



Leistungsvereinbarung

zwischen

der Schweizerischen Eidgenossenschaft, vertreten durch

- das Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schwarzenburgstrasse 165, 3097 Liebefeld, vertreten durch Dr. Thomas Zeltner, Direktor, und Dr. Steffen Wengert, Leiter Abteilung Chemikalien
- das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic), Hallerstrasse 7, 3000 Bern, vertreten durch Jürg H. Schnetzer, Direktor, und Dr. Thomas Maurer, stellvertretender Leiter der Abteilung Preclinical Review
- das Staatssekretariat für Bildung und Forschung (SBF), Hallwylstrasse 4, 3003 Bern, vertreten durch Staatssekretär Dr. Mauro Dell'Ambrogio, Direktor, und Katharina Eggenberger, stellvertretende Leiterin Bereich Nationale Forschung
- das Bundesamt für Landwirtschaft (BLW), Mattenhofstrasse 5, 3003 Bern, vertreten durch Manfred Bötsch, Direktor, und Dr. Eva Reinhard, Vizedirektorin
- das Staatssekretariat für Wirtschaft (SECO), Effingerstrasse 1, 3003 Bern, vertreten durch Serge Gaillard, Leiter Direktion für Arbeit, und Dr. Christoph Rüegg, Leiter Ressort Chemikalien und Arbeit

und

dem Zentrum für angewandte Humantoxikologie (nachfolgend „das Zentrum“), vertreten durch seine tragenden Rechtspersönlichkeiten die Universität Basel (UNIBAS), Petersplatz 1, 4003 Basel, vertreten durch Prof. Dr. Antonio Loprieno, Rektor, und Prof. Dr. Stefan Krähenbühl, Hauptgesuchsteller, und die Universität Genf (UNIGE), 24 rue du Général Dufour, 1211 Genf 4, vertreten durch Prof. Dr. Jean-Dominique Vassalli, Rektor, und Prof. Dr. Denis Hochstrasser, Hauptgesuchsteller

(nachfolgend „die Parteien“)

Gestützt auf Artikel 31a Forschungsgesetz vereinbaren die Parteien was folgt:

Artikel 1 Zweck und Geltungsbereich

¹ Die vorliegende Vereinbarung legt, gestützt auf

- den Bericht des Bundesrates über die unabhängige Toxikologie-Forschung in der Schweiz vom 2. Mai 2007 (Bericht in Erfüllung des Postulats Graf 02.3125 „Unabhängige Toxikologieforschung in der Schweiz“),
- den Bundesbeschluss über die Kredite nach Artikel 16 des Forschungsgesetzes für die Jahre 2008-2011 vom 2. Oktober 2007,
- die vom Staatssekretariat für Bildung und Forschung (SBF) am 27. Februar 2008 publizierte Ausschreibung (Call for applications to establish a Swiss Centre for Applied Toxicology),
- die Offerte von Prof. Denis Hochstrasser (UNIGE) und Prof. Stephan Krähenbühl (UNIBAS), Hauptgesuchsteller, vom 2. Juni 2008,

- die revidierte Offerte von Prof. Denis Hochstrasser (UNIGE) und Prof. Stephan Krähenbühl (UNIBAS), Hauptgesuchsteller, vom 2. September 2008, eingereicht mit folgenden Mitgesuchstellern:
 - Prof. Alex Odermatt (UNIBAS)
 - Prof. Angelo Vedani (UNIBAS)
 - Prof. Christian De Geyter (Universitätsspital Basel)
 - Prof. Luigi Terracciano (UNIBAS)
 - Prof. Andreas Bircher (Universitätsspital Basel)
 - Dr. Manuel Haschke (Universitätsspital Basel)
 - Prof. Jean-Daniel Horisberger (Université de Lausanne - UNIL)
 - Prof. Patrice Mangin (UNIL)
 - Prof. Paul Honegger (UNIL)
 - Dr. Alice Panchaud (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois - CHUV)
 - Prof. Brigitta Danuser (UNIL)
 - Prof. Béatrice Desvergne (UNIL)
 - Prof. Jean-Luc Veuthey (Université de Genève - UNIGE)
 - Prof. Pierre Dayer (UNIGE)
 - Prof. Jean-Hilaire Saurat (UNIGE)
 - Prof. Stylianos Antonarakis (UNIGE)
 - Prof. Laura Rubbia-Brandt (UNIGE)
 - Prof. Karl-Heinz Krause (UNIGE)
 - Prof. Karl Fent (Fachhochschule Nordwestschweiz - FHNW)
 - Prof. Gilles Triscone (Ecole d'ingénieurs de Genève - HES-SO)
 - Dr. Patrick Edder (Service de la consommation et des affaires vétérinaires Genève)
 - Prof. Werner Pichler (Inselspital, Universität Bern)

- die Ergebnisse der Sitzung des Evaluationsausschusses vom 1. Juli 2008,
- die Ergebnisse der schriftlichen Konsultation des Evaluationsausschusses vom 4. bis 17. September 2008,
- die Verfügung des Eidgenössischen Departements des Innern vom 27. Oktober 2008,

die Leistungen und Ziele fest, welche das Zentrum mit den vom Bund nach den Bestimmungen des Forschungsgesetzes zur Verfügung gestellten Mitteln in der Beitragsperiode 2008-2011 zu erbringen hat. Sie hält das gesamte Aufgabenspektrum sowie alle geplanten Aktivitäten fest, für deren Durchführung das Zentrum neben dem Bundesbeitrag auch auf *in kind* Beiträge der Universitäten Basel und Genf angewiesen ist.

² Die Leistungen und Ziele werden im Zusatzprotokoll zu dieser Vereinbarung präzisiert. Das Zusatzprotokoll wird jährlich erneuert und ist integraler Bestandteil der vorliegenden Vereinbarung.

³ Die Konkretisierung der Massnahmen zur Erreichung der Ziele auf Jahresebene erfolgt im Rahmen von Halbjahresgesprächen zwischen der Präsidentin / dem Präsidenten des strategischen Leitungsorgans und der Direktorin / des Direktors des Zentrums und der Taskforce Bund „Humantoxikologie“¹ sowie durch die jährliche Berichterstattung gemäss Artikel 6.

Artikel 2 Finanzielle Rahmenbedingungen

¹ Die vorliegende Vereinbarung geht von einem Kreditrahmen von insgesamt 8 Millionen CHF aus.

¹ Bestehend aus je einer Vertretung des Staatssekretariats für Bildung und Forschung SBF, des Bundesamts für Gesundheit BAG, des Schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic, des Bundesamtes für Landwirtschaft BLW und des Staatssekretariats für Wirtschaft SECO.

² Der Kreditrahmen stützt sich auf den Bundesbeschluss über die Kredite nach Artikel 16 des Forschungsgesetzes für die Jahre 2008-2011 vom 2. Oktober 2007. Die jährlichen Budgetentscheide der Eidgenössischen Räte bleiben vorbehalten.

³ Folgende jährliche Verteilung ist vorgesehen (in Millionen CHF):

	2008	2009	2010	2011	2008-2011
Bundesbeiträge nach Art. 16 FG	-	2.5	2.5	3.0	8.0

⁴ In den oben aufgeführten Beträgen nicht enthalten sind:

- *in kind* Beiträge der Universitäten Basel und Genf,
- akquirierte Drittmittel der Forschungsgruppen.

⁵ Der Bundesbeitrag darf die Hälfte des gesamten Betriebsaufwandes des Zentrums nicht übersteigen.² Das Zentrum ist verpflichtet in den Jahren 2009-2011 gesamthaft mindestens 8 Millionen CHF beizutragen in Form von *in kind* und/oder in cash Beiträgen der Universitäten Basel und Genf.

⁶ Der Bundesbeitrag darf nicht zur Finanzierung etablierter Forschungsprojekte verwendet werden.

