



E.R.G.A.T.T.

European Research Group for Alternatives
in Toxicity Testing



Dr. Michael Balls
Fund for the Replacement of Animals
in Medical Experiments (FRAME)
5b The Poultry
Nottingham N7 2UH
England

Prof. Vera Bianchi
Istituto Animali e Biologi
University di Padova
I-35100 Padova
Italy

Prof. André Guillouzo
Unité de Recherche Hépatologique
Hôpital Pont Chaillou
F-35011 Rennes Cedex
France

Dr. Hermann M.S.V. Koeter
Representative of KET
Division for Nutrition and
Food Research, TNO
NL-3704 He Zeist
Netherlands

Dr. Christoph A. Reinhardt
Representative of the "Fonds für
Versuchstierfreie Forschung" (FFVFF)
Institute of Toxicology
ETH and University of Zurich
CH-8603 Schwerzenbach
Switzerland

Prof. Marcel Roberfroid
Unité de Biochimie Toxicologique
et Cancérologique
Université Catholique de Louvain
B-1200 Brussels
Belgium

Dr. Horst Spielmann
Max von Pettenkofer Institut
Bundesgesundheitsamt
D-1000 Berlin 33
Germany

Prof. Erik Walum
Representative of the SCS
Unit of Neurochem. & Neurotoxicol.
University of Stockholm
S-17246 Sundbyberg
Sweden

BERICHT VOM 1. MEETING

(Gründungsversammlung)

abgehalten in Brüssel
(Université Catholique de Louvain)

11.-12. Februar 1985

Das Meeting von sieben der links aufgeführten Wissenschaftlern (abwesend V. Bianchi) war auf die Initiative von Prof. M. Roberfroid hin organisiert worden, mit dem Zweck, in Europa neue Konzepte in der Toxikologie zu fördern und durch bessere Koordination zu unterstützen. Solche Konzepte sollten zur Entwicklung von neuen Methoden für die bisher verwendeten Toxizitätstests in der Routinetoxikologie führen.



Alle E.R.G.A.T.T. - Mitglieder stimmten überein, dass dieses Gremium als vordringlichste Aufgabe dazu beitragen sollte, die wissenschaftliche Basis für Sicherheitsprüfungen von Chemikalien zu verstärken, um damit überholte, z.T. rein empirische Testmethoden zu verbessern oder durch neue zu ersetzen. Dabei müssen in Kombination von Grundlagenforschung und angewandter Forschung die biologischen Kenntnisse benützt werden, um die neuen Toxizitätsprüfungen auf einer wissenschaftlichen Basis aufzubauen. Obwohl bereits einige neue Testmethoden bekannt sind und für Toxizitätsprüfungen benützbar sein könnten, sind ihre Einsatzmöglichkeiten noch kaum ausgeschöpft. Standardisierung und praxisnahe Validierung von Zellkulturmethoden sind vor allem voranzutreiben, da diese Methoden momentan am vielversprechendsten erscheinen, um gewisse tierexperimentelle Tests bei der toxikologischen Sicherheitsprüfung zu ersetzen.

Nach längerer und sehr offen geführter Diskussion wurde vereinbart, dass für das Erreichen der oben erwähnten Ziele die Bildung eines Gremiums ("Platform", "Group") auf europäischem Niveau notwendig sei. Eine Art Grundsatzerklärung wurde zusammengestellt, welche hier in gestraffter Form zusammengestellt ist.

1. Der Name " E.R.G.A.T.T. " (European Research Group for Alternatives in Toxicity Testing) zeigt die Hauptzielrichtung des Gremiums an: Förderung neuer Konzepte und Testmethoden in der Toxikologie. Dieses Ziel soll in die übergeordnete Bewegung der 3 R eingebettet sein (Refinement, Reduction and Replacement of Animal Testing).

2. Das Gremium soll so informell wie möglich strukturiert sein. Zweimal jährlich sollen sich die beteiligten Wissenschaftler (höchstens ein Mitglied pro europäisches Land) im kleinen Kreis zum gegenseitigen Gedankenaustausch treffen und gemeinsame Aktivitäten beraten.



3. Im Rahmen der Zielsetzung sollen auf europäischer Ebene Ideen, Experimente, Forschungsprogramme und -projekte auf dem Gebiet der Toxikologie und der Sicherheitsprüfungen koordiniert werden.

