Problematik wurde ein Multi-Parameter In-vitro-Assay entwickelt, mit dessen Hilfe die Erzeugung von arzneimittelinduzierten Schaummakrophagen identifiziert und charakterisiert kann. Dabei werden unterschiedliche zelluläre Parameter vor und nach Arzneimittelbehandlung quantitativ erfasst. Diese können Auskünfte über die jeweiligen Entstehungsmechanismen und potenziellen pathologischen Effekte geben. Durch die Verwendung gängiger Instrumente verursacht die Implementierung dieser Methode keine zusätzlichen Investitionskosten. Zudem kann der Assay durch eine Kombination von Fluoreszenzsonden für unterschiedliche Biomarker beliebig erweitert werden, um fortlaufend neue Erkenntnisse in der Makrophagenbiologie zu gewinnen.

Poster und Preise:

Tietze, L.; Hädrich, G.; Dailey, L. A. (2019). Profiling drug-induced macrophage responses to inhaled medicines. CRS German Chapter Annual Meeting, 2019, Leipzig, Germany

Profiling drug-induced macrophage responses using high-content analysis. Pulmonary Drug Delivery and SimInhale COST Action MP1404 Summer School, 2018, Dublin, Ireland, Best Poster Award



Folgende in den Vorjahren begonnenen Projekte wurden weitergeführt:

- **P-065 Mikrofluidisches In-vitro-Lungen-Modell als Ersatz für murine Infektions- und Schocklungen-Modelle**

(PD Dr. Christoph Beißwenger, Universität des Saarlandes & Prof. Dr. Heiko Zimmermann, Fraunhofer-Institut für biomedizinische Technik, Sulzbach)

Entzündungszellen wie neutrophile Granulozyten tragen entscheidend zu Lungenschäden und zum Verlust der Lungenfunktion bei der Pneumonie, dem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und der Mukoviszidose bei. Projektziel ist der Aufbau eines mikrofluidischen Lungen-Chipsystems, in dem die Rekrutierung von Neutrophilen aus dem Blutkreislauf in die Lunge abgebildet wird. In diesem mikrofluidischen System wird mit humanen Endothel- und Epithelzellen eine endotheliale/epitheliale Barriere aufgebaut, wie sie in der menschlichen Lunge vorhanden ist, und die Zirkulation von Neutrophilen im Blutkreislauf simuliert. Dieses System erlaubt eine detaillierte biologische Analyse des Übertritts von Neutrophilen in das Lungengewebe bei mikrobieller Infektion und systemischer Entzündung. Das mikrofluidische Lungen-Chipsystem ermöglicht zudem die Analyse der pharmakologischen Hemmung bei der Rekrutierung neutrophiler Zellen in die Lunge.

Gegenüber Tierversuchen bietet das Lungen-Chipsystem entscheidende Vorteile: Die Anwendung der neuen Methode könnte in der pharmazeutischen Industrie und in der Grundlagenforschung die Anzahl der Tierversuche im Sinne der 3R drastisch senken. Die Kosten der Testdurchführung und der Zeitbedarf sind deutlich geringer als bei Tierversuchen. Die Ergebnisse können eher auf die Situation im Menschen übertragen werden, da menschliche Primärzellen verwendet werden.

- **P-066 Embryonen des Zebraärblings (Danio rerio) als Teil einer integrativen Teststrategie zur Prüfung auf Nephrotoxizität**

(Prof. Dr. Angela Mally & Dr. Daniel Liedtke, Universität Würzburg)

Zahlreiche strukturell unterschiedliche Arzneistoffe, Naturstoffe und Chemikalien können an der Niere zu toxischen Schädigungen führen. Mit dem Ziel einer effizienteren Prüfung auf Toxizität und der Vermeidung von Tierversuchen vollzieht sich derzeit ein Paradigmenwechsel in der toxikologischen Prüfung und Risikobewertung weg von apikalen Endpunkten für Toxizität im Tier hin zu In-vitro-Hochdurchsatzverfahren in alternativen Testsystemen. Während sich zellbasierte In-vitro-Assays vor allem durch ihre Hochdurchsatzfähigkeit auszeichnen, können sie die komplexen Vorgänge im Organismus nur unzureichend widerspiegeln und erlauben daher alleine keine hinreichend verlässlichen Aussagen über mögliche Gesundheitsrisiken von Arzneimitteln und Chemikalien. Embryonen des Zebraärblings (*Danio rerio*), die nach den Regelungen des Tierschutzgesetzes bis zum fünften Tag nach der Befruchtung nicht als Tierversuch, sondern als in vitro Tests eingestuft werden, eignen sich in besonderer Weise als Alternativmodell für Toxizitätsscreening, da sie zum einen leicht zugänglich, kostengünstig

und für den Einsatz im Hochdurchsatzverfahren geeignet sind, zum anderen die physiologischen Gegebenheiten im Gesamttier, insbesondere hinsichtlich Kinetik und Biotransformation, besser widerspiegeln als zellbasierte Assays.