⁷ Die Auszahlung der jährlichen Beiträge erfolgt jeweils in zwei Semestertranchen in den Monaten Januar/Februar beziehungsweise Juli des jeweiligen Jahres. Dabei erfolgt die Auszahlung der jeweils zweiten Halbjahresranche ab 2010 unter Vorbehalt der Bestimmungen nach Artikel 6.

Artikel 3 Leistungen

Das Zentrum erbringt die folgenden im Zusatzprotokoll präzisierten Leistungen:

- a. Leistungen im Bereich der regulatorischen Toxikologie:
 - Erarbeitung unabhängiger wissenschaftlicher Grundlagen für Risk-Assessment- und Risk-Management-Entscheide der Behörden ausserhalb des routinemässigen Rahmens;
 - Dokumentation und Diffusion neuer Erkenntnisse und Stossrichtungen in der angewandten Humantoxikologie und Überprüfung der eventuellen Notwendigkeit, sie in gesetzliche Regelungen einzubeziehen;
- b. Angewandte Forschung in Teilbereichen der Humantoxikologie mit Fokus auf toxikologisch relevante Fragestellungen des Gesundheitsschutzes;
- c. Vorbereitung und Durchführung von post-Bachelor und post-Master Ausbildungsgängen;
- d. Akquisition und Durchführung von finanzierten toxikologischen Dienstleistungen für Dritte.

Artikel 4 Organisation und Management

Das Zentrum baut unter Berücksichtigung der Regelungen der Universitäten Basel und Genf adäquate Organisations- und Managementstrukturen auf, um die Leistungen gemäss Artikel 3 effektiv und effizient erbringen zu können.

Artikel 5 Anpassung der Leistungen und Ziele

Werden die in Artikel 2 aufgeführten Bundesbeiträge im Verlauf der Beitragsperiode gekürzt, und stellen diese Kürzungen die Erreichung der im Zusatzprotokoll vereinbarten Leistungen und Ziele in Frage, verständigen sich die Parteien auf eine Anpassung.

² Siehe Ziffer 42 der Richtlinien des Schweizerischen Bundesrates für Beiträge nach Artikel 16 Absatz 3 Buchstaben b und c des Forschungsgesetzes vom 16. März 1987.

Artikel 6 Leistungskontrolle und Berichterstattung

¹ Das Zentrum berichtet jährlich über die korrekte und zweckkonforme Verwendung der Mittel und das Ausmass der Zielerreichung.

² Der Jahresbericht des Zentrums besteht aus folgenden Elementen:

- Angaben über die Erreichung der Ziele auf Jahresebene und die hierzu erfolgten Massnahmen im Vorjahr,
- Angaben zu den geplanten Massnahmen zur Erreichung der Ziele im Folgejahr,
- Verteilungsplan, der über die erfolgte und geplante Verwendung der Bundesmittel in Bezug auf die Leistungen und Ziele gemäss Artikel 3 und 4 Auskunft gibt,
- Jahresrechnung (revidiert durch den Finanzdienst der Universität Genf).

³ Das Zentrum legt dem Bund den Jahresbericht nach Absatz 2 bis Ende Februar des folgenden Kalenderjahrs vor (zu richten an SBF, Bereich Nationale Forschung, Hallwylstrasse 4, 3003 Bern).

⁴ Die Präsidentin / der Präsident des strategischen Leitungsorgans, die Direktorin / der Direktor des Zentrums und die Taskforce Bund „Humantoxikologie“ gemäss Artikel 1 Absatz 3 vereinbaren Halbjahresgespräche jeweils im März und im Oktober, bei denen die Entwicklung der Leistungen, der Aufbau der Organisations- und Managementstrukturen, eventuelle Abweichungen bei der Zielerreichung sowie mögliche Korrekturmassnahmen gemeinsam erörtert werden.

⁵ Beim März-Halbjahresgespräch wird gestützt auf den Jahresbericht nach Absatz 2 gemeinsam eine Beurteilung der Zielerreichung vorgenommen. Als Ergebnis wird eine Konkretisierung der Ziele und Massnahmen für das Folgejahr mit einer Ressourcenzuordnung (Budget; Verteilungsplan) in den entsprechenden Zusatzprotokollen vereinbart. Die Zusatzprotokolle werden durch die Präsidentin / den Präsidenten des strategischen Leitungsorgans, die Direktorin / den Direktor des Zentrums und durch die Mitglieder der Taskforce Bund „Humantoxikologie“ unterzeichnet.

⁶ Beim Oktober-Halbjahresgespräch wird gemeinsam überprüft, ob die im März vorgenommenen Konkretisierungen der Ziele und Massnahmen effektiv umgesetzt werden konnten oder neue Massnahmen ergriffen werden müssen. Als Ergebnis wird ein Beschlussprotokoll verfasst, das zusammen mit dem Jahresbericht als Grundlage für die März-Halbjahresgespräche dient.

⁷ Der Bund, handelnd durch das SBF, nimmt den Jahresbericht nach Absatz 2 zur Kenntnis und genehmigt, gestützt auf das jeweilige Zusatzprotokoll, den Verteilungsplan für das Folgejahr in Bezug auf die Verwendung der Bundesmittel.

Artikel 7 Allgemeine Vertragsbedingungen

¹ Die vorliegende Vereinbarung sowie ihre allfällige Abänderung oder Ergänzung bedürfen der Schriftlichkeit und des gegenseitigen Einvernehmens. Dies gilt namentlich auch für die Änderung von im Zusatzprotokoll zur Vereinbarung enthaltenen Bestimmungen.

² Die vorliegende Vereinbarung tritt unter Vorbehalt ihrer Genehmigung durch die zuständigen Stellen am 1. Januar 2009 in Kraft und dauert bis zum 31. Dezember 2011.

³ Über Streitigkeiten aus dieser Vereinbarung entscheidet das Eidgenössische Departement des Innern.

Für die Schweizerische Eidgenossenschaft

Staatssekretariat für Bildung und Forschung SBF

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Mauro Dell'Ambrogio, Direktor

Bern, den

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Katharina Eggenberger, stv. Leiterin Bereich
Nationale Forschung

Bern, den

Für die Schweizerische Eidgenossenschaft

Bundesamt für Gesundheit BAG

Signiert am 06.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Thomas Zeltner, Direktor

Bern, den

Signiert am 06.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Steffen Wengert,
Leiter Abteilung Chemikalien

Bern, den

Für die Schweizerische Eidgenossenschaft

Schweizerisches Heilmittelinstitut Swissmedic

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Jürg H. Schnetzer, Direktor

Bern, den

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Thomas Maurer, stv. Leiter Abteilung
Preclinical Review"

Bern, den

Für die Schweizerische Eidgenossenschaft

Bundesamt für Landwirtschaft BLW

Signiert am 02.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Manfred Bötsch, Direktor

Bern, den

Signiert am 03.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Eva Reinhard, Vizedirektorin

Bern, den

Für die Schweizerische Eidgenossenschaft

Staatssekretariat für Wirtschaft SECO

Signiert am 05.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Serge Gaillard, Leiter Direktion für Arbeit

Bern, den

Signiert am 10.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Christoph Rüegg,
Leiter Ressort Chemikalien und Arbeit

Zürich, den

Für das Zentrum für angewandte Humantoxikologie

Universität Basel

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Antonio Loprieno
Rektor

Basel, den

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Stephan Krähenbühl
Hauptgesuchsteller

Basel, den

Für das Zentrum für angewandte Humantoxikologie

Universität Genf

Signiert am 03.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Jean-Dominique Vassalli
Rektor

Genf, den

Signiert am 03.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Denis Hochstrasser
Hauptgesuchsteller

Genf, den



Zusatzprotokoll 2009 zur Leistungsvereinbarung

zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und dem Zentrum für angewandte Humantoxikologie (nachfolgend „das Zentrum“)

Im Folgenden werden die durch das Zentrum gemäss Leistungsvereinbarung zu erbringenden Leistungen präzisiert sowie die Ziele und Massnahmen auf Jahresebene festgelegt (Kapitel I). Zudem werden die Organisations- und Managementstrukturen des Zentrums festgehalten resp. die Ziele und Massnahmen für deren Aufbau (Kapitel II). Anhang I enthält den Verteilungsplan 2009 und die Mittelfristplanung 2010-2011, Anhang II enthält die Beschreibungen der Forschungsprojekte gemäss Kapitel I B.