4. In vitro Systeme für Toxizitätstests sollen auf einer wissenschaftlichen Basis entwickelt, validiert, verbreitet oder anderweitig unterstützt werden, um ihre Anwendung weltweit zu fördern.

5. Obwohl das Gremium keine Stiftung bilden will, sollen der Zielsetzung entsprechende Forschungen im Rahmen der Möglichkeiten (Begutachtungen, Weiterleitung an Geldgeber etc.) finanziell gefördert werden.

6. E.R.G.A.T.T. soll in den entsprechenden Gremien der Europäischen Gemeinschaft (EEC), der OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) und in europäischen Organisationen der Industrie bekannt gemacht werden, ebenfalls in andern Institutionen, welche zum Erreichen der Zielsetzung förderlich sein könnten.

7. E.R.G.A.T.T. soll sich in entsprechenden wissenschaftlichen Zeitschriften, Symposien und Workshops aktiv beteiligen und seine Zielsetzungen dort vertreten.

Prof. M. Roberfroid wurde als erster Koordinator der Gruppe ernannt und damit beauftragt, die EEC-Kommission um Information über das neue Biotechnologie-Forschungsprogramm (v.a. Abschnitt über "in vitro toxicity") anzufragen. Das nächste Meeting von E.R.G.A.T.T. wird von Ch.A. Reinhardt organisiert und im Institut für Toxikologie der ETH und der Universität Zürich, in Schwerzenbach (27.-28. Oktober 1985) stattfinden.



SYMPOSIUM

COMPUTER GRAPHICS ZUR STRUKTURPLANUNG IN DER MEDIZINISCHEN CHEMIE

Frankfurt am Main 1985

Am Symposium 'Computer Graphics zur Strukturplanung in der medizinischen Chemie' trafen sich am 21. und 22. Februar 1985 in Frankfurt am Main 159 Wissenschaftler aus Hochschule und Industrie, um über die Anwendung von Computer-Graphik-Methoden in der Medizinischen Chemie zu diskutieren.

Computergraphische Methoden vermögen die Bindungsaffinität eines neuen Pharmakophors (Träger pharmakologischer Wirkungen, Medikament) an eine biologische Rezeptorstelle abzuschätzen. Das Pharmakophor-Molekül (biologischer Schlüssel) wird dabei auf einen räumlichen Fit an die Rezeptorstelle (biologisches Schloss) untersucht. Ist ein solcher Fit möglich, dh. verhält sich das Pharmakophor räumlich (Volumen, Oberflächenform des Moleküls) und elektronisch (Ladungsverteilung, Wasserstoffbrücken) komplementär zur Rezeptorstelle, ist eine Bindung an den Rezeptor wahrscheinlich. Ist ein solcher Fit nicht oder nur sehr schlecht realisierbar, kann das Pharmakophor bereits in der ersten Untersuchungsphase ausgeschieden und weiteren Untersuchungen an lebender Materie entzogen werden.

Selbst bei strukturell unbekannter biologischer Rezeptorstelle, wo bisher ausschliesslich in vivo Experimente zielführend waren, sind Voraussagen über die räumliche Anforderung des Pharmakophors möglich. Hier werden verschiedene, bereits bekannte Pharmakophore strukturell verglichen. Durch n-dimensionale Faktor-Analyse der optimierten molekularen Geometrien können die zur Bindung an die unbekannte Rezeptorstelle essentiellen Faktoren erkannt werden.

Das computerunterstützte Anpassen eines Pharmakophor-Moleküls an eine Rezeptorstelle wird generell in zwei Schritten ausgeführt: 1. dem visuellen Einführen und Anpassen des 'Schlüssels' an das 'Schloss' und 2. der rechnerischen Optimierung der gegenseitigen Konformation. Der Computer ermöglicht in der ersten Stufe die zur 'Konstruktion' eines optimalen Pharmakophors notwendige Darstellung der Rezeptortopologie auf einem Bildschirm sowie die Manipulation des Pharmakophors (Translation, Rotation, Drehen von Seitenketten, chemische Veränderung durch 'Anbringen' oder 'Entfernen' von Molekülfragmenten). In der zweiten Stufe übernehmen sog. Kraftfeld-Programme die Feinarbeit der Optimierung (dem Auffinden der energetisch günstigsten gegenseitigen Konformation). Normalerweise verfügen Rezeptor und Pharmakophor über 20 bis 100 Kontaktstellen, was eine ausgewogene Anpassung durch das menschliche Auge bei weitem überfordern würde.

