

## Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

### 1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen -

Das Projekt zur Erforschung der Rolle von Thrombocyten und Phosphatidylinositol-3 Kinase (PI3K) in entzündlichen Erkrankungen mit Hilfe von Mausmodellen dient in erster Linie dazu, mehr über die Interaktion von Zellen, die an der Immunabwehr beteiligt sind, zu lernen. Dies kann Implikationen auf Therapieansätze haben, die im speziellen die Thrombocyten betreffen.

Auf der anderen und vielleicht wichtigeren Seite werden spezifisch Effekte von PI3K Defizienz und pharmakologische Blockierung dieses wichtigen Signalweges, der in der Tumorentstehung eine wichtige Rolle spielt, untersucht. Es soll geklärt werden, ob diese Antitumorbehandlung negative Auswirkungen auf die thrombocyten-spezifische Immunantwort im Patienten haben könnte.

### 2. Art und Anzahl der Tiere

1083 C57BL/6 Mäuse

nach Abänderung:

weitere 288 C57BL/6 Mäuse

### 3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) -

Im Rahme des Projektes werden vermehrt in vitro Ansätze verwendet, die dann auch ergänzend zu den in vivo Experimenten eingesetzt werden können.

Die benötigte Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird.

Desweiteren wird eine Verminderung der Anzahl durch eine Standardisierung gewährleistet.

Analgetische Behandlung der Tiere erfolgt, um die Belastung der Tiere herabzusetzen.

Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem "enriched environment".

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.Mai 2018 vorgesehen.

## Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

### *1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen*

Patientinnen mit Leber-oder Gallengangserkrankungen produzieren sehr häufig Galle die ungewöhnlich hohe Konzentrationen an toxischen Komponenten aufweist. Diese sogenannte "toxische Galle" greift die Leber und Gallengänge an, was die zugrundeliegende Krankheit noch verschlimmert. Bis dato gibt es noch keine zufriedenstellende Behandlung für diese Art an Erkrankung. Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis entwickeln beispielsweise progressive Lebererkrankungen und sterben in Folge nicht vorhandener Therapien. Aus diesem Grund ist die Entwicklung von Medikamenten zur Verringerung der Galletoxizität von großer Wichtigkeit. Wir nehmen an, dass zwei spezifische Gallensäure Transporter den Transport der toxischen Komponenten vom Hepatozyten in die Galle favorisieren und somit zur Pathogenese der Krankheit beitragen. Aus diesem Grund planen wir transgene Mäuse, die diese beiden Gallensäuretransporter nicht exprimieren, zu studieren. Außerdem wollen wir wild typ Mäuse mit Inhibitoren dieser beiden Transporter behandeln. Wenn unsere Hypothese stimmt, sollten diese Tiere eine veringerte Toxizität ihrer Galle aufweisen und vor Leber-und Gallengangsschädigungen geschützt sein. Ist das der Fall, wäre die Inhibierung der beiden Gallensäure Transporter eine neue Strategie, um Patientinnen mit Leber-und Gallengangserkrankungen wie primär sklerosierender Cholangitis effektiv zu behandeln.

### *2. Art und Anzahl der Tiere*

Transgene Tiere: 153 (Mäuse), Nicht transgene Tiere: 153 (Mäuse)

### *3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)*

- Vermeidung: Zur Verringerung beziehungsweise Vermeidung der Tierexperimente werden *in vitro* Experimente durchgeführt. In diesen Zellkulturversuchen untersuchen wir den Transport von toxischen Komponenten aus dem Hepatozyten in die Galle. Aufgrund dessen ist die Verabreichung dieser Komponenten an Tiere nicht notwendig.

- Verminderung: Um die minimal notwendige Anzahl an Tieren zu gewährleisten werden die Experimente sequentiell durchgeführt. Falls die erste Pilotstudie unsere Hypothese nicht belegt, werden keine weiteren Versuche durchgeführt. Um Streuung innerhalb der Versuchsgruppen (und somit auch die Tieranzahl) so gering wie möglich zu halten, wird unter standardisierten Bedingungen gearbeitet und werden Charakteristika wie Geschlecht, Körpergewicht und Alter der Mäuse für die Gruppenbildung berücksichtigt. Weiters wurde eine Fallzahlberechnung unter Verwendung von G power 3.1.6 for Mac Software durchgeführt.

- Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken wurden in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt um bestmögliches Wohlergehen der Versuchstiere zu gewährleisten.