Trotz der relativ einfachen anatomischen Struktur des Pronephros im embryonalen Zebrafisch entsprechen der anatomische Aufbau und die Funktion weitgehend der menschlichen Niere. Auch Zelltypen, Differenzierungswege und molekulare Signalwege sind zwischen der Niere des Zebrafisches und der des Menschen bzw. höherer Vertebraten konserviert. Die glomeruläre Filtration setzt innerhalb von 48h nach Fertilisation ein. Damit erfüllen Zebrafischembryonen grundsätzlich entscheidende Anforderungen an ein alternatives Modell zur Prüfung auf Nephrotoxizität. Erste Vorarbeiten belegen die schädigende Wirkung ausgewählter Modellverbindungen auf das Pronephros embryonaler Zebrafische. Während diese vorläufigen Daten auf ein immenses Potential des Modells als Screening-Methode zur frühen Identifizierung von Substanzen mit nephrotoxischem Potential hindeuten, müssen noch wesentliche Datenlücken geschlossen werden, um zu belegen, dass Tests an embryonalen Zebrafischen als Alternativmethode geeignet sind, relevante Daten für die toxikologische Bewertung von Substanzen zu liefern und die Lücke zwischen Zellbasierten Hochdurchsatz-Screening-Assays und Toxizitätsprüfungen am Tier zu schließen.

Die nachfolgenden Projekte wurden in 2019 neu begonnen.

- **P-067 Training der Blutstillung in Endoskopie und Chirurgie unter Verzicht auf Tiere und Tierorgane**

(Dr. Benedikt Mothes, Universität Tübingen)

Gastrointestinale Blutungen stellen einen akuten medizinischen Notfall mit potentiell tödlichem Ausgang dar. In ihrer Diagnostik und Therapie nimmt die flexible Endoskopie eine zentrale Rolle ein, da sie ein unmittelbares minimal-invasives Vorgehen zur endoskopischen Blutstillung erlaubt. Ihr Erfolg hängt im Notfall entscheidend von der Kompetenz der Endoskopiker ab.

Ein realitätsnahes Training für Notfallsituationen ist bislang kaum möglich. Die einzige verfügbare Trainingssituation besteht in der Versorgung von Patienten, was – obwohl der Not gehorchend täglich weltweit praktiziert – schon a priori als unethisch beurteilt werden muss. Damit bleibt als Trainingsalternative die Übung am lebenden Tier. Neben ethischen Problemen, hohen Kosten und sehr großem Aufwand durch die Notwendigkeit separater Räume und Geräte birgt dieses Training aber nur eine mäßige Effizienz. So unterscheiden sich zum Beispiel die anatomischen Verhältnisse von Tieren (vor allem die des meist verwendeten Schweines) ganz erheblich von denen des Menschen.

Grundsätzlich ist auch die Verwendung von Biosimulations-Modellen, also präparierten Tierorganen, wegen gravierender Einschränkungen bzgl. divergierender Anatomie, fehlender Pathologien und hygienischer Bedenken (u.a. Zoonosen) für die Simulation von Notfallsituationen wenig geeignet. Auch alle weiteren Alternativen, die für das Training der endoskopischen Blutungstherapie aktuell verfügbar sind - inkl. Plastikmodelle oder Virtual-reality-Simulatoren - sind aufgrund deutlicher Nachteile (fehlende Haptik, fehlende Mikromanipulierbarkeit, fehlender Gewebewiderstand, häufig unrealistische Optik und Haptik) für ein effektives Training ungeeignet.

Zusammenfassend ist die Entwicklung von alternativen Trainingsmethoden und -modellen für die Notfallsituation gastrointestinaler Blutung dringend erforderlich, um das aus vielerlei Gründen ungeeignete Training an Patienten oder Tieren zu vermeiden und um den Tierverbrauch zu Ausbildungszwecken zu verringern.