Im folgenden sollen zwei Beiträge des Symposiums näher vorgestellt werden:



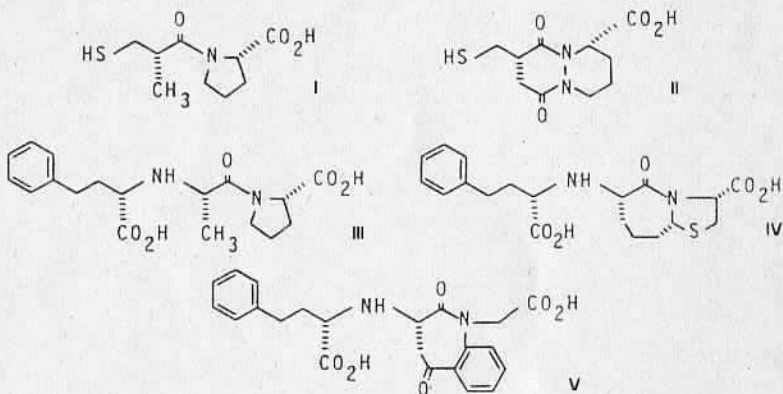
MOLECULAR MODELLING VON ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYM-INHIBITOREN

G.Schnorrenberg und C.Schneider

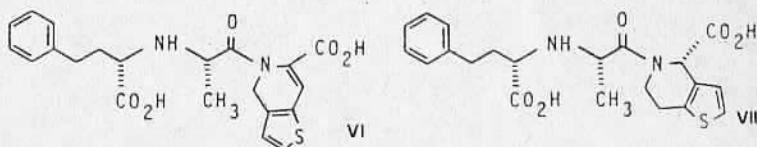
Abteilung Pharmachemie, Boeringer Ingelheim KG,
D-6507 Ingelheim

Angiotensin I wird im Organismus durch das Angiotensin Converting Enzym (ACE) zum Oktapeptid Angiotensin II gespalten. Zu hohe Konzentrationen an diesem vasokonstriktorischem Peptid führen zu einem pathologischen Bluthochdruck. Inhibitoren des ACE haben sich als hochwirksame Therapeutika gegen Hypertonie erwiesen¹.

Ausgehend von den bekannten ACE-Inhibitoren Captopril (I), Bicyclus (II), Enalapril (III), Thiazolidin (IV) und Azeprin (V)



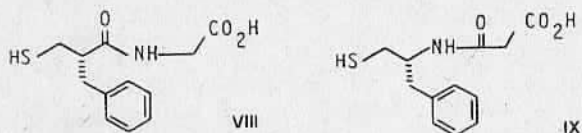
zeigten Konformationsuntersuchungen, dass die Carboxyl-Gruppe, die Amid-Funktion, die Seitenkette in α -Position zum Amid in der angegebenen Konfiguration und die SH-Gruppe für die Bindung ans Enzym essentiell sind. Durch Überlagerung dieser Strukturelemente wurde eine allen Inhibitoren gemeinsame Orientierung der essentiellen Strukturelemente bestimmt. Dieses Modell wurde zur Überprüfung neuer, potentieller ACE-Hemmer (VI,VII) verwendet:



Bei beiden Substanzen liessen sich durch MULTIPLE FIT-Rechnungen die essentiellen Strukturelemente mit unserem Modell zur Deckung bringen. Die hohe Wirksamkeit beider Verbindungen am isolierten Enzym ($IC_{50} = 2.9 \cdot 10^{-9}$ [M] bzw. $1.2 \cdot 10^{-8}$ [M]) sind ein Hinweis für die Richtigkeit des Modells.

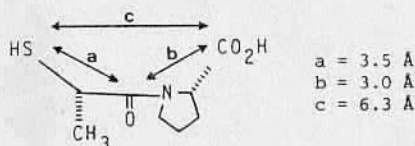
Die Lage der essentiellen -SH bzw. -COOH Gruppen im linken Molekülteil der ACE-Inhibitoren wird durch frei drehbare Torsionswinkel bestimmt. Mit dem Programm SEARCH wurden 10 gemeinsame Orientierungen für diese Gruppen berechnet.

