

## 'Omics'-Methoden in der regulatorischen Toxikologie: Experten diskutierten mögliche Anwendungen

BfR-Mitteilung Nr. 037/2014 vom 21. Oktober 2014

Die Fortschritte in der Weiterentwicklung molekularer Methoden einschließlich der 'omics'-Techniken stellt die regulatorische Toxikologie vor eine große Herausforderung, eröffnet ihr aber neue Perspektiven und bietet neue Lösungsansätze. Die zentrale Frage besteht darin, ob und wie diese Methoden für regulatorische Zwecke nutzbar gemacht werden und dazu beitragen können, wichtige offene Fragen in der Toxikologie zu beantworten. Einerseits können der Informationsgehalt toxikologischer Studien gesteigert und die Anzahl von Tierversuchen vermindert werden. Andererseits bedürfen die Relevanz und Verwertbarkeit solcher Daten, die mittels dieser neuen Methoden erhoben worden sind, einer kritischen fachlichen Prüfung.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat am 9. und 10. Oktober 2014 in Berlin einen internationalen Expertenworkshop zu Fragen der Anwendung von 'omics'-Methoden ausgerichtet. Mehr als 30 Experten aus insgesamt 10 Ländern diskutierten insbesondere die Anforderungen an die Datenqualität und Validierung der Versuchsbedingungen sowie die biologische Relevanz beobachteter Effekte und schließlich die Bereiche der regulatorischen Toxikologie, in denen 'omics'-Methoden eingesetzt werden könnten.

Der Terminus 'omics' beschreibt Methoden zur Analyse komplexer biologischer Proben auf der Ebene des gesamten Genoms, von Transkripten, Proteinen oder Metaboliten. Sie umfassen eine Reihe von Techniken, die es auch in Gemischen biologischer Proben ermöglichen, molekulare Strukturen zu charakterisieren und zu quantifizieren. Solche Methoden werden in der Toxikologie bereits seit mehr als einem Jahrzehnt zur mechanistischen Aufklärung toxischer Effekte und zum Inter-Spezies-Vergleich (in vitro oder in vivo) eingesetzt.

Die Fortschritte in der Weiterentwicklung molekularer Methoden einschließlich der 'omics'-Techniken stellt die Behörden in den regulatorischen Verfahren einerseits vor eine große Herausforderung und eröffnet ihnen andererseits neue Chancen in ihren Bemühungen, diese Methoden zur Identifizierung von sogenannten "Adverse Outcome Pathways" (AOPs) oder von Wirkmechanismen einzusetzen. Ein besonders großes Potential für 'omics'-Methoden wird bei der Gruppierung toxischer Substanzen, in der Erkennung besonders empfindlicher Menschengruppen und für die Priorisierung von Substanzen für deren weitere Prüfung im Rahmen einer integrierten Teststrategie gesehen.

Vor einer generalisierten Verwendung von 'omics'-Daten in der regulatorischen Toxikologie sind eine Reihe von Punkten zu klären. Zu diesem Zweck sind die folgenden Themen auf dem Workshop diskutiert worden:

- Anforderungen an die Validierung, die Datenqualität und Auswertung;
- Biologische Relevanz von Befunden, die mit 'omics'-Methoden erhoben worden sind;
- Identifizierung von Bereichen der regulatorischen Toxikologie, in denen diese Methoden Anwendung finden können.

Aus Sicht des BfR hat die wissenschaftliche Veranstaltung die folgenden Hauptergebnisse erbracht:

### **Charakterisierung schädigender Effekte**

- Eine gesundheitliche Schädigung kann letztendlich nur auf der Ebene des Gesamtorganismus tatsächlich festgestellt werden, wobei eine Beeinträchtigung von Körperfunktionen vorliegen muss.
- Eine Fall-zu-Fall-Beurteilung ist notwendig, wobei die Effektstärke in Betracht gezogen werden muss. Ein Bezug zwischen 'omics'-Befunden und solchen aus der Untersuchung "klassischer" toxikologischer Endpunkte sollte hergestellt werden.
- Keine einzelne Methode aus dem Bereich der 'omics'-Techniken ist isoliert in der Lage, einen schädigenden Effekt nachzuweisen.

### **Anwendung von 'omics'-Methoden**

Die am weitesten fortgeschrittenen Anwendungen von 'omics'-Methoden zu regulatorischen Zwecken bestehen in der Analyse von Wirkmechanismen, in der Prioritätensetzung für die weitere toxikologische Prüfung von Substanzen oder ihren Mischungen, in der Gruppierung von Substanzen, der Entwicklung verlässlicher AOPs und der Identifizierung von Biomarkern. Außerdem könnten solche Daten für die Einstufung und Kennzeichnung hilfreich sein.

### **Toxikologische Relevanz von 'omics'-Effekten**

- Als eine Grundvoraussetzung müssen Qualität und Verlässlichkeit der Ergebnisse bestätigt sein. Daher ist eine Validierung der Methoden erforderlich.
- Die Ergebnisse können dann als toxikologisch relevant betrachtet werden, wenn sie mit unterschiedlichen molekularen Methoden erarbeitet worden sind und wenn wichtige biologische Signalwege betroffen sind. Die Ergebnisse müssen konsistent und reproduzierbar sein und einer externen Überprüfung standhalten. Wenn es sich um Untersuchungen in vitro handelt, sollten Effekte in verschiedenen Zelllinien zu beobachten sein.

### **Die Perspektive**

- Bei der Erarbeitung neuer oder zu ergänzender Datenanforderungen sollten 'omics'-Ansätze von Beginn an mit berücksichtigt werden.
- Die Einbeziehung von 'omics'-Methoden kann zu einem flexibleren Herangehen in der toxikologischen Prüfung führen.

Die auf dem Symposium gehaltenen Präsentationen sollen demnächst auf der BfR-Seite im Internet veröffentlicht werden ([www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)). Ein vollständiger Bericht vom Workshop wird erstellt und zur Veröffentlichung bei einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift eingereicht.