

## Stellungnahme der DGZ zur Generierung von Antikörpern aus Tieren

Am 15. Mai 2020 wurde eine Stellungnahme des EU-Referenzlabors für Alternativen zu Tierversuchen (EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing), kurz EURL ECVAM abgegeben (<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/eurl-ecvam-recommendation-non-animal-derived-antibodies>). Darin wird behauptet, dass Antikörper, die aus Tieren gewonnen werden, generell eine niedrige Qualität hätten und oft nicht spezifisch seien. Andererseits seien alternative Methoden zur rekombinanten Gewinnung von Antikörpern aus Display-Bibliotheken technisch ausgereift. Somit sei die Verwendung von Tieren für die Antikörperproduktion generell ethisch nicht zu vertreten und sollte durch europäische Vorgaben komplett untersagt werden. Es wird vorgeschlagen, dass Journale im Regelfall Manuskripte zurückweisen sollten, deren Daten auf Antikörpern aus Tieren beruhen. Zudem sollten Fördermittel im Allgemeinen nicht für wissenschaftliche Projekte vergeben werden, die aus Tieren gewonnene Antikörper verwenden.

Die pauschalisierenden Empfehlungen des EURL ECVAM sind in dieser Form wissenschaftlich nicht haltbar und hätten im Falle ihrer Umsetzung in europäisches Recht katastrophale Auswirkungen, die die Wettbewerbsfähigkeit der biomedizinischen Grundlagenforschung in Europa unmittelbar gefährden würden.

Die DGZ unterstützt nachdrücklich das 3R-Prinzip (*reduce, replace, refine*) zur Verringerung von Tierversuchen in der Forschung sowie alle Bemühungen, Alternativen für Tierversuche zu identifizieren, zu entwickeln und weiter zu verbessern. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint uns der Einsatz von aus Tieren gewonnenen Antikörpern allerdings weiterhin nötig.

Zentrale Argumente aus unserer Sicht sind:

1. Die mangelhafte Qualität von Antikörpern, die aus Tieren gewonnen werden, ist nicht durch deren Herstellungsverfahren bedingt, sondern meist durch unzulängliche Validierung und Kontrollen. Die „Reproduktionskrise“ bei Antikörper-basierten Experimenten wird daher nicht durch alternative Strategien zur Antikörpergewinnung behoben. Stringente Validierung und genauere methodische Angaben zu Antikörperstudien werden bereits zunehmend von Journalen und GutachterInnen eingefordert und führen schon heute zu einer deutlichen Verbesserung in der Reproduzierbarkeit von Daten.
2. Der erfolgreiche Einsatz von Display-Systemen auf Grundlage von rekombinanten Antikörperfragmenten hängt wesentlich von der Qualität und Größe der verwendeten Bibliotheken ab. Diese sind derzeit aber noch nicht ausreichend für die akademische Forschung verfügbar und in erster Linie auf große pharmazeutische Unternehmen begrenzt.
3. Die Entwicklung von Antikörpern für die Forschung und für Therapien muss für zahlreiche Anwendungen und Bedürfnisse angepasst werden. Die Optimierung und der letztendliche Erfolg eines Antikörpers hängen daher auch von der Diversität an verfügbaren Ansätzen für dessen Generierung ab. Eine regulative Eingrenzung dieser Ansätze wird daher zwangsläufig zu einer geringeren Erfolgsrate führen.

4. Die notwendige Zahl an Tieren für die Entwicklung von Antikörpern kann durch die Kombination mit Einzelzell-Sequenzierung und rekombinanten Techniken stark reduziert werden. Insbesondere werden bei der Hybridomatechnologie nach der anfänglichen Generierung des Antikörpers keine Tiere mehr für die Amplifikation benötigt.
5. Im Bereich der Therapeutika und der Arzneimittelentwicklung sind Antikörper, die nicht aus Tieren stammen, bislang nicht konkurrenzfähig. Die überwiegende Mehrheit der zugelassenen therapeutischen Antikörper stammt aus Tieren. Dies gilt unter anderem auch für die Entwicklung von therapeutischen Antikörpern gegen COVID-19.