Die Einbeziehung des Verhaltens von Thiorphan (VIII) und Retro-Inverso-Thiorphan (IX)



führte zu einer weiteren Einschränkung der Zahl der möglichen Orientierungen. Thiorphan ist ein Enkephalinase-Hemmer, der auch eine deutliche ACE-Inhibition zeigt². Retro-Inverso-Thiorphan zeigt dagegen nur noch Hemmwirkung gegenüber Enkephalinase, d.h. Retro-Inverso-Thiorphan kann die ACE-hemmende Konformation offensichtlich nicht einnehmen.

Somit ergaben sich noch 6 mögliche Orientierungen, die den -SH Gruppen von Bicyclus und Thiorphan und der Orientierung der -COOH Gruppe von Enalapril gemeinsam waren. Nach Ausschluss der Orientierungen, die den -SH Gruppen von Thiorphan und Retro-Inverso-Thiorphan gemeinsam sind, blieb nur noch eine Orientierung für die essentielle Bindungsstelle im linken Molekülteil übrig. Deren Lage relativ zur Amidfunktion lässt sich am Beispiel des Captoprils beschreiben, dass ganz generell für ACE-Inhibition gilt:



Dieses neue Modell, das die räumliche Lage der essentiellen Bindungsstellen von ACE-Inhibitoren beschreibt, wird nun als Auswahlkriterium zur Generierung neuer Substanzen verwendet.

Literatur

- [1] H.R.Brunner, G.A.Turini, B.Waeber, J.Nussberger, J.Biollaz
Clin.Exper.Hyper. - Theory and Practice, A5, 1355-1366 (1983)
- [2] B.P.Roques et al.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 80, 3178-3182 (1983)



EINSATZ COMPUTERGRAPHISCHER METHODEN BEI DER ENTWICKLUNG VON RENIN-INHIBITOREN

G.Barnickel, H.Bruns, G.Hölzemann, P.Raddaz, C.Schnittenhelm

Abteilung Pharma-Forschung, Merck, Darmstadt
D-6100 Darmstadt

Eine Möglichkeit zur Behandlung der Hypertonie besteht in der Blockierung des Enzyms Renin, das bei der Regulation des Blutdrucks über das Renin-Angiotensin-System eine entscheidende Rolle spielt.

Ausgehend von Substratanaloga, die sich von der Angiotensinsequenz ableiten, gelangte man zu ersten, kurzkettigen synthetischen Inhibitoren. Andere Inhibitoren leiten sich von natürlich vorkommenden Peptiden (z.B. Pepstatin) ab, die innerhalb der Familie der Aspartyl-Proteasen neben Pepsin, Penicillopepsin etc. auch Humanrenin inhibieren¹.

Die röntgenographische Aufklärung des räumlichen Aufbaus einiger dieser Enzyme^{2,3} lieferte atomare Modellvorstellungen der aktiven Stelle, die den gezielten Einsatz des 'Molecular Modelling' und der Computergraphik ermöglichen. Obwohl vom Humanrenin selbst noch keine Kristallstrukturanalyse vorliegt, erlauben dennoch Methoden des 'Molecular Modelling', unter Verwendung bekannter Primärstrukturen ein theoretisches Modell auf atomarer Grundlage aufzustellen⁴, das zum Studium von Renin-Inhibitor-Komplexen dienen kann.

Erste Studien unter Verwendung des natürlichen Substrats (ein Nonapeptid) führten zu folgendem Inhibitor:

natürliches Substrat : Pro-His-Pro-Phe-His-	Leu-Leu	-Val-Tyr
Inhibitor: Pro-His-Pro-Phe-His-	Phe-Phe	-Val-Tyr

Literatur

- [1] M.A.Ondetti, D.W.Cushman
J.Med.Chem. 24, 355 (1981)
- [2] M.N.G.James, A.Sielecki, F.Salituro, D.H.Rich, Th.Hofmann
Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 79, 6137 (1982)
- [3] R.Bott, E.Subramanian, D.R.Davies
Biochemistry, 21, 6956 (1982)
- [4] B.L.Sibanda, T.Blundell, P.M.Hobart, M.Fogliano, J.S.Bindra,
B.W.Dominy, J.M.Chirgwin
FEBS Letters, 174, 102 (1984)



AUSGEWÄHLTE BEISPIELE VON FORSCHUNGSPROJEKTEN AN ZELLKULTUREN

AUS DEM INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE DER ETH UND DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