Im Rahmen der Finanzierung durch den Bund erbringt das Zentrum im Sinne des generellen Auftrags, wie er im Bericht des Bundesrats über die unabhängige Toxikologie-Forschung in der Schweiz vom 2. Mai 2007 formuliert ist, folgende Leistungen:

- a. Leistungen im Bereich der regulatorischen Toxikologie:
 - Erarbeitung unabhängiger wissenschaftlicher Grundlagen für Risk-Assessment- und Risk-Management-Entscheide der Behörden ausserhalb des routinemässigen Rahmens;
 - Dokumentation und Diffusion neuer Erkenntnisse und Stossrichtungen in der angewandten Humantoxikologie und Überprüfung der eventuellen Notwendigkeit, sie in gesetzliche Regelungen einzubeziehen;
- b. Angewandte Forschung in Teilbereichen der Humantoxikologie mit Fokus auf toxikologisch relevante Fragestellungen des Gesundheitsschutzes;
- c. Vorbereitung und Durchführung von post-Bachelor und post-Master Ausbildungsgängen;
- d. Akquisition und Durchführung von finanzierten toxikologischen Dienstleistungen für Dritte.

Das Zentrum ist politisch und wirtschaftlich unabhängig und ist dem wissenschaftlichen Denkansatz verpflichtet.

I Leistungen des Zentrums für angewandte Humantoxikologie

A) Leistungen im Bereich der regulatorischen Toxikologie¹

Das Zentrum unterstützt die Bundesbehörden wie folgt:

- Bereitstellung und Pflege der wissenschaftlichen Grundlagen für regulatorische Belange. Besondere Beachtung sollen international anerkannte und rechtlich verankerte toxikologische Endpunkte erhalten.
- Bereitstellung von Organisationsstrukturen und Netzwerken, die sowohl das bestehende toxikologische Know-how zugänglich machen (Dokumentation), als auch neue toxikologische Herausforderungen antizipieren und notwendige Massnahmen proaktiv zur Umsetzung vorschlagen (Früherkennung) lassen.
- Stellungnahmen zu Rechtsetzungsprozessen mit Bezug zu toxikologischen Fragestellungen im öffentlichen Gesundheitsschutz.
- Aktivitäten zur Förderung der öffentlichen und medialen Wahrnehmung toxikologischer Fragestellungen und Zusammenhänge.
- Zusammenarbeit mit dem Oekotoxzentrum (z.B. Koordination von Projekten, Öffentlichkeitsarbeit).

Für das Jahr 2009 sind folgende Ziele und Massnahmen vorgesehen:

Ziele	Massnahmen	Zeitplan
1. Konzept für den Aufbau und das Aufgabenprofil des Bereichs regulatorische Toxikologie	Anstellung des notwendigen Personals (siehe Kapitel II) und Einbindung vorhandener Kompetenzen bei den Bundesbehörden und weiteren Stellen	30. Juni 2009
2. Durchführung eines Symposiums zu einem aktuellen Thema aus den Bereichen angewandter und regulatorischer Humantoxikologie anlässlich der Eröffnungsfeier des Zentrums	Zusammenarbeit mit den Bundesbehörden, Universitäten, Hochschulen und weiteren interessierten Stellen	bis spätestens 31. Oktober 2009
3. Vorschlag für die Struktur und Implementierung einer Datenbank, die das vorhandene toxikologische Know-how in der Schweiz, und wenn möglich	Zusammenarbeit mit den Bundesbehörden und weiteren interessierten Stellen	31.12.2009

¹ Nach allgemeinem Verständnis und gemäss dem Bericht des Bundesrates über die unabhängige Toxikologie-Forschung in der Schweiz vom 2. Mai 2007 umfasst die regulatorische Toxikologie die Erhebung, Aufbereitung und Bewertung von experimentellen und epidemiologischen Daten als Basis für toxikologisch begründete Entscheidungen und regulatorische Massnahmen zum Schutze der Gesundheit vor schädlichen Einwirkungen durch chemische Stoffe. Darüber hinaus unterstützt und fördert die regulatorische Toxikologie die Entwicklung standardisierter Verfahren und neuer Untersuchungsmethoden, um die wissenschaftliche Basis für regulatorische Entscheidungen weiter zu verbessern. Chemische Stoffe werden nach aktuellem Wissensstand und geltender Gesetzgebung auf mögliche Nebenwirkungen auf Menschen untersucht. Im Prozess der globalen Harmonisierung bezüglich der Datenanforderungen und der Beurteilungsmethodik erfolgt die Prüfung heute zunehmend nach international anerkannten Richtlinien (z.B. OECD; ICH). Um die Relevanz von Resultaten aus diesen Prüfungen für die Risikobeurteilung, auch hinsichtlich ihrer kurz-, mittel- und langfristigen Konsequenzen für spezifische Anspruchsgruppen (Konsumenten, Arbeitnehmende, Kinder, alte Menschen) klären zu können, ist es oft notwendig, ergänzende Abklärungen durchzuführen. Dazu gehören insbesondere die Ermittlung und Beurteilung der Exposition der spezifischen Anspruchsgruppen.

auch im Ausland, übersichtlich darstellt		
4. Entwicklung eines Webportals zur Förderung: a) der öffentlichen und medialen Wahrnehmung toxikologischer Fragestellungen b) eines einheitlichen Zugangs für Fachpersonen zu qualitativ hochstehenden wissenschaftlichen Daten auf dem Internet	Zusammenarbeit mit den Bundesbehörden, Universitäten, Hochschulen und weiteren interessierten Stellen	31.12.2009

B) Angewandte Forschung in Teilbereichen der Humantoxikologie mit Fokus auf toxikologisch relevante Fragestellungen des Gesundheitsschutzes²

Am Zentrum werden im Rahmen eines kohärenten Forschungsprogramms eigene Forschungs- und Entwicklungsprojekte durchgeführt. Das Zentrum beteiligt sich wo angebracht an nationalen Programmen mit toxikologischen Fragestellungen. Es sucht dabei entsprechende Partnerschaften. Nach Möglichkeit beteiligt sich das Zentrum auch an internationalen Programmen und Projekten.

Die erarbeiteten Resultate werden in der Regel in den wissenschaftlichen Medien (*peer reviewed* Fachzeitschriften, Bücher, Konferenzbeiträge) publiziert. Bei Bedarf können Beiträge auch in einer eigenen Schriftenreihe oder auf der Homepage des Zentrums abgedruckt werden.

Das Forschungsprogramm des Zentrums für die Jahre 2009-2011 beinhaltet die folgenden vier Schwerpunkte (siehe Projektbeschreibungen im Anhang II):

- Discovery of toxico-biomarker panels using a “system approach”
- Endocrine disruptors and male infertility
- Mechanisms and in vitro prediction of non-allergic idiosyncratic toxicity
- Preclinical and clinical assessment of allergic toxicity of drugs

Bei der Auswahl der Projekte standen vor allem zwei Aspekte im Vordergrund:

1. Die Profilierung des Zentrums in den Bereichen Toxiko-Biomarker und Mechanismen/Detektion idiosynkratische Toxizität.

2. Die Schaffung von Synergien zwischen den einzelnen Forschungsgruppen des Netzverbands.

Biomarker sind essentiell für die Voraussage und Beurteilung von toxikologischen Risikosituationen in vivo. Biomarker können z.B. dazu benutzt werden, das Ausmass von Intoxikationen abzuschätzen oder auch, um toxikologische Mechanismen vorauszusagen. Das Auffinden von entsprechenden Biomarkern ist deshalb für die 3 anderen Projekte sehr wichtig und bedingt eine enge Zusammenarbeit zwischen den Forschungsgruppen.

