

## **Festlegung von Kriterien zur Beurteilung der Belastung genetisch veränderter Versuchstiere**

### **Allgemeiner Teil Version 2.0 / 28.10.2014**

Mit dem Inkrafttreten des neuen Tierschutzgesetzes am 12. Juli 2013 unterliegt die Zucht genetisch veränderter Tierlinien der Genehmigungspflicht, wenn die Individuen dieser Linien auf Grund ihrer genetischen Veränderungen unter Umständen Schmerzen, Leiden oder Schäden erfahren können.<sup>1</sup>

Da insbesondere bereits existierende genetisch veränderte Linien häufig nicht nur an einer sondern gleichzeitig an mehreren Einrichtungen gezüchtet werden, ist es notwendig, einheitliche Kriterien für die Beurteilung der Belastungen zu erstellen, um zum einen zu einheitlichen Belastungseinschätzungen zu kommen und zum anderen beim Transfer von Tieren von einer Einrichtung zu einer anderen auf bereits erhobene Daten zurückgreifen zu können.

Das vorliegende Papier wurde anlässlich des Workshops „Dokumentation und Veröffentlichung der Belastungseinstufung für genetisch veränderte Versuchstiere“ im Juni 2013 am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) erarbeitet und im Oktober 2014 anlässlich eines weiteren Workshops überarbeitet; es beruht sowohl auf den einschlägigen Empfehlungen der Expertenarbeitsgruppe der Europäischen Kommission vom Januar 2013<sup>2</sup> als auch auf Vorschlägen des „Arbeitskreises der Tierschutzbeauftragten in Oberbayern“.

Das Papier besteht aus einem allgemeinen Teil und vier Formularen zur Beurteilung der Belastung genetisch veränderter Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten. Als Anlage ist die deutsche Übersetzung des Arbeitspapiers zu genetisch veränderten Tieren der zuständigen nationalen Behörden zur Umsetzung der Richtlinie 2010/63/EU vom Januar 2013 mit Erläuterungen und Ergänzungen der Workshopteilnehmer beigefügt.

Unabhängig von dem oben genannten Genehmigungsvorbehalt unterliegen gemäß § 11 Tierschutzgesetz (TierSchG) die Zucht und Haltung von Wirbeltieren oder Kopffüßern, die dazu bestimmt sind, in Tierversuchen verwendet zu werden, der Erlaubnispflicht durch die zuständigen Behörden. Die Tierschutzversuchstierverordnung (TierSchVersV) bestimmt im Abschnitt 1 „Halten von Wirbeltieren und Kopffüßern zur Verwendung in Tierversuchen oder zu anderen wissenschaftlichen Zwecken“ detailliert die Anforderungen an die Einrichtungen sowie zur Pflege und Unterbringung der Tiere.

**Grundsatz:** Um die Belastung einer genetisch veränderten Tierlinie beurteilen zu können, sollen Tiere verwendet werden, die der Nutzer bis zur Durchführung von Eingriffen ohnehin

---

<sup>1</sup> Drittes Gesetz zur Änderung des Tierschutzgesetzes vom 4. Juli 2013 (BGBl. I Nr. 36, ausgegeben zu Bonn am 12. Juli 2013, S. 2182)

<sup>2</sup> European Commission, Environment Directorate-General: National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes - Corrigendum of 24 January 2013 - Working document on genetically altered animals, Brussels, 23-24 January 2013. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pdf/corrigendum.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/corrigendum.pdf)

in der Zucht hat. Für den Zweck der Belastungsbeurteilung dürfen prinzipiell Tiere weder zusätzlich gezüchtet noch getötet werden. Das bedeutet, dass für die Beurteilung prinzipiell nur Tiere verwendet werden dürfen, die ohnehin gezüchtet oder getötet werden. Als Kontrolle für gefundene Veränderungen sollen soweit möglich Tiere des dazu gehörigen Hintergrundstammes verwendet werden.

Für die Beurteilung sind Tiere zu verwenden, die den gewünschten Genotyp haben.

