

Stellungnahme der GV-SOLAS zur Veröffentlichung der EURL-ECVAM zum Verzicht auf Antikörper tierischen Ursprungs

Im Mai 2020 veröffentlichte der wissenschaftliche Beirat (ESAC) des EU-Referenzlabors für Alternativen zu Tierversuchen (EURL-ECVAM) einen Bericht mit dem Titel „Recommendation on non-animal-derived antibodies“, in dem propagiert wird, dass die wissenschaftliche Gemeinschaft vollständig auf Antikörper, die in Tieren erzeugt werden, verzichten müsse und künftig ausschließlich Antikörper, die mit Ersatzmethoden hergestellt wurden, verwenden solle. Dies sollte sowohl für Grundlagenforschung, gesetzlich vorgeschriebene Forschung, Diagnostik und therapeutische Anwendungen gelten (<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/eurl-ecvam-recommendation-non-animal-derived-antibodies>).

Besorgniserregend erscheint dabei die Aufforderung der EURL ECVAM, dass EU-Mitgliedstaaten die Entwicklung und Herstellung von Antikörpern für diese Zwecke nicht mehr genehmigen sollten und dass wissenschaftliche Fördereinrichtungen die Finanzierung von Projekten ablehnen sollten, in denen Antikörper tierischen Ursprungs verwendet werden sollen.

Die GV-SOLAS empfiehlt nachdrücklich, dass daraufhin gearbeitet werden sollte, vermehrt Antikörper nicht-tierischen Ursprungs zu verwenden, jedoch ist es aus der Sicht der GV-SOLAS aus den folgenden Gründen verfrüht und unrealistisch, die Antikörperproduktion in Tieren zu diesem Zeitpunkt zu verbieten:

- 1. Antikörper nicht-tierischen Ursprungs sind bezüglich der Eigenschaften oft nicht mit Antikörpern tierischen Ursprungs vergleichbar.** Zu den nichttierischen Antikörpern werden **synthetische Antikörper** aus vollkommen tierfreier Erzeugung gezählt aber auch **rekombinante Antikörper**, die im Tier erzeugt wurden und dann in tierfreien Systemen weiter aufbereitet und vermehrt werden. Vor allem synthetische Antikörper zeigen oft mangelnde Qualität d.h. geringe Affinität (= geringe Bindungsstärke), geringe Spezifität (= schlechte selektive Bindung an das Zielmolekül, hohe Kreuzreaktivität, d.h. Bindung an nicht erwünschte Moleküle) und schlechte physikalische Eigenschaften (z.B. Stabilität) (Jain *et al.*, 2017).
- 2. In vielen Fällen, vor allem bei komplexen Zielmolekülen in der diagnostischen und therapeutischen Antikörperentwicklung, gibt es zurzeit keine geeignete Alternative für Antikörper tierischen Ursprungs:**

- Die Mehrzahl aller zugelassenen **therapeutischen Antikörper** zur Behandlung vieler Krankheiten des Menschen, insbesondere Krebs aber auch immunologischer, infektiöser, neurologischer und metabolischer Erkrankungen sind tierischen Ursprungs (z.B. alle von der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) oder FDA (Food and Drug Administration) zugelassenen therapeutischen Antikörper) und können zurzeit nicht durch synthetische Antikörper ersetzt werden (Lu *et al.*, 2020).
 - Die **klinische Diagnostik** stützt sich heute hauptsächlich auf Antikörper tierischen Ursprungs (z.B. Diagnostik bei Krankheiten wie Krebs, Diabetes oder Anämie oder Überprüfung von Körperfunktionen wie dem Knochenstoffwechsel, der Nieren- und Schilddrüsenfunktion oder beim pränatalen Screening). Anbieter von nicht-tierischen Antikörpern insbesondere schwieriger Antigene, wie z.B. Steroide konnten sich hier nicht etablieren, da die Qualität dieser Antikörper nicht ausreichte.
3. Viele **Forschungsinstitutionen** der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung haben nicht ausreichend Zugang zu tierfreien Antikörpern oder sind technisch nicht in der Lage, diese Methoden zu etablieren und ihre eigenen vollständigen Bibliotheken mit Antikörper/-bindersequenzen aufzubauen, auch, weil es sich oft um patentierte Technologien handelt, zu denen der Zugang schwierig oder unmöglich ist. Hier wird noch viel Zeit benötigt, um diese Technologie zu **implementieren** und Mitarbeiter entsprechend auszubilden.
4. **Alle alternativ zu den vorhandenen, bereits geprüften tierischen Antikörpern einzusetzenden synthetischen Antikörper müssen erst grundlegend wissenschaftlich validiert werden**, damit gesichert ist, dass der Einsatz synthetischer Antikörper sowohl in der Grundlagenforschung, in der klinischen Diagnostik als auch in der antikörperbasierten Therapie von vergleichbarer Qualität hinsichtlich Affinität, Spezifität, und Stabilität ist, wie die bisher verwendeten natürlichen Antikörper aus dem Immunsystem von Tieren (Custers EMBO Rep, 2020; Burkowitz und Ofran, 2016).

Fazit: Zum jetzigen Zeitpunkt ist es aus der Sicht der GV-SOLAS verfrüht und unrealistisch, die Antikörperproduktion in Tieren zu verbieten, da es in vielen Fällen noch keine ausreichend validierten Alternativen gibt. Neue Technologien der tierfreien Antikörpererzeugung sollen verstärkt immer dort eingesetzt werden, wo es sinnvoll ist. Antikörper tierischen Ursprungs müssen jedoch weiter für die Anwendungen erzeugt werden können, für die es bisher keine Alternative gibt, denn nur so kann die höchste Qualität der biomedizinischen Forschung und der medizinischen Therapeutika gewährleistet werden. Die Wissenschaft muss die Freiheit haben, die beste Methode der Antikörpererzeugung nach der wissenschaftlichen Notwendigkeit zu wählen und Patienten haben das Recht auf eine Versorgung mit den qualitativ besten Antikörpern.

Der Vorstand der GV-SOLAS

Jain T, Sun T, Durand S, Hall A, Houston NR, Nett JH, Sharkey B, Bobrowicz B, Caffry I, Yu Y: Biophysical properties of the clinical-stage antibody landscape. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 944–949 (2017)

Lu R-M, Hwang Y-C, Liu I-J, Lee C-C, Tsai H-Z, Li H-J, Wu H-C: Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci* 27: 1 (2020)

Custers, R. Steyaert, J.. Discussions on the quality of antibodies are no reason to ban animal immunization. *EMBO Rep* (2020) <https://doi.org/10.15252/embr.202051761>

Burkovitz, A. and Ofran, Y. Understanding differences between synthetic and natural antibodies can help improve antibody engineering. *MAbs*, 8(2): 278–287 2016. doi: 10.1080/19420862.2015.1123365