Mit der Entwicklung des "Tübinger Trainingssystems für die interventionelle, flexible Endoskopie" wurde bereits ein realitätsgerechtes Forschungs-, Lern- und Übungsumfeld unter konsequenter Vermeidung der Nutzung von Tieren geschaffen. Bislang steht jedoch noch kein Modul zur adäquaten Blutungssimulation zur Verfügung.

Im Rahmen des Forschungsvorhabens soll das vorhandene Trainingssystem modular erweitert werden, um die gastrointestinale Blutung im gesamten Spektrum (Ulkus-, Tumorblutung, Blutung nach Polypenabtragung, Varizenblutung etc.) realitätsgerecht abzubilden. Eine solche Weiterentwicklung ist durch neuartige Materialien (z.B. spezielle, zum Teil biologisch integrierbar Textilien) und neue Methoden und Materialien im Modellbau (v.a. 3D-Druck), die derzeit den Phantombau revolutionieren, möglich geworden. Geplant ist die Entwicklung durchbluteter, tiermaterialfreier Organe und Organteile mit entsprechenden pathologischen Strukturen und die Etablierung eines didaktisch fundierten Trainings-Curriculums im Rahmen eines Trainings-Systems. Eine Integration der neu zu entwickelnden Module zur Blutungssimulation in vorhandene Tübinger Phantome ist vorgesehen.

- **P-068 Ein humanes Gewebemodell zur Untersuchung von Verbrennungsbehandlungen bei geriatrischen Patienten**

(PD Dr. Mahtab Nourbakhsh, Uniklinik RWTH Aachen)

Verbrennungen führen insbesondere bei älteren Menschen zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Die Häufigkeit von Verbrennungsverletzungen ist bei älteren Menschen aufgrund ihrer verminderten körperlichen Kraft, Sehstörungen und geringeren Reaktionszeiten signifikant erhöht. Die altersbedingte Verschlechterung des Immunsystems, Immunoseneszenz oder chronische Entzündungen beeinträchtigen die Geweberegeneration geriatrischer Verbrennungspatienten und führen häufig zur Anfälligkeit gegenüber Infektionen und Sepsis. Aufgrund der Zunahme der älteren Bevölkerung ist die verbesserte altersspezifische Versorgung von Verbrennungen für diese Patienten erstrebenswert.

Die meisten Verbrennungsverletzungen betreffen das kutane und subkutane Fettgewebe und induzieren eine lokale Entzündungsreaktion, welche die Regeneration des Gewebes und die Wundheilung fördert. Das subkutane Fettgewebe enthält neben Adipozyten eine Reihe verschiedener Stamm- und Immunzellen, die zur Wundheilung und zur strukturellen Integrität des Gewebes nach Verbrennungen beitragen. Diese Zellen umfassen stromal-vaskuläre Zellen, Fettstammzellen, Makrophagen und Fibrozyten. Fettgewebsmakrophagen bilden eine wichtige Fraktion der immunmodulatorischen Zellen, die an der Gewebemöostase und an der Auflösung oder Nichtauflösung von Entzündungen beteiligt sind.

Bisher wurden vor allem Nagetiere für die präklinische Untersuchung von Verbrennungswunden eingesetzt. Nagetiere unterscheiden sich jedoch signifikant von menschlichen Systemen und ihre generelle Akzeptanz in der Verbrennungsforschung nimmt kontinuierlich ab. Darüber hinaus sind Verbrennungsexperimente an Tieren sehr grausam, ungenau, teuer und im Allgemeinen weit entfernt von der Pathophysiologie und Anatomie der Verbrennung am Menschen. Daher muss die Verbrennungsforschung neue Methoden entwickeln, um Verbrennungen zu untersuchen und Behandlungen zu testen, die diese Experimente an Tieren ersetzen und tatsächlich für das humane System relevant sind.

Im Vorfeld erfolgte bereits die Entwicklung einer Methode, mit der gezielt und reproduzierbar Verbrennungen ex vivo gesetzt werden konnten. Mit der ethischen Genehmigung der örtlichen Behörden und der Einwilligung der Patienten wurden dafür menschliche Gewebeabschnitte aus normalen chirurgischen Eingriffen verwendet, die sonst verworfen worden wären. Für die experimentellen Verbrennungsverletzungen wurde ein modifizierter McKenna-Brenner mit flacher Flamme eingesetzt, der eine genauere, stabile und wiederholbare Einstellung der Temperatur und der Expositionszeit erlaubt.