Im Folgenden werden für jeden der vier Schwerpunkte Ziele und Massnahmen sowie ein Umsetzungszeitplan festgelegt. Die Budgets pro Schwerpunkt befinden sich im Anhang I.

² Nach allgemeinem Verständnis und gemäss dem Bericht des Bundesrates über die unabhängige Toxikologie-Forschung in der Schweiz vom 2. Mai 2007 umfasst die angewandte toxikologische Forschung alle Aktivitäten zur Gewinnung neuer Erkenntnisse, sofern sie auf spezifische, praktische Ziele im Hinblick auf ihre Anwendung im öffentlichen Gesundheitsschutz gerichtet sind. Dazu gehören die Erarbeitung von wissenschaftlichen Daten zur Relevanzbeurteilung, die Entwicklung von neuen und die Überarbeitung von bestehenden Test- und Beurteilungsmethoden gemäss dem Stand von Wissenschaft und Technik, Untersuchungen zur Früherkennung von Gesundheitsrisiken, sowie die Erarbeitung der hierzu nötigen Methodik.

Discovery of toxico-biomarker panels using a “system approach”

Ziele 2009-2011	Massnahmen 2009	Zeitplan 2009
1. To establish by MS-MS panels of biomarkers for detecting a signature of exposure to toxicants.	To hire the postdocs & assistants	April – June – September 2009
2. To set-up an interdisciplinary MS-MS suite of software and MS-MS database to facilitate the development of the field.	To formulate the MS-MS workflow	September 2009
3. To create a new knowledge base, called Toxico-Biomarker KB.	To design the KB framework	December 2009
4. To unravel, from a discovered biomarker panels, some of the pathophysiological mechanisms involved in the toxicity of small molecules (i.e. Dioxin).	To define two precise domain of investigation (i.e. Dioxin & chemotherapy) and related research milestones	June 2009 December 2009
5. To invent and build an MS-MS external quality control program for toxicology laboratories.	To select a small molecule and a peptide as external QC and to prepare the SCAHT website for operational EQC issues	September 2009 December 2009

Endocrine disruptors and male infertility

Ziele 2009-2011	Massnahmen 2009	Zeitplan 2009
1. To establish the relevance for human health of specific methylation changes subsequent to an exposure to endocrine disruptors on spermatogenesis & the potential transgenerational inheritance.	To hire an assistant or postdoc (100%) To establish the laboratory protocol on rodent in a preliminary phase	June 2009 December 2009
2. To link the new data to available information at the Center of Teratovigilance	To investigate the virtual link with the CTV on the web site.	December 2009

Mechanisms and in vitro prediction of non-allergic idiosyncratic toxicity

Ziele 2009-2011	Massnahmen 2009	Zeitplan 2009
1. Investigation of risk factors for idiosyncratic toxicity 1.1. To investigate if dysfunction of skeletal muscle mitochondria is a risk factor for statin-associated muscle toxicity in mice 1.2. To investigate fibroblasts from patients with mitochondrial diseases as a screening tool for drug toxicity 1.3. To investigate that induction of CYP3A renders certain drugs more toxic (e.g. amiodarone) for cultured hepatocytes 1.4. To investigate “cellular stress” as a risk factor for drug cytotoxicity	(none) a. To collect fibroblasts from patients b. To construction cell lines with stable defects in critical mitochondrial enzymes c. To assess mitochondrial metabolism and cellular toxicity with different compounds a. Construction of cells over-expressing CYP3A b. Assessment of toxicity and metabolism of amiodarone and derivatives a. Construction of cellular models for ER stress	(Project for 2010) a. End of 1 st semester 2009 b. End of 2 nd semester 2009 c. End of 2 nd 2009 a. End of 1 st semester 2009 b. End 2 nd semester 2009 a. End of 2 nd semester 2009

	Genehmigung der Kurse und Module durch die Universitäten Basel, Genf, Lausanne resp. durch EUROTOX	Ende 2009 (Start von Ausbildungsgängen im Herbstsemester 2010)
--	--	---

D) Akquisition und Durchführung von finanzierten toxikologischen Dienstleistungen für Dritte

Das Zentrum akquiriert aktiv von Dritten finanzierte Aufträge, wenn sein spezifisches Wissen und Können oder eine unabhängige Meinung erforderlich sind. Leistungen des Zentrums für Dritte (z.B. Prüf-, Kontroll- und Gutachtertätigkeiten, Vorträge, Weiterbildungskurse, Publikationen) werden zu Marktpreisen verrechnet und grundsätzlich nur unter Verrechnung der Vollkosten erbracht. Falls ein Nutzen im Sinne des generellen Auftrags resultiert, kann das Zentrum eine Eigenleistung beitragen. Die Projektaufträge werden in der Regel gemeinsam von Auftraggeber und dem Zentrum formuliert.

Für das Jahr 2009 sind folgende Ziele und Massnahmen vorgesehen:

Ziele	Massnahmen	Zeitplan
Positionierung als unabhängiges wissenschaftliches Kompetenzzentrum für angewandte Toxikologie im Bereich menschliche Gesundheit	Planung und Prozessorganisation zur aktiven Akquisition und Durchführung von Dienstleistungen für Dritte erstellen	31.12.2009
	Errichtung eines interaktiven Webportals (Informationen, Formulare, etc.)	31.12.2009

II Organisations- und Managementstrukturen

Das Zentrum besteht aus einem Netzwerk von Forschungsgruppen und einer Geschäftsstelle. Der Entscheid über den Standort der Geschäftsstelle mit dem Büro der Direktorin / des Direktors und der Abteilung für regulatorische Toxikologie wird gefällt, sobald die Direktorin / der Direktor gewählt ist. Die Geschäftsstelle wird an der Universität Basel oder Genf angesiedelt. Das Zentrum hat keine eigene Rechtspersönlichkeit, führt aber eine eigene Rechnung; die verantwortlichen Rechtspersönlichkeiten sind die Universitäten Basel und Genf. Das Zentrum besteht mindestens aus folgenden Organen:

- Geschäftsleitung mit Geschäftsstelle,
- Strategisches Leitungsorgan,
- Internationaler wissenschaftlicher Beirat.

Geschäftsstelle und Direktorin / Direktor

- Die Geschäftsstelle mit dem Büro der Direktorin / des Direktors und der Abteilung für regulatorische Toxikologie ist die zentrale Ansprechstelle für die Behörden.

- Die Geschäftsstelle nutzt die Infrastruktur und die administrativen Dienste der Gastuniversität, deren Regelungen sie respektiert.
- Die Buchhaltung des Zentrums wird durch die Universität Genf, Centre médical universitaire (CMU), Rue Michel-Servet 1, 1206 Genf, geführt. Die Zahlung des Bundesbeitrags für das Zentrum erfolgt auf ein spezifiziertes Konto der Universität Genf.
- Die Direktorin / der Direktor ist für die Umsetzung der vom strategischen Leitungsorgan festgelegten Strategie und für die operative Führung des Zentrums in den Bereichen angewandte Forschung, Ausbildung, Regulatorik und Dienstleistungen verantwortlich. Sie / er hat namentlich folgende Aufgaben:
 - Leitung der Geschäftsstelle,
 - Leitung und Koordination des Bereichs regulatorische Toxikologie,
 - Koordination der Forschungsschwerpunkte sowie Aufbereitung und Dokumentation von Forschungsergebnissen (wissenschaftliches Reporting),
 - Koordination der Ausbildungsprogramme,
 - Leitung und Koordination der toxikologischen Dienstleistungen.
- Bis zum Stellenantritt der Direktorin / des Direktors führen die zwei Hauptgesuchsteller als Ko-Direktoren die Geschäftsstelle interimistisch.