Für detaillierte Kritik an den Aussagen der EURL ECVAM Empfehlung möchten wir auf die zahlreichen Reaktionen europäischer Wissenschaftsvereinigungen und der pharmazeutischen Forschung hinweisen:

1. Confederation of Spanish Scientific Societies (COSCE): Kommentar in Nature Methods <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020658/>
2. Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB): <https://vib.be/news/opinion-do-not-ban-animal-immunization-antibody-production>, mit einem zugehörigen Statement in EMBO reports: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.202051761>
3. European Federation of Immunological Societies (EFIS): [https://www.efis.org/cms/upload/bilder/home/EFIS\\_EFIS-Vaccine-TF\\_EURL-ECVAM-Statement\\_20201022.pdf](https://www.efis.org/cms/upload/bilder/home/EFIS_EFIS-Vaccine-TF_EURL-ECVAM-Statement_20201022.pdf)
4. League of European Research Universities (LERU): <https://www.leru.org/news/leru-voices-concerns-over-recommendations-to-ban-animal-derived-antibodies>
5. Statement der Pharmaindustrie in Nature: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02923-z>
6. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Immunologie: <https://dgfi.org/die-dgfi-kaempft-fuer-die-weitere-nutzung-von-in-tieren-generierten-antikoerpern-in-forschung-und-klinik-und-informiert-seine-mitglieder-ueber-die-wissenschaftsfeindliche-empfehlung-des-eu-referenzlab/>

## **Statement of the DGZ regarding the generation of antibodies from animals**

On May 15, 2020, the EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing, EURL ECVAM, issued a statement (<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/eurl-ecvam-recommendation-non-animal-derived-antibodies>). In this they claim that antibodies obtained from animals are generally of low quality and are often not specific. In addition, they point out that alternative methods for the recombinant production of antibodies from display libraries are technically mature. They conclude that therefore the use of animals for antibody production would generally not be ethically justifiable and should be completely prohibited by European guidelines. It is suggested that journals should reject manuscripts whose data are based on antibodies from animal sources and that funding should generally not be given to scientific projects that use animal-derived antibodies.

The overly generalized recommendations of the EURL ECVAM are not scientifically justified and, if implemented in European law, would have catastrophic effects on the competitiveness of biomedical research in Europe.

The DGZ emphatically supports the 3R principle (reduce, replace, refine) to reduce animal experiments in research, as well as all efforts to identify and develop alternatives to animal experiments. However, we are convinced that the use of animals in the generation of antibodies currently cannot be fully replaced.

Central arguments from our point of view are:

1. The poor quality of antibodies is not related to their production method but mostly due to inadequate validation and controls. The "reproducibility crisis" in antibody-based experiments can therefore not be simply resolved by using alternative strategies for antibody production. Strict validation and more precise methodological information on antibody studies are increasingly being requested by journals and reviewers and are already leading to significant improvement in the reproducibility of data.
2. The successful use of display systems based on recombinant antibody fragments mainly depends on the quality / size of the library used. However, high quality libraries are currently not yet widely available for the research community but are primarily restricted to large pharmaceutical companies.
3. The development of antibodies in research and therapy must cater to numerous applications and needs. The ultimate success of an antibody will therefore also depend on the diversity of approaches available for its generation. A regulatory limitation of these approaches will inevitably lead to a lower success rate.
4. The number of animals necessary for the development of antibodies can be greatly reduced by state of the art single-cell sequencing and recombinant technologies.
5. In the area of therapeutics and drug development, antibodies that do not originate from animals have so far not been competitive, primarily for regulatory reasons. The vast majority of approved therapeutic antibodies therefore come from animals, including recently developed therapeutic antibodies against COVID-19.

For detailed criticism of the statements of the EURL ECVAM recommendation, we would like to refer to the numerous reactions from European scientific associations and pharmaceutical research:

1. Confederation of Spanish Scientific Societies (COSCE): Commentary in Nature Methods <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020658/>
2. Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB): <https://vib.be/news/opinion-do-not-ban-animal-immunization-antibody-production>, with a corresponding statement in EMBO reports: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.202051761>
3. European Federation of Immunological Societies (EFIS): [https://www.efis.org/cms/upload/bilder/home/EFIS\\_EFIS-Vaccine-TF\\_EURL-ECVAM-Statement\\_20201022.pdf](https://www.efis.org/cms/upload/bilder/home/EFIS_EFIS-Vaccine-TF_EURL-ECVAM-Statement_20201022.pdf)
4. League of European Research Universities (LERU): <https://www.leru.org/news/leru-voices-concerns-over-recommendations-to-ban-animal-derived-antibodies>
5. Statement of the pharmaceutical industry in Nature: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02923-z>
6. Statement of the German society for für Immunology: <https://dgfi.org/die-dgfi-kaempft-fuer-die-weitere-nutzung-von-in-tieren-generierten-antikoerpern-in-forschung-und-klinik-und-informiert-seine-mitglieder-ueber-die-wissenschaftsfeindliche-empfehlung-des-eu-referenzlab/>