In diesem Projekt sollen nun konservative Behandlungen für Verbrennungswunden geriatrischer Patienten verbessert und weiterentwickelt werden.

Drei weitere Projekte wurden in 2019 genehmigt, jedoch erst in 2020 begonnen.

Weitere Förderungen

- Im Jahr 2019 unterstützte die Stiftung set den 22. European Congress on Alternatives to Animal Testing vom 10. bis zum 13. Oktober im österreichischen Linz. Um die 3R-Prinzipien nachhaltig an die nachfolgenden Wissenschaftler-Generationen weiterzugeben, unterstützte die Stiftung zusammen mit anderen Sponsoren ein eigenes "Young Scientist Travel Award" (YSTA)-Programm, um die Teilnahme möglichst vieler junger Wissenschaftler aus verschiedenen Ländern zu ermöglichen. Die besten YSTA-Beiträge wurden entweder direkt in regulären Sessions oder in einer eigenen YSTA-Session vorgetragen.
- Die Stiftung set unterstützt weiterhin die einschlägige Zeitschrift ALTEX, die vierteljährlich Ergebnisse aus dem Bereich der Alternativmethodenforschung publiziert.

Sitzungen der Gremien

In 2019 fanden drei Sitzungen des Wissenschaftlichen Beirats, zwei Sitzungen des Stiftungsrats sowie eine Sitzung des Kuratoriums statt.

Finanzen der Stiftung set

Durch die im Jahr 2019 erfolgten Zuwendungen der Industrieverbände sowie durch die Unterstützung durch das BMEL konnten wieder mehrere Projekte gleichzeitig gefördert werden.

Einnahmen

Spenden der Industrieverbände	222.500,00 €
Zuschuss vom BMEL	100.000,00 €
Zinsen und Ausschüttungen	10.831,40 €
Sonstige Spenden	10.780,00 €
<u>Auflösung von Rückstellungen</u>	<u>759,00 €</u>
Summe der Einnahmen	344.870,40 €

Die Stiftung set erhielt in 2019 von der Firma Lornamead eine Spende in Höhe von 10.000 €.

Ausgaben

Projektförderung (Rückstellungen)	332.500,00 €
Sonstiges	100,00 €
ALTEX	10.000,00 €
Kongresse, Reisestipendien	8.031,67 €
<u>Verwaltung</u>	<u>58.813,25 €</u>
Summe der Ausgaben	409.444,92 €

Kapital

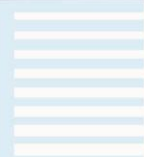
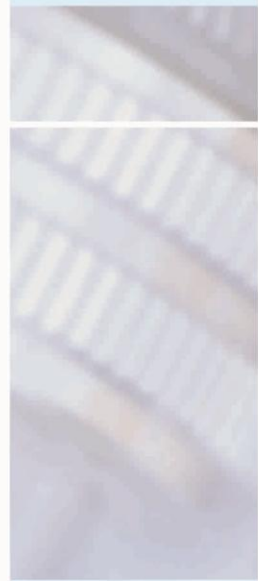
Die Stiftung wurde ursprünglich mit einem Kapital von 1 Mio. DM ausgestattet, was 511.292 € entspricht.



Vermögensstatus

	zum 31.12.2018	zum 31.12.2019
<i>Kapital</i>		
Fonds (Wert zum Stichtag)	474.456,00 €	520.097,00 €
<i>Flüssige Mittel</i>		
Bankkonto	390.167,37 €	551.404,71 €
Fonds (Wert zum Stichtag)	226.202,28 €	247.929,24 €
<i>Rückstellungen</i>		
für laufende Projekte	-534.500,35 €	-760.312,21 €

Im Berichtszeitraum nahm das Vermögen der Stiftung um 42.847,56 € ab.



Vorstellung der Stiftung set

Die Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen (set) verfolgt das zentrale Anliegen, Tierversuche nach Möglichkeit zu ersetzen, sie einzuschränken oder die Versuchsbedingungen im Hinblick auf das Wohl der Tiere weiter zu verbessern. Die Vertreter der Stiftung stammen aus Industrie, Tierschutz, Wissenschaft und Behörden. Hand in Hand fördern sie Projekte, die sich mit der Erforschung und Etablierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen beschäftigen.