Strategisches Leitungsorgan

- Die Mitglieder des strategischen Leitungsorgans sind ausgewiesene Fachexpertinnen und Fachexperten im Bereich der Humantoxikologie. Vertreten sind mindestens die Taskforce Bund „Humantoxikologie“, die Schweizerische Gesellschaft für Toxikologie, die Universitäten Basel, Genf und Lausanne sowie die SGCI Chemie Pharma Schweiz. Das strategische Leitungsorgan besteht aus maximal 10 Mitgliedern. Die Direktorin / der Direktor nimmt an den Sitzungen des strategischen Leitungsorgans mit beratender Stimme teil.
- Das strategische Leitungsorgan hat die Gesamtaufsicht über das Zentrum und ist namentlich für die Strategieentwicklung und Prioritätensetzung in den Bereichen regulatorische Toxikologie, Forschung in angewandter Toxikologie, Ausbildung und Dienstleistung verantwortlich. Zudem hat das strategische Leitungsorgan folgende unveräusserliche Aufgaben:
 - Ernennung und Entlassung der Direktorin / des Direktors,
 - Regelung des Zeichnungs- und Vertretungsrechts des Zentrums,
 - Ernennung von weiteren Mitgliedern durch Kooptation,
 - Ernennung einer Präsidentin / eines Präsidenten unter seinen Mitgliedern,
 - Annahme des Jahresabschlusses und des Budgets,
 - Verabschiedung von Reglementen
 - Ernennung der Präsidentin / des Präsidenten und der Mitglieder des internationalen wissenschaftlichen Beirats.

Internationaler wissenschaftlicher Beirat

- Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats sind internationale Expertinnen und Experten (Wissenschaft, Behörden, Industrie) sowie eine Vertretung des Ökotoxizentrums.
- Der wissenschaftliche Beirat ist ein Beratungsorgan des strategischen Leitungsorgans. Er evaluiert regelmässig die Forschungs- und Ausbildungsprogramme, die Forschungsergeb-

nisse sowie deren Nutzen für die regulatorische Toxikologie und gibt Empfehlungen zur wissenschaftlichen Strategieentwicklung und Prioritätensetzung ab.

Für das Jahr 2009 sind folgende Ziele und Massnahmen vorgesehen:

Ziele	Massnahmen	Zuständigkeit	Zeitplan
1. Assistent/-innen für - die Ko-direktoren ad interim - die Koordinatoren der Forschung und Lehre in Basel und in der Romandie (Genf und Lausanne)	(temporäre) Anstellungen durch die Prof. Hochstrasser und Krähenbühl	Ko-Direktoren ad interim	Ab Januar 2009
2. Stellenplan für die Geschäftsstelle mit dem Büro der Direktorin / des Direktors und der Abteilung für regulatorische Toxikologie	Bedarfsanalyse; Stellenprofile; Ausschreibungen	Ko-Direktoren ad interim; Genehmigung durch das provisorische Leitungsorgan	1. Februar 2009 (Ausschreibung; die Wahl erfolgt durch die designierte Direktorin / den designierten Direktor
3. Definition der Funktion der Koordinatoren der Forschung und Lehre in Basel und in der Romandie (Genf und Lausanne)	Erarbeitung der Pflichtenhefte (abgestimmt mit dem Pflichtenheft der Direktion);	Ko-Direktoren ad interim; Genehmigung durch das provisorische Leitungsorgan	31. Januar 2009
4. Wahl der Direktorin / des Direktors	Ausschreibung, Erarbeitung Pflichtenheft und Auswahl	Provisorisches Leitungsorgan	Spätestens per 31. März 2009
5. Regelung des (rechtlichen) Status des Zentrums an den Universitäten Basel und Genf	Gespräche mit den Universitätsleitungen; Unterzeichnung entsprechender Vereinbarungen zwischen dem Zentrum und der Universität Basel resp. Genf.	Ko-Direktoren ad interim	Nach Entscheid über den Standort der Geschäftsstelle mit dem Büro der Direktorin / des Direktors und der Abteilung für regulatorische Toxikologie
6. Auflösung des provisorischen Leitungsorgan und Übergabe an definitives Leitungsorgan	Die vertretenen Organisationen (Taskforce Bund „Humantoxikologie“, die Schweizerische Gesellschaft für Toxikologie, die Universitäten Basel, Genf, Lausanne und die SGCI Chemie Pharma Schweiz) bestätigen oder wechseln ihr Mitglied.	Provisorisches Leitungsorgan	Spätestens per 1. Juni 2009 oder bei Anstellung der Direktorin / des Direktors
7. Auflösung der interimistischen Ko-Direktion von Prof. Hochstrasser und Krähenbühl	Abgabe der interimistischen Geschäftsleitung an gewählte(n) Direktor(in)	Ko-Direktoren ad interim	Spätestens per 1. Juni 2009 oder bei Anstellung der Direktorin / des Direktors
8. Geschäftsreglement	Festlegung Anzahl Organe,	Definitives Lei-	30. September 2009

Zusatzprotokoll 2009 zur Leistungsvereinbarung 2009-2011 zwischen
 der Schweizerischen Eidgenossenschaften und dem Zentrum für angewandte Humantoxikologie

	Entscheidkompetenzen, Vertretung des Zentrums, interne Abläufe, etc.	tungsorgan	
9. Ernennung wissenschaftlicher Beirat	Anfrage an international renommierte Expertinnen und Experten aus Wissenschaft, Industrie und Behörde; eine Vertretung des Ökotoxizentrums beantragen	Definitives Leitungsorgan	31. Dezember 2009

ANHANG I zum Zusatzprotokoll 2009

Verteilungsplan 2009 und Mittelfristplanung 2010-2011

Herkunft der Mittel	2009	2010	2011
Bund (Art. 16 FG)	2'500'000	2'500'000	3'000'000
Uni Basel (in kind)	650'000	1'000'000	1'350'000
Uni Genf (in kind)	1'370'000	1'680'000	1'950'000
Total	4'520'000	5'180'000	6'300'000
Verwendung der Bundesmittel	2009	2010	2011
Geschäftsstelle (Saläre):			
Direktorin/Direktor	150 000	200 000	200 000
Wissenschaftliche Mitarbeitende	175 000	250 000	300 000
Sekretariat	75 000	75 000	75 000
Geschäftsstelle:			
Infrastruktur	50 000	25 000	25 000
Betriebskosten (Website HON)	50 000	50 000	50 000
Sub-Total	500 000	600 000	650 000
Core Project „Discovery of toxico-biomarker panels using a ‚system approach“:			
Löhne	800 000	800 000	1 000 000
Verbrauchsmaterial	100 000	100 000	100 000
Infrastruktur	120 000	120 000	220 000
Sub-Total	1 020 000	1 020 000	1 320 000
Core Project “Mechanisms and in vitro prediction of non-allergic idiosyncratic toxicity”:			
Löhne	350 000	350 000	450 000
Verbrauchsmaterial	50 000	50 000	50 000
Infrastruktur	100 000	100 000	150 000
Sub-Total	500 000	500 000	650 000
Core Project “Endocrine disruptors and male infertility”:			
Löhne	60 000	70 000	70 000
Verbrauchsmaterial	20 000	10 000	10 000
Infrastruktur	-	-	-
Sub-Total	80 000	80 000	80 000
Core Project “Preclinical and clinical assessment of allergic toxicity of drugs”:			
Löhne	80 000	80 000	80 000
Verbrauchsmaterial	20 000	20 000	20 000
Infrastruktur	-	-	-
Sub-Total	100 000	100 000	100 000
Ausbildungsgänge (Lehre):			
Löhne	100'000	100'000	100'000
Betriebskosten	-	-	-
Infrastruktur	-	-	-
Subtotal	100'000	100'000	100'000
Netzwerkkosten:			
Meetings und Reisen	100'000	100'000	100'000
Strategische Reserve	100'000	-	-
Total	2 500 000	2 500 000	3 000 000

Zusatzprotokoll 2009 zur Leistungsvereinbarung 2009-2011 zwischen
der Schweizerischen Eidgenossenschaften und dem Zentrum für angewandte Humantoxikologie