Zellbiologische Methoden als Alternativen zum Augen- und Haut-Reiztest nach Draize (Dr. Ch. A. Reinhardt, M. Aeschbacher, D.A. Pelli, Prof. G. Zbinden)

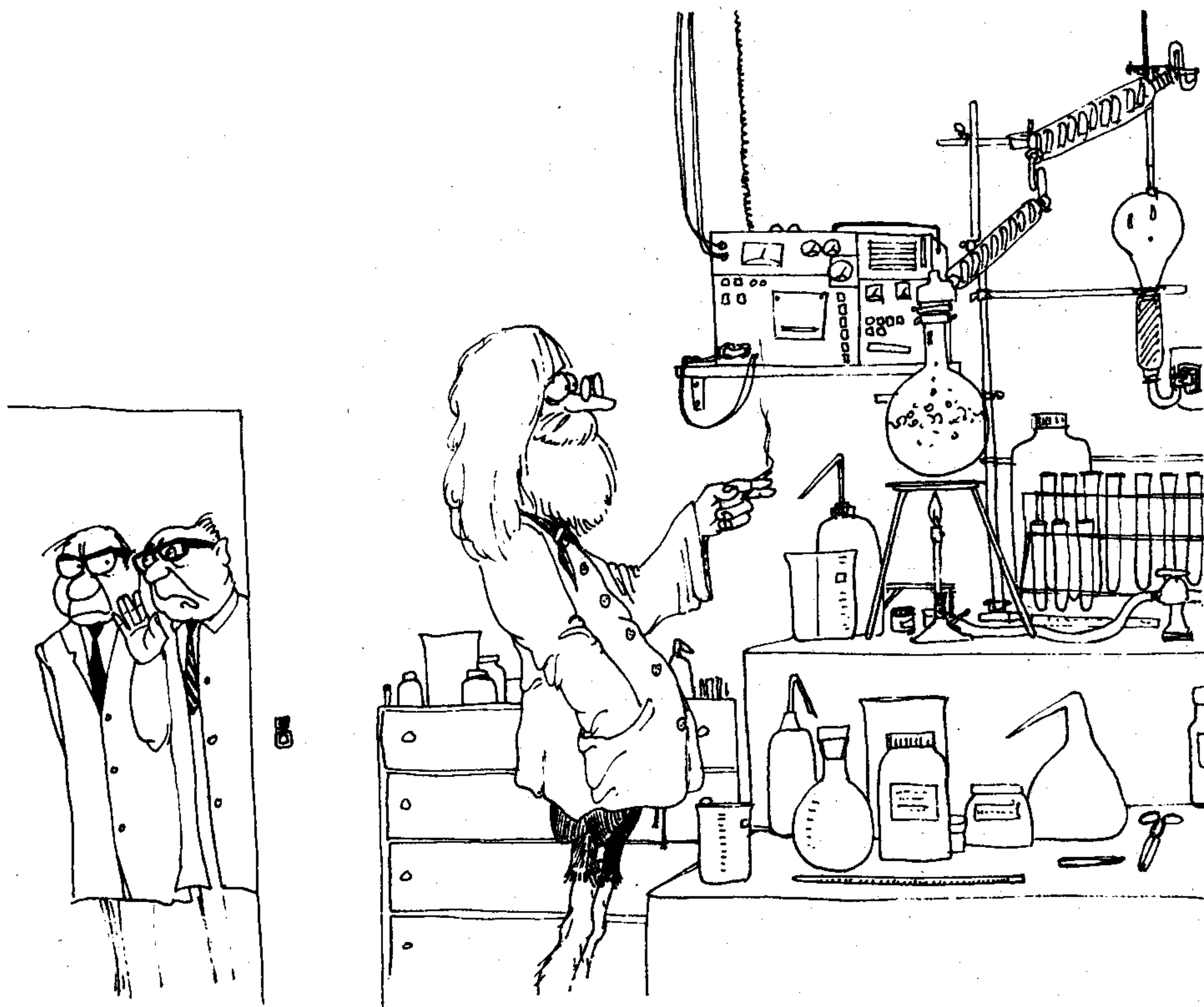
Verschiedene einfache Cytotoxizitätstests (Zellablösung, Wachstum) wurden entwickelt, mit dem Ziel, die Routine-Reiztests nach Draize (am Kaninchen) zu ersetzen. Momentan werden diese Tests mit Blindsubstanzen in einem internationalen Ringversuch (in Zusammenarbeit mit FRAME, Nottingham) evaluiert. Zusätzlich wurde nun ein Membran-Permeabilitätstest ausgearbeitet, bei dem mittels Durchflusszytometrie grössere Zellpopulationen in Suspension (ca. 10^4 Zellen pro min) gemessen werden können. Im 2-Parameter Modus wird ein Fluorochrom-Gegenfärbesystem (Fluoresceindiazetat und Ethidiumbromid) an frisch isolierten Ratten-Thymocyten eingesetzt, mit dem membran-geschädigte Zellen rasch und quantitativ von intakten Zellen unterschieden werden können. Dieser Test wird jetzt mit Substanzproben aus der Industrie geeicht, von welchen gut dokumentierte in vivo Daten existieren. (Unterstützt durch den "Schweizer Tierschutz" und den "Fonds für versuchstierfreie Forschung, Zürich)