## 1. Allgemeines Vorgehen

- a. Beurteilungs-/Beobachtungszeitraum: von der Geburt bis zum Ausscheiden aus der Zucht bzw. bis zur weiteren experimentellen Verwendung.  
Im Falle von Linien, für die es bereits eine Beurteilung für einen definierten Zeitraum gibt, die aber von einem neuen Nutzer über diesen Zeitraum hinaus gehalten werden, ist der neue Nutzer verpflichtet, weitere Beobachtungen zu ergänzen. Das gilt unabhängig davon, ob zuvor eine Belastung festgestellt wurde oder nicht.
- b. Anzahl zu beurteilender Tiere: pro Linie mindestens 14 Individuen beiderlei Geschlechts aus unterschiedlichen Würfen (mindestens 7 männliche und 7 weibliche Tiere); es sei denn, ein Phänotyp kann nur in einem Geschlecht auftreten, in diesem Fall werden mindestens 7 Tiere des betreffenden Geschlechts beurteilt.
- c. Für bereits existente und ausreichend charakterisierte Linien, die in eine Einrichtung neu eingeführt werden sollen, werden bereits erhobene Daten zur Beurteilung der Linien (z.B. Datenblätter der Züchter) herangezogen.

## 2. Beurteilungskriterien

- a) im Allgemeinen  
siehe hierzu auch Formulare zur „Beurteilung neugeborener Wurf“, zur „Beurteilung Wurf beim Absetzen“ und zur „Beurteilung Einzeltier“
  - erste Beurteilungen erfolgen bei neonatalen Tieren „Beurteilung neugeborener Wurf“ und beim Absetzen („Beurteilung Wurf beim Absetzen“)
  - weitere Beurteilungen erfolgen im Alter von zwei Monaten und dann im Abstand von jeweils drei Monaten („Beurteilung Einzeltier“). Treten bei einer der Untersuchungen oder auch zwischen zwei Untersuchungen Auffälligkeiten auf, die auf einen belastenden Phänotyp hinweisen, werden die nachfolgenden Untersuchungsintervalle entsprechend verkürzt.
- b) Beurteilung der embryonalen Letalität  
siehe hierzu auch das Formular zur „Beurteilung neugeborener Wurf“
  - § 14 TierSchVersV bestimmt ausdrücklich, dass die Regelungen zur Genehmigung von Tierversuchsvorhaben auch für Versuchsvorhaben gelten, in denen Föten von Säugetieren ab dem letzten Drittel ihrer normalen Entwicklung vor der Geburt verwendet werden oder verwendet werden sollen.
  - Liegt aufgrund einer genetischen Veränderung eine erhöhte embryonale Letalität im letzten Graviditätsdrittel vor, kann das mit Belastungen für die Föten und insbesondere für die Muttertiere verbunden sein. Daher werden

bei der Beurteilung des neugeborenen Wurfs auch Hinweise auf embryonale Letalität erfasst.

c) Beurteilung von neu generierten oder importierten Linien (nach Inkrafttreten des neuen TSchG)

- Alle durch embryonale Manipulationen (Transgenese, homologe Rekombination, Enzym-medierte Mutation, Transduktion, usw.) oder durch Bestrahlung oder die Behandlung mit mutagenen Substanzen neu generierten, genetisch veränderten Linien werden an Hand der unter 2.a. genannten Formulare beurteilt.
- Bei der Erzeugung neuer Linien durch Kreuzung von zwei nicht belasteten Linien muss nur dann eine Beurteilung an Hand der oben genannten Formulare erfolgen, wenn eine Belastung der Kreuzungsnachkommen zu erwarten ist.
- Kreuzungsnachkommen von genetisch veränderten Linien, bei denen Belastungen erwartet werden, werden an Hand der unter 2.a. genannten Formulare beurteilt.
- Alle neu importierten, genetisch veränderten Linien, die noch nicht ausreichend charakterisiert sind, werden an Hand der unter 2.a. genannten Formulare beurteilt.

d) Beurteilung von Linien mit induzierbaren genetischen Veränderungen, „Reportergenen“ oder weiteren genetischen Veränderungen