	2009	2010	2011
Verwendung der in kind Beiträge der Universitäten Basel & Genf			
Geschäftsstelle:			
Infrastruktur	80'000	100'000	100'000
Betriebskosten	60'000	60'000	70'000
Subtotal	140'000	160'000	170'000
Core Project «Discovery of toxico-biomarker panels using a ,system approach»:			
Löhne	180'000	260'000	350'000
Verbrauchsmaterial	-	-	-
Infrastruktur	300'000	300'000	300'000
Sub-Total	580'000	660'000	750'000
Core Project "Mechanisms & in vitro predic- tion of non-allergic idiosyncratic toxicity":			
Löhne	200'000	200'000	200'000
Verbrauchsmaterial	60'000	60'000	60'000
Infrastruktur	40'000	40'000	40'000
Sub-Total	300'000	300'000	300'000
Core Project "Endocrine disruptors and male infertility":			
Löhne	60'000	60'000	60'000
Verbrauchsmaterial	-	-	-
Infrastruktur	30'000	30'000	30'000
Sub-Total	90'000	90'000	90'000
Core Project "Preclinical and clinical as- sessment of allergic toxicity of drugs":			
Löhne	100'000	100'000	100'000
Verbrauchsmaterial	30'000	30'000	30'000
Infrastruktur	20'000	20'000	20'000
Sub-Total	150'000	150'000	150'000
Ausbildungsgänge (Lehre):			
Löhne	740'000	890'000	1'210'000
Betriebskosten	100'000	330'000	530'000
Infrastruktur	-	150'000	150'000
Subtotal	840'000	1'370'000	1'890'000
Netzwerkkosten:			
Meetings und Reisen	20'000	50'000	50'000
Total Universitäten Basel und Genf	2'020 000	2'680'000	3'300'000
Total Bund	2'500 000	2'500'000	3'000'000
Gesamttotal	4'520'000	5'180'000	6'300'000

ANHANG II zum Zusatzprotokoll 2009

Beschreibung der vier Forschungsprojekte aus dem Gesuch vom 2. September 2008

Core Project 1: discovery of toxico-biomarker panels using a “system approach”.

Introduction:

Humans are exposed to a number of drugs, food additives and environmental toxicants. Multiple biochemical interactions can occur, some known, many unknown, and, with the genetic predisposition, can contribute to or induce diseases. The human health risk assessment can therefore and should be established at the genomics, the transcriptomics, the proteomics and the metabolomics level. Despite some temporary disappointments in the “omics” sciences, there is clear progress in the toxicogenomics domain as shown a few years ago in the handbook of toxicogenomics. Expression profiling using high-density microarrays or high-throughput SAGE techniques can highlight numerous mechanisms of toxicity. But, evidently, they are not the appropriate “omics” technologies to survey protein or peptide concentration and modifications as well as small molecules and metabolites. Recent advances in separation sciences and particularly in mass spectrometry offer spectacular possibilities to screen as well and even more efficiently, on a large-scale, proteins, peptides and small molecules and to study many of their modifications.

Questions:

- a) Could one develop a sort of “molecular scanner” to unravel several protein or peptide modifications by toxicants and detect drugs and small molecules “at the same time”, in the same sample?
- b) Could one then establish panels of toxico-biomarkers for health risk assessment or clinical practice?
- c) Do the results provide insights into the involved molecular pathways using a system-based approach?

Enabling technologies

The separation sciences have tremendously progressed in the last few years. Nano-liquid chromatography (nLC) provides sensitive and very efficient separation prior to mass spectrometry (MS). This allows to present samples in appropriate levels of concentration and complexity to the instrument, limiting some of the ion suppression effects, enhancing sensitivity and allowing the characterization of large numbers of molecules in a small sample volume. Ultra high-pressure liquid chromatography (UHPLC), which can also be coupled to MS detectors, offers very fast and efficient separation enabling clinical application of MS-MS even in an emergency lab configuration. Off-gel electrophoresis provides a very robust and reproducible separation of bio-molecules by charge. The sensitivity of MS instruments is below the attomole level and can go down to a few hundred parts per billion (ppb)! Almost full protein sequence coverage and modification sites can be obtained by electron capture dissociation (ECD) or electron transfer dissociation (ETD) MS-MS techniques. Highly reproducible quantitative techniques have been developed for MS and MS-MS analysis with or without labeling the molecules of interest (iTRAQ, SILAC, etc...). So-called label-free quantitative methods permit to compare quantitatively and classify hundreds of samples. Multiple reaction monitoring (MRM) is a MS-MS-based highly selective acquisition mechanism that provides the possibility to scan for “needles in the hay stack”. The “democratization” of high measured mass accuracy MS data enables an almost “digital” filter to separate true positive results from false positive. The completion in the coming days of the full human genome annotation at the protein level in UniprotKB/Swiss-Prot provides, for the first time, the full hypothetical backbone of the human proteome.

Objectives:

1. Establish by mass spectrometry-based methods (MS and MS-MS), using a system approach, several panels of biomarkers for detecting a signature of exposure to multiple drugs, doping agents and toxicants.

2. Set-up an interdisciplinary MS-MS suite of software and MS-MS database to facilitate the development of the field.
3. Create a new knowledge base, called Toxicology-Biomarker Knowledge Base (TBKB), incorporate and dedicatedly enrich information on proteins, peptides and small molecules, linked to UniprotKB/Swiss-Prot and the currently used small molecule databases (NIST, Marquet, Weinmann, etc...)
4. Unravel, from one or two discovered biomarker panels, some of the patho-physiological mechanisms involved in the toxicity of small molecules (i.e. Dioxin).
5. Invent and build, with the selection of panels, an MS-MS external quality control program for toxicology laboratories.

Plan:

At the pre-analytical level, we will establish, from the start, banking procedures including specimen collection & standardization, following SwissBioBank recommendation, if available. These procedures should allow top-down (intact & modified proteins), bottom-up (digested unique or multiple peptides) approaches and combined strategies (re-establishing intact & modified proteins). Extraction methods should be selected and refined for the study of small molecules (solid phase extraction (SPE) or other methods). From the beginning also, a special attention will be devoted to future automation and analytical speed.

At the analytical level, multiple separation techniques will be improved & developed including off-gel electrophoresis, multiple LCs, such as nLC &/or UHPLC, particularly for clinical utility. The availability of numerous and excellent MS equipments, at the participating institutions for the SCAHT will allow extraordinary possibilities of MS and MS-MS-based protein, peptide and small molecule identification, characterization and quantification. Our instrument panel include the newest hybrid instruments combining versatility and scanning speed of ion traps with ultra-high measured mass accuracy and resolution of Fourier-transform orbitrap and ion cyclotron resonance analyzers, as well as other instruments currently used in analysis facilities such as the Q-TOFs, MALDI-TOFs and MALDI-TOF-TOF. The available systems provide exact masses, precise fragment measures, isotope deconvolution, and via the use of alternative fragmentation techniques such as collision induced dissociation (CID), ECD and ETD. MS-MS quantification will be obtained using spectral count or the newest label-free methods appearing in the literature. Various tagging procedure will be applied to body fluids and tissues (iTRAQ and MRM), and to cells (same and possibly SILAC). MS-MS scan in multiple modes (positive, negative, unknown screen, MRM) should highlight the searched toxicology-biomarker panels. Full or segmental pipeline automation will be designed and implemented.

At the post-analytical level, we will select, improve and/or further develop software such as SmileMS, Phenyx, FindMod & PeptideQuant. We will establish an inter-laboratory MS-MS database by combining the newest IT solutions with more accurate and reproducible MS-MS data. We will develop a knowledge base linked to UniprotKB/Swiss-Prot and to small molecule databases currently used. At the same time and from the beginning, we will define quality control procedures (QCs) for MS-MS. We will offer an external quality assessment to participating laboratories. We will subcontract to Health On the Net (HON) Foundation the work to set-up the SCAHT web server and to display human toxicology knowledge available on the web.

Milestones:

This project is ambitious and will be divided between the "wet" and "dry" laboratories.