3R-Forschung

Bereits vor knapp sechzig Jahren wurde das Prinzip der „3R“ als Leitlinie vorgeschlagen, um Tierversuche bzw. das Leid der Versuchstiere zu vermeiden oder zu verringern. Die 3 R stehen dabei für folgende Ansätze:

- *Replacement*: Ersatz von Tierversuchen durch tierversuchsfreie Alternativmethoden
- *Reduction*: Reduzierung der Zahl der notwendigen Tierversuche und der Menge der dafür eingesetzten Versuchstiere
- *Refinement*: Verfeinerung und Verbesserung der Versuchsabläufe, so dass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere gemindert werden und mehr sowie gezieltere Informationen aus Experimenten gewonnen werden können

Diesem Konzept folgend bemühen sich Gesetzgeber, Industrie, Forschung und Tierschutz um die Entwicklung und Etablierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden im gesamten tierexperimentellen Spektrum. Die 3R-Forschung erstreckt sich vor allem auf drei Bereiche:

- Gebiete, in denen Tierversuche gesetzlich vorgeschrieben sind, also beispielsweise die Zulassung von Medikamenten und chemischen Stoffen oder die Routineprüfung von Impfstoffen
- Die Entwicklung tierversuchsfreier Methoden für die Grundlagenforschung
- Die Verwendung tierversuchsfreier Methoden in der Lehre

Um zur Anerkennung als behördliche Prüfrichtlinie der EU und der OECD zu gelangen, müssen die Ersatz- und Ergänzungsmethoden anhand internationaler Validierungsstudien erweisen, dass sie in ihrer Aussagekraft geeignet sind, vorhandene, gesetzlich vorgeschriebene Methoden abzulösen.

Forschungsförderung durch die Stiftung set

Zur Vermeidung und Verringerung von Tierversuchen bzw. der Belastung von Versuchstieren ist die Stiftung set aktiv durch

- Förderung wissenschaftlicher Projekte mit 3R-Fokus
- Förderung der Kommunikation in diesem Bereich
- Unterstützung der Aus- und Fortbildung

Gründung der Stiftung set

Angeregt durch die Initiative des Bundesministers für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten wurde die Stiftung am 21. März 1986 gegründet. Als damals revolutionäre Neuerung vereinte sie die Vertreter unterschiedlicher Interessensverbände, deren gemeinsames Anliegen die Einschränkung und Vermeidung von Tierversuchen ist:

- Verband der Chemischen Industrie e.V. (VCI)
- Verband der forschenden Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)
- Industrieverband Agrar e.V. (IVA)
- Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V. (IKW)
- Bundesverband Tierschutz e.V.
- Deutscher Tierschutzbund e.V.

Das Stiftungsvermögen betrug bei der Gründung der Stiftung eine Million DM und wurde von den beteiligten Industrieverbänden zur Verfügung gestellt. Forschungsprojekte werden mit Hilfe regelmäßig eingehender Spenden in erster Linie aus der Industrie und aus der Verzinsung des Stiftungsvermögens gefördert. Seit 2010 wird die Stiftung auch vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft finanziell unterstützt. Bisher konnten beinahe sechzig erfolgreich abgeschlossene Projekte gefördert werden.

Gremien der Stiftung set

Stiftungsrat

Der Stiftungsrat leitet die Stiftung und entscheidet über die Förderungsprojekte. Er ist paritätisch mit acht Mitgliedern (je zwei aus den beiden Tierschutzverbänden, je ein Vertreter der vier Industrieverbände) besetzt. Die Vorstände des Stiftungsrats werden gewählt.

Ende 2019 gehörten dem Stiftungsrat folgende von ihren Verbänden berufene Mitglieder an:

- Dr. Brigitte Rusche, Akademie für Tierschutz (Neubiberg), für den Deutschen Tierschutzbund e.V., Vorsitzende des Stiftungsrats
- Dr. Joachim Coenen, Merck KGaA (Darmstadt), für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., stellvertretender Vorsitzender des Stiftungsrats
- Dr. Claudia Gerlach, für den Bundesverband Tierschutz e.V. (Berlin)
- Dr. Christiane Hohensee, für den Bundesverband Tierschutz e.V. (Berlin)
- Thomas Keiser, Industrieverband Körperpflege und Waschmittel e.V. (Frankfurt/Main)
- Dr. Dietrich Pradt, Industrieverband Agrar e.V. (Frankfurt/Main)
- Dr. Gerd Romanowski, Verband der chemischen Industrie e.V. (Frankfurt/Main)
- Kristina Wagner, Akademie für Tierschutz (Neubiberg), für den Deutschen Tierschutzbund e.V.