Bestimmung von hepatotoxischen Effekten in vitro (Dr. Ch. A. Reinhardt, D.A. Pelli & Prof. G. Zbinden)

Frisch isolierte Rattenhepatocyten wurden mittels Perfusion aus Tieren in tiefer Narkose isoliert und für eine Serie von Leberfunktions-tests eingesetzt. Nach Applikation verschiedener klassischer Hepatotoxine (CCl_4 , Galactosamin, Allylalkohol, Methanol, Ethanol, etc.) werden einerseits Veränderungen der Membranpermeabilität als Ausdruck von Enzyausschüttungen (LDH, GPT, GOT) ins Zellkulturmedium gemessen, andererseits wird ein Durchflusscytometer eingesetzt, um verschiedene Funktionen mittels Fluorochromen (Fluoresceindiazetat, Ethidiumbromid, u.a.) in den Hepatocyten zu verfolgen. Ausserdem wird die Aktivität des Fremdstoff-Metabolismus anhand der Aldrin Epoxidase und anderen charakteristischen Enzymen kontrolliert. Weitere Funktionstests, wie Anhaftvermögen und Morphologie werden eingesetzt oder entwickelt (z.B. Lipidperoxidation, Zelloberflächenrezeptoren). Für dieselben Hepatocyten wurden Tiefgefrier/Auftaumethoden (Flüssigstickstoff) entwickelt, um damit grössere Versuchsserien mit einer identischen Zellpopulation durchführen zu können. Ausserdem werden dabei massgeblich Versuchstiere eingespart. (Unterstützt durch das Bundesamt für Veterinärwesen, den "Schweizer Tierschutz" und den "Fonds für versuchstierfrei Forschung, Zürich")

Erkennung von Fibrose-erzeugenden Arzneimitteln in vitro
(D. Kirchhofer, Dr. Ch. A. Reinhardt, Prof. G. Zbinden)

Fibroblasten aus einer menschlichen Armbiopsie wurden in wenigen Passagen zu einer grösseren Zellpopulation aufgezüchtet und auf Protein- und Kollagensynthese hin untersucht. Mittels ^{14}C -Prolin Markierung, Proteinpräzipitationen und spezifischer enzymatischer Verdauung wurden als erstes die relative Kollagensynthese-Leistung in Abhängigkeit von Zelldichte und Wachstumsphase bestimmt. Als nächstes wurden in der logarithmischen Wachstumsphase verschiedene Arzneimittel (Triamcinolon, Bleomycin, etc.) zugegeben und die Kollagensynthese-Leistungen der Zellen bestimmt. Für Triamcinolon wurde in pharmakologischen Konzentrationsbereichen eine bevorzugte Stimulation der Kollagensynthese in diesen menschlichen Fibroblasten festgestellt. (Unterstützt durch eine private Tierschutz-Spende an Prof. G. Zbinden)



'... UND DIES IST DER CHEF DER ABTEILUNG FÜR ALTERNATIVMETHODEN...'



Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung:

FOERDERUNG VON NEUEN PROJEKTEN
IN DER PHARMAKOLOGIE

Antiepileptika-Entwicklung mit Hilfe von Hirnschnitten in vitro

Vielen, jedoch keineswegs allen Patienten, die an einer Epilepsie leiden, kann heute durch Pharmaka geholfen werden. Die bekannten Antiepileptika haben mehr oder weniger schwerwiegende Nebenwirkungen (u.a. Störungen der Embryonalentwicklung). Es besteht deshalb ein dringender Bedarf für bessere Medikamente. Die Pharma-Industrie prüft die in Frage kommenden Substanzen durch Tests an Mäusen, die durch Verabreichung von Krampfgiften oder Elektroschocks epileptisch gemacht werden. Dafür wird ständig eine grosse Anzahl dieser Nager verbraucht. Aus den Forschungen der letzten Jahre ergibt sich nun die Möglichkeit, ein Testsystem zu entwickeln, das erstens den Verbrauch von Versuchstieren drastisch einschränken und zweitens den Versuch an lebenden Tieren eliminieren würde.