In the first three years, the participating and funded "wet" laboratories will together select and develop the best separation, identification, characterization and quantification techniques for proteins, peptides and small molecules. The effect of two or three specific agents such as alkylating drugs, doping agents and dioxin will be investigated in more details at the protein, peptide and small molecule levels, in body fluids and tissues, respectively. In the following three years, the work will be extended to many more substances and the workflow proposed to other laboratories.

In the first three years, the “dry” laboratories will meet regularly with the “wet” laboratory people to develop the needed common web interfaces, to provide access to software and databases available or in development. The first priority is the foundation of the MS-MS database that should be operational within a year. The web server should also be on-line within a year.

Endpoints:

A toxico-biomarker panel used in Basel, Lausanne & Geneva.

A common and efficient MS-MS database.

An external quality control program.

A recognized and used SCAHT web server.

Core Project 2: Endocrine disruptors and male infertility

Introduction:

A number of studies have demonstrated that embryonic, fetal or postnatal exposures to various agents can induce adult onset phenotypes or diseases. The mechanism for this early-in-development basis of adult-onset disease, however, is largely unknown, but may involve epigenetic alterations in the genome.

Environmental factors such as irradiation, chemicals and toxins have shown a potential for inducing epigenetic defects. Among them the endocrine disruptors have recently been described as potentially very detrimental. These are exogenous substances that alter function(s) of the endocrine system and consequently can lead to endocrine disruption and cause adverse health effects in an intact organism or in its progeny. Example of endocrine disruptors are bisphenol A, phthalates, dioxine or DDT which can be found in substances like cleaning products, paints, glues, cosmetics and pesticides. Endocrine disruptors have been recently shown in mice or rats to be able to induce epigenetic phenotypes in the next generation, such as male infertility, increased frequency of testicular cancer or increased abnormalities of sex determination. The embryonic period seems to be the most sensitive for chemical and environmental effects on the epigenetics marks of the male germ line, involving an altered DNA imprinting. It was indeed reported in rat that maternal exposure to vinclozin at the time of the embryo sex determination had, in the offspring, negative effects on sperm capacity and male fertility. Striking modifications were observed on genome-wide methylation consisting in both hyper- and hypomethylations and the compromised fertility was passed through the adult male germ line for 4 generations with high penetrance. In vitro incubation of preimplantation mouse blastocysts with dioxin was reported to alter the pattern of DNA methylation imprinted genes.

Questions:

What is the relevance for human health of specific methylation changes subsequent to an exposure to endocrine disruptors particularly on spermatogenesis.

Enabling technologies

The effect of endocrine disruptors on male fertility and potential transgenerational phenotypes needs to be examined through the use of mouse or rat models. New genomic methodologies such as pyrosequencing will permit to precisely determine the methylation profile, i.e. putative epigenetic changes on numerous target genomic regions at the same time, following the exposure to the toxics.

Objectives:

1. Establish the relevance for human health of specific methylation changes subsequent to an exposure to endocrine disruptors on spermatogenesis and the potential transgenerational inheritance.
2. Link the new data to available information at the Center of Terato-vigilance

Plan:

For the first three years, the exposure to toxic agents will be performed through transient exposure of pregnant mice females within several windows of time, encompassing the preconception period and the pregnancy. The effect on fertility will be studied on the next generations of males, for at least 3 generations. Embryos will be histologically examined from the blastocyst stage on. Gestational parameters, such as intrauterine positioning and genitalia differentiation will be examined. In males, testicular histological examination will be performed, as well as sperm counts and determination of sperm mobility. Candidate imprinted genes with a role in gametogenesis and/or a known expression in testis or male genitalia will be studied with a focus on for methylation analyses. From the obtained results, during the following three years, many more toxics and genes will be analyzed.

Milestones:

Discovery of relevant methylated genes

Endpoints:

Better understanding of male genetic infertility

Core Project 3: Mechanisms and in vitro prediction of non-allergic idiosyncratic toxicity

Introduction:

Idiosyncratic toxicity of drugs is rare and is not related to their pharmacological action. This type of toxicity can therefore so far not be predicted and is not detected by the usual screening methods during preclinical and clinical drug development. Although being rare, the consequences of this type of toxicity can be very severe, both for the patients affected and for the pharmaceutical industry. Recent examples include benzbromarone, an uricosuric agent associated with hepatic toxicity, troglitazone, an insulin-sensitizer associated with hepatotoxicity, nefazadon, an antidepressant associated with hepatotoxicity, cerivastatin, a serum cholesterol-lowering drug associated with skeletal muscle toxicity and rofecoxib, an analgesic and anti-inflammatory drug associated with cardiovascular toxicity. All of these drugs were associated with severe adverse effects in patients, eventually resulting in a fatal outcome. The pharmaceutical companies producing these drugs had therefore to withdraw them from the market, with serious financial consequences for the companies with reputation-damaging effects for the whole pharmaceutical industry. The ability to predict such adverse effects would therefore represent a large step towards safer medicines.

Clinically, two types of idiosyncratic toxicity can be distinguished: the allergic and the non-allergic (or metabolic) type. Concerning the non-allergic type of idiosyncratic toxicity, certain risk factors are assumed to render affected persons more susceptible to certain drugs. Such risk factors may for instance be polymorphisms of drug-metabolizing enzymes, leading to the formation and accumulation of more toxic metabolites, mitochondrial dysfunctions, leading to apoptosis and/or necrosis in the presence of mitochondrial toxins, and "cellular stress" such as inflammation, also increasing the toxicity of certain drugs.

In order to be able to screen for this type of toxicity, the concept regarding the risk factors has to be validated using suitable systems and methods, and assays have to be produced which contain these risk factors and can be used for screening. Such assays would be most suitable if they were based on cell culture models, since cells can chemically and genetically be manipulated, can be grown in large quantities and can be assessed easily. Since hepatotoxicity, skeletal and cardiac muscle toxicity as well as neurotoxicity appear to be the most important types of idiosyncratic toxicity, we will focus on the corresponding cell types.

Questions:

1. Can the concept of underlying risk factors rendering cells, animals or individuals more susceptible to drug toxicity be confirmed experimentally?
2. Can human cell lines be derived and characterized; and can these cell lines be manipulated for the introduction of such risk factors?

3. Can the methods produced be used for high throughput screening?

Enabling technologies

There are several cytotoxicity assays on the market which we use routinely. These assays are mostly based on the leakiness of the plasma membrane with the possibility to determine enzymes or other substances spilling out of the cells. Assays for apoptosis and necrosis are also established, both in cell cultures and in animals. We can also assess the function of mitochondria in isolated organelles and in cell cultures. New technologies, which we consider to be important for our purposes, are cell imaging systems (with the possibility to assess the accumulation of specific marker substances in cell organelles) and the possibility to determine oxygen consumption and glycolysis simultaneously in cell cultures as a sensitive marker of mitochondrial function. The molecular biology techniques used are all established.

Objectives:

1. To demonstrate that dysfunction of skeletal muscle mitochondria is a risk factor for statin-associated muscle toxicity in mice
2. To demonstrate that statins are more toxic for fibroblasts from patients with mitochondrial diseases than for control fibroblasts
3. To demonstrate that induction of CYP3A renders amiodarone more toxic towards hepatocytes than under basal conditions using the same cell line
4. To demonstrate that "cellular stress" can be a risk factor for drug cytotoxicity
5. To develop and characterize cell lines for different organs suitable for screening for drug toxicity

Plan:

1. In vivo studies in mice with a specific mitochondrial defect

Simvastatin will be administered via an osmotic pump implanted under the skin in a rising dosage, starting from 0.1 mg/kg/day in control mice, until toxic effects on skeletal muscle are achieved in >50% of the mice (not more than 10 mg/kg/day). The experiment will then be repeated in mice with impaired β -oxidation/with a mitochondrial defect (mice with carnitine deficiency due to a mutation in the carnitine carrier OCTN2 and long-chain acyl-CoA dehydrogenase knock-out mice) until >50% of the mice show skeletal muscle toxicity. The corresponding TD50 values will be calculated and be compared between control mice and mice with mitochondrial dysfunction. Toxicity will be assessed by the determination of the activities of aspartate aminotransferase and creatine kinase in plasma and the myoglobin and creatinine concentrations in urine and plasma. Mice will be treated for up to 2 months and measurements will be performed every 2 weeks.