Außerdem nehmen noch die Vorsitzenden des Kuratoriums und des Wissenschaftlichen Beirats sowie die Geschäftsführung der Stiftung ohne Stimmrecht an den Stiftungsratssitzungen teil.

Wissenschaftlicher Beirat

Der Wissenschaftliche Beirat berät die Stiftung in wissenschaftlichen Fragen und begutachtet die Anträge auf Forschungsförderung. Arbeiten, die als förderungswürdig erachtet werden, werden dem Stiftungsrat zur Förderung vorgeschlagen. Dem Wissenschaftlichen Beirat gehören Wissenschaftler an, die das Vertrauen von Industrie, Behörden und Tierschutzorganisationen haben. Sie werden vom Kuratorium vorgeschlagen. Je nach Art der beantragten Projekte nehmen weitere, ausgewählte Experten an den Beratungen des Beirates teil.

Ständige Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats waren zum Ende des Jahres 2019:

- Prof. Dr. Andreas Herling, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Frankfurt/Main), Sprecher des Beirats
- PD Dr. Franz P. Gruber, ALTEX (Küsnacht, Schweiz)
- Prof. Dr. Claus-Michael Lehr, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (Saarbrücken)
- Dr. Dirk Petersohn, Henkel AG & Co. KGaA (Düsseldorf)

- Prof. Dr. Bennard van Ravenzwaay, BASF S.A. (Ludwigshafen/Rhein)
- PD Dr. Elke Röhrdanz, BfArM (Bonn)
- Prof. Dr. Gilbert Schönfelder, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und ZEBET (Berlin)

Kuratorium

Das Kuratorium der Stiftung setzt sich aus Vertretern von Institutionen des öffentlichen Lebens, wie Kirchen, Gewerkschaften, Tierschutzorganisationen, Bundes- und Länderministerien, sowie der Wissenschaft und Wirtschaft zusammen. Aufgabe des Kuratoriums ist es, kritische Fragen zwischen Tierschutz, Wissenschaft und Gesellschaft aufzugreifen, um zu einem Konsens in einer breiten, öffentlichen Diskussion zu gelangen.

Ende 2019 bestand das Kuratorium der Stiftung set aus folgenden Mitgliedern:

- Dr. Katharina Kluge, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (Bonn), Vorsitzende des Kuratoriums
- Dr. Christiane Buchholz, Bundesministerium für Bildung und Forschung (Berlin)
- Dr. Yasemin Süzer, Paul-Ehrlich-Institut (Langen), für das Bundesministerium für Gesundheit
- Prof. Dr. Sibylle Wenzel, Regierungspräsidium Gießen, für die Bundesländer
- Bettina Locklair, Kommissariat der deutschen Bischöfe (Berlin), für die Kirchen
- Silke Strittmatter, Bund gegen Missbrauch der Tiere e.V. (Freiburg), für den Tierschutz
- Dr. Rita Weber, IG Bergbau, Chemie, Energie (Hannover), für die Gewerkschaften
- Prof. Dr. Ingo Nolte, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, für die Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Prof. Dr. Gerd Geißlinger, Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und angewandte Ökologie (Frankfurt am Main), für die Fraunhofer-Gesellschaft
- Dr. Regina C. Fischer, Industrieverband Agrar e.V. (Frankfurt/Main)
- Dr. Thorsten Ruppert, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Berlin)
- Dr. Rolf Fautz, Kao Germany GmbH (Darmstadt), für den Industrieverband Körperpflege und Waschmittel e.V. (Frankfurt/Main)

Geschäftsführung

- Dr. Christiane Buta, Stiftung set (Frankfurt/Main)

Stiftungsaufsicht

- Regierungspräsidium Köln

Satzung der Stiftung set

Die Satzung der Stiftung kann über die Website der Stiftung eingesehen werden.

Öffentlichkeitsarbeit

Die Außendarstellung der Stiftung set erfolgt über die Internetseite www.stiftung-set.de, auf die auch zwei Flyer in deutscher und englischer Sprache verweisen.

Stiftungskonto

HypoVereinsbank Wiesbaden
IBAN DE48510201860004361423, SWIFT (BIC) HYVEDEMM