- Linien, bei denen die genetisch bedingte Veränderung des Phänotyps erst durch die Gabe von Induktoren (z.B. Tamoxifen, Tetrazyklin etc.) ausgelöst wird, gelten bis zu dem Zeitpunkt der Induktion grundsätzlich als nicht belastet und sind genehmigungsfrei.
- Linien, bei denen ein genetisch bedingter Phänotyp durch die Gabe von Substanzen über Futter oder Trinkwasser unterdrückt wird, gelten ebenfalls als unbelastet und damit genehmigungsfrei bis zum Zeitpunkt des Absetzens der Substanzen in einem genehmigten Tierversuch.
- Das Vorhandensein von Reportergenen im Genom und die sich aus diesen Genen entwickelnden Moleküle führen per se nicht zu einem belastenden Phänotypen, so dass die Zucht von Linien, in die lediglich Reportergene eingebracht wurden, genehmigungsfrei ist.
- Immundefiziente Linien müssen unter Bedingungen gehalten werden, die Infektionserkrankungen sicher verhindern. Diese Bedingungen umfassen bauliche (Isolatoren, IVCs, Reinraumschränke, Barrieren), organisatorische (Hygienemonitoring, Desinfektionsprogramme, Möglichkeit zur Rederivierung mittels Embryotransfer, Sanierungspläne) und personelle (Qualifikation des Tierhaltungsmanagements, der Tierpfleger, der Tierexperimente durchführenden Personen) Komponenten. Daher ist die Zucht immundefizienter Linien nicht als Tierversuch anzusehen.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Diese Einschätzung wird aktuell (Stand Juli 2015) trotz übereinstimmender Meinung der Workshopteilnehmer kontrovers diskutiert und bedarf einer weiteren Klärung.

- Wildtyp-Tiere von üblichen In- oder Auszuchtstämmen oder Wildtyp-Tiere ohne standardisierten genetischen Hintergrund sowie rekombinante Inzuchtstämme oder vergleichbare Varianten stellen keine genetisch veränderten Tiere dar. Sie unterliegen nicht der Genehmigungspflicht und müssen nicht an Hand der o.g. Formulare beurteilt werden.
  - Linien, bei denen aufgrund der Art der genetischen Veränderung keine Belastung zu erwarten ist (z.B. Cre-Stämme, Flox-Stämme) unterliegen nicht der Genehmigungspflicht und müssen nicht an Hand der o.g. Formulare beurteilt werden.
  - Linien, die aufgrund einer genetischen Veränderung belastende Tumoren entwickeln, unterliegen kategorisch (also auch in Fällen, in denen die Tumoren erst ab einem bestimmten Lebensalter auftreten) der Genehmigungspflicht.
  - Spontanmutationen, die – wenn sie auftreten – gezielt weitergezüchtet werden sollen und bei denen Belastungen erwartet werden, unterliegen der Genehmigungspflicht.
- e) Beurteilung von Linien, die bereits vor dem Inkrafttreten des neuen TSchG zum Bestand gehören
- Da die bereits vorhandenen Tierlinien teilweise schon seit Jahren in den verschiedenen Einrichtungen gezüchtet und verwendet werden, liegt in der Regel ausreichend Erfahrung über das Verhalten, die Entwicklung und mögliche Belastungen für diese Linien vor. Aus diesem Grund müssen nur die vorhandenen Linien an Hand der o.g. Formulare beurteilt werden, von denen keine ausreichenden Informationen zur Belastung vorgelegt werden können.  
Ungeachtet dessen, sollte zukünftig eine geeignete Dokumentation für nicht belastete Linien in der jeweiligen Einrichtung vorhanden sein, damit die Einstufung „keine Belastung“ überprüfbar ist.

### 3. Abschließende Beurteilung

Eine abschließende Beurteilung der Belastung einer genetisch veränderten Tierlinie erfolgt nach dem Vorliegen aller erfassten Daten durch den/die Projektleiter/-in in Absprache mit dem/der zuständigen Tierschutzbeauftragten der betreffenden Einrichtung. Werden zur Beurteilung der Belastung einer genetisch veränderten Linie neben den aufgeführten allgemeinen Beurteilungskriterien weitere Untersuchungen durchgeführt und spezielle Befunde erhoben, fließen diese in die Abschlussbeurteilung ein.

Die abschließende Beurteilung wird im Formular „Abschließende Beurteilung“ zusammengefasst und dient der Vorlage bei den Behörden.

### 4. Bezeichnung der beantragten genetisch veränderten Tierlinien

Zur Vermeidung von Verletzungen des Patent- oder Urheberrechtes muss bei der Beantragung der Generierung einer neuen, genetisch veränderten Tierlinie lediglich eine einrichtungsinterne Bezeichnung für die beantragte Linie angegeben werden. Der Antragsteller ist verpflichtet, die genaue Bezeichnung der neuen Linie gemäß internationaler Nomenklatur unmittelbar nach der wissenschaftlichen Veröffentlichung der Linie bei der Behörde anzugeben.