Um ein nützliches Testprogramm für prospektive Antikonvulsiva entwickeln zu können, müssen zunächst die Wirkungsmuster der bekannten Medikamente bestimmt werden. Im Rahmen unserer Untersuchung über deren grundlegende Wirkungsmechanismen wurde diese Aufgabe bereits angepackt und sehr ermutigende Ergebnisse erhalten. Es werden Hirnschnitte in vitro verschiedenartigen experimentellen Bedingungen unterworfen, die alle Krampfpotentiale auslösen, dies aber über unterschiedliche Mechanismen (z. B. Störung der synaptischen Hemmung, Kalzium-Defizienz, Störung der zelleigenen Hemmung und der Ionenpumpen in der Zellmembran). An diesen Modellen sollen Antiepileptika der verschiedenen bekannten pharmakologischen Stoffgruppen getestet werden. Das Ziel ist die Entwicklung einer Testprozedur, welche die verschiedenen antiepileptischen Wirkungen in vitro zu erfassen vermag.

(Helmut L. Haas und Walter Lichtensteiger, Neurochirurgische Klinik, Universitätsspital Zürich und Pharmakologisches Institut der Universität Zürich.)



Uterotonische Aktivität der Neurohypophysen-Hormone (Hypophysen-Hinterlappen) und deren Strukturanaloga: Neue Methoden der in vitro Analyse

Die Prüfung der Aktivität von Hypophysen-Hinterlappenhormonen und deren Derivaten ist international standardisiert. Sie erfolgt durch Untersuchung des Kontraktionsausmasses am frisch isolierten Uterus von Ratten. Es gibt bis heute keine Methode, die ohne Verwendung von Labortieren auskommt. Das neue Projekt sieht Versuche vor, die darauf abzielen, ein Hormontestsystem zu entwickeln, das auf der Untersuchung von Zellkulturzellen beruht. Dabei werden im Schlachthof Uteruszellen bei Schafen und Rindern entnommen. Diese können für eine beschränkte Zeit gezüchtet werden. An diesen Zellen sollen nun verschiedene Parameter quantitativ erfasst werden. Die Veränderungen dieser Parameter unter Oxytocineinfluss können in Zukunft eine Möglichkeit zur standardisierten Messung der Aktivität von Hormonen und deren Abkömmlingen darstellen. Dadurch könnte der Verbrauch an Labortieren bei der Prüfung von Hormonpräparaten erheblich eingeschränkt werden.

(Dissertation von Frau Hildegard Kohlhauf, Institut für Tierproduktion, Gruppe Tierzucht, der ETH Zürich.)

FOERDERUNGSPREISE

Die vom Kantonalen Zürcher Tierschutzverein (KZTV) gestifteten Förderungspreise zur Auszeichnung von drei hervorragenden Arbeiten wurden noch nicht vergeben. Die Preise von Fr. 5'000.--, Fr. 3'000.-- und Fr. 2'000.-- sind nicht an eine naturwissenschaftliche Arbeit gebunden, sondern können von Studierenden aller Fakultäten erworben werden, die einen bemerkenswerten Beitrag zum Problemkreis Tierversuch geleistet haben.

Hingegen konnte der Projektbeitrag für doktorale und/oder postdoktorale Forschung im Umfang eines Jahressalärs vergeben werden. Der Preis ging an PD Dr. Uwe Otten vom Biozentrum der Universität Basel, Abteilung Pharmakologie, für sein Projekt "Ein Zellkultursystem für peptiderge sensorische Neurone - ein Modell zum Studium der biochemischen Mechanismen der Schmerzentscheidung".

Kontaktadresse für Einreichung von Arbeiten zur Auszeichnung und für weitere Auskünfte:

Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung FFVFF, Biberlinstr. 5, 8032 Zürich, Telefon 01 55 70 70.



ANFRAGE AN DIE ZUERCHER REGIERUNG

betreffend die Unterstützung versuchstierfreier Forschung von Kantonsrat Leo Lorenzo Fosco (CVP, Zürich)

Private Gelder v.a. von verschiedenen Tierschutzorganisationen haben bis heute schon wichtige Forschungsprojekte, die Tierversuche überflüssig machen sollen, ermöglicht.

Den privaten Unterstützungsgeldern, die unterdessen die Millionengrenze erreicht haben, steht seitens des Kantons einzig ein einmaliger Betrag von Fr. 30'000.-- für eine apparative Einrichtung gegenüber.

Der Kampf um die Finanzierung bedroht unterdessen wichtige Forschungsvorhaben und absorbiert einen grossen Teil der Energie der daran beteiligten Forscher.

Der Regierungsrat hat in seinen Verlautbarungen in dieser Sache immer wieder betont, wie wichtig intensive Forschung zur Entwicklung sogenannter Alternativmethoden sei. Ueberdies entspricht es dem Geist des geltenden Tierschutzgesetzes, dass alle Möglichkeiten zur Verringerung der Tierversuche konsequent ausgeschöpft werden.

Angesichts dieser Sachlage möchte ich dem Regierungsrat folgende Fragen stellen:

- Teilt der Regierungsrat die Meinung, dass die öffentliche Hand diesbezügliche Forschung nachhaltig unterstützen sollte ?
- Ist der Regierungsrat bereit, für intensive wissenschaftliche Forschung im angesprochenen Bereich zusätzliche kantonale Mittel zur Verfügung zu stellen ?
- Sieht der Regierungsrat noch andere Möglichkeiten zur schnellen und wirksamen Förderung diesbezüglicher Forschung ?

Zürich, den 3. Juni 1985
Leo Lorenzo Fosco



PUBLIKATIONEN

Soeben ist erschienen im Verlag Pergamon Press, Oxford: "Irritation Testing of Skin and Mucous Membranes".

"Proceedings of a workshop held at the Kartause Ittingen, (Frauenfeld) Switzerland, April 1984."

Im Rahmen der Zeitschrift "Food & Chemical Toxicology" Vol. 23/2/1985 aber auch als Separatdruck.

Herausgeber Ch. A. Reinhardt, E. Bosshard und Ch. Schlatter

Das Buch enthält Beiträge über Alternativmethoden für Reiztests auf Haut und Schleimhaut (Augen), sowie kritische Darstellungen der heute gebräuchlichen Standardmethoden. Es ist von Interesse für Wissenschaftler (im speziellen Toxikologen, Dermatologen und Industriechemiker) sowie für Registrierbehörden und Tierschützer.

Der Workshop vom April vorigen Jahres vereinigte gegen 200 Wissenschaftler aus aller Welt. Die Tagung war von der Stiftung Fonds für versuchstierfreie Forschung initiiert und vom Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich durchgeführt worden. Sie wurde zu einem wichtigen Markstein auf dem Weg zu einem ethisch und wissenschaftlich weniger anfechtbaren Prüfsystem.

Preis: \$ 37.--, 180 Seiten, 53 Illustrationen, 550 Literaturangaben.

Das Buch kann direkt bei Pergamon Press Oxford, England oder beim Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich, Schorenstrasse 16, 8603 Scherzenbach/CH bezogen werden.

(Die Herausgeber danken dem Kantonalen Zürcher Tierschutzverein für seine finanzielle Unterstützung.)

Finanzielle Förderung von alternativen Forschungsmethoden

Bisher haben folgende staatlichen Stellen und privaten Organisationen finanzielle Beiträge gestiftet:

Bundesamt für Veterinärwesen, Bern
Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Bern

Fonds für versuchstierfreie Forschung FFVFF,
Biberlinstr. 5, 8032 Zürich
Kantonaler Zürcher Tierschutzverein, Zürichbergstr. 263,
8044 Zürich

Schweizerische Gesellschaft für Tierschutz und Elisabeth
Rentschler-Stiftung, Alfred Escherstr. 76, 8002 Zürich
Schweizer Tierschutz STS, Birsfelderstr. 45, 4052 Basel
Vereinigung "Ärzte gegen Tierversuche",
Biberlinstr. 5, 8032 Zürich

Die Interpharma Basel leistete an den Workshop "Irritation Testing of Skin and Mucous Membranes" eine Defizitgarantie.