2. In vitro studies using cells with a specific mitochondrial defect

We will use fibroblasts from patients with CPT II deficiency and long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and compare the results with control fibroblasts. We have also prepared C2C12 cells with a stable knock-down of carnitine:acylcarnitine translocase. These cells will be incubated with rising concentrations of specific statins, and viability and specific mitochondrial functions (oxygen uptake) and glycolysis will be assessed. If statins show an increased toxicity on myocytes and fibroblasts with mitochondrial impairment than in control cells, we have another indication for the correctness of our hypothesis. Furthermore, we have shown that it is possible to create in vitro models for investigating risk factors for metabolic (mitochondrial) idiosyncratic toxicity.

3. CYP3A activity and toxicity of amiodarone and other drugs

We have created HepG2 cells with stable overexpression of CYP3A. In addition, we have shown previously that the cytotoxicity of the amiodarone metabolites N-mono- and N-di-desethyl-amiodarone is increased compared to the parent drug. We therefore predict that cytotoxicity of amiodarone is increased in cells with a high CYP3A activity compared to normal HepG2 cells, which have only a small activity. Since we know that amiodarone is a mitochondrial toxin, not only cytotoxicity, but also the

mitochondrial membrane potential, oxygen consumption and glycolysis will be assessed. If our hypothesis is correct, the molecular mechanisms underlying this finding are going to be studied using synthesized N-mono- and N-di-desethyl-amiodarone. Similar studies will then be performed using other tertiary amines, e.g. tricyclic antidepressants.

4. "Cellular stress" as a potential risk factor for drug toxicity

We will focus on the impact of activation of the glucocorticoid receptor, NF- κ B and/or Nrf-2 on cytotoxicity in the presence of model drugs such as amiodarone, valproate, antidepressants or neuroleptics. Furthermore, the role of changes in the cellular redox potential on cytotoxicity associated with the above mentioned drugs will be investigated. A close collaboration of the groups in Basel and Lausanne is a prerequisite for this project.

5. Preparation and validation of cell models for mitochondrial toxicity

Since we have all necessary permissions to obtain and work human embryonic stem cells (hESC) and a number of research groups in our network are experienced in working with hESC, this cell type represents one of our starting points. Regarding the strong network of research groups working in this field, we can formulate ambitious aims. The final aim is certainly to obtain culturable human cells with major characteristics of neurocytes, hepatocytes or myocytes. To reach this aim, both a long-term commitment for this project and a close collaboration of the groups involved (in Basel, Lausanne and Geneva) are necessary. Our access to hESC lines, our experience with transdifferentiation of ovarian stem cells into other cell types, such as osteoblasts, chondrocytes and neurons, and our experience with three-dimensional culture systems provide a sound basis for the establishment of transdifferentiation of hESC into hepatocytes and possibly myocytes and for the elaboration of long-term culture systems of such cells. Such cells will then be manipulated by the risk factors characterized in the above mentioned studies and used as models for toxicity screening. In collaboration with specialized institutions, those systems can be further developed for high-throughput drug toxicity testing systems. In the mean time, existing cell lines will be used for this purpose, such as the HepG2 and C2C12 cells described above. These cell lines will be characterized in detail and manipulated as described above.

Milestones:

To validate clearly that certain risk factors are associated with idiosyncratic toxicity. Establishment of animal and cellular models to screen for certain types of metabolic idiosyncratic toxicity.

Endpoints:

Better tools for screening for metabolic idiosyncratic toxicity, improved drug safety, better understanding of idiosyncratic toxicity.

Core Project 4: Preclinical and clinical assessment of allergic toxicity of drugs

Introduction:

As explained above, two types of idiosyncratic toxicity can be distinguished: allergic and non-allergic (or metabolic) idiosyncratic toxicity. Concerning allergic toxicity, important examples include the so-called hypersensitivity syndromes, which are associated with phenolic antiepileptics, sulfonamides, allopurinol, the protease inhibitor abacavir and other drugs.

So far, it has been impossible to predict the potential of a chemical substance to be associated with immunological adverse reactions in humans. Allergic drug reactions are the result of activation of certain cell types of the innate or adaptive immune system. Drugs can for instance activate monocytes, basophils or T cells in unspecific fashion. Drugs can also bind to the T cell receptor (TCR), leading to activation of T cells. Drugs can bind in the form of a hapten or pro-hapten (parent drug or metabolite attached to a protein) or directly without binding to a protein (p-i-concept). Hapten or drug binding to the TCR can be associated with T cell activation, leading to cytokine secretion, T cell proliferation and cytotoxicity. Similar to the drugs causing idiosyncratic reactions by non-allergic causes, one of our

aims is to develop in vitro screening systems for the assessment of the sensitizing potential of drugs and drug candidates.

Questions:

1. Does the drug candidate stimulate cells of the immune system in an “unspecific” way?
2. Does the drug candidate stimulate the adaptive immune system and, if yes, is it a direct stimulation of the TCR (according to the p-i-concept)?
3. Does the drug candidate stimulate basophil activation?

Enabling technologies

Activation of T cells will be investigated using cytokine determination in the supernatant, upregulation of adhesion molecules and calcium influx. All these techniques are established in the laboratories of different applicants. TCR-transfected hybridoma cell lines will be used to assess activation of T cells via the TCR. Basophil activation will be assessed by CD203c upregulation and CD63 expression.

Objectives:

To build a platform for the in vitro assessment of drug candidates regarding their potential to stimulate cells of the immune system. The platform will be constantly advanced in collaboration with the groups within the toxicology network and the pharmaceutical industry.

Plan:

1. Does the drug candidate stimulate cells of the immune system in an “unspecific” way?

Monocytes and/or T cells will be incubated with candidate drugs and cytokine production will be determined (IL-1b, TNF α , IL-6 for monocytes and IL-2, IFN γ and IL-5 for T cells). This test is performed to assess the question whether pharmacological stimulation is associated with cytokine production.

Monocytes or immature dendritic cells will be incubated with candidate drugs for 24 to 48 hours and the expression of adhesion molecules (CD40, CD86) will be determined. A similar approach is already in use for assessing the sensitizing potential of new chemicals regarding contact allergies.

2. Does the drug candidate stimulate the adaptive immune system and, if yes, is it a direct stimulation of the TCR (according to the p-i-concept)?

For this purpose, the potential of drug candidates to up-regulate CD69 in PBMC will be tested. If up-regulation can be demonstrated, the specific cell population involved will be determined using routine immunological approaches. There may be a broad cross-reactivity of the TCR for various drug classes.

Patients with multiple drug hypersensitivity (a clinically well defined entity) show a broad reactivity due to a lack of tolerance. T cells obtained from such patients will be exposed to drug candidates and CD71 up-regulation will be assessed as a measure of sensitization to drugs. If successful, such cell may represent a sensitive screening tool.

TCR transfected hybridoma cell lines specific for various drug classes will be prepared. Such hybridoma cell lines will then be exposed to the drug candidates and cell activation will be assessed by down-regulation of the TCR and/or IL-2 production. Competition studies with the specific ligands will also be performed.

3. Does the drug candidate stimulate basophil activation?

Basophils obtained from donors with known atopy will be exposed to candidate drugs and basophil activation will be assessed by the determination of CD203c and CD63 expression. The system can also be used to answer the question whether the stimulation is directly or indirectly involving IgE.

Certain aspects of the proposed projects can also be studied and/or verified in suitable animal models. Since material from patients with certain diseases is necessary, a good collaboration with clinically oriented facilities (clinical immunology, clinical pharmacology, dermatology) is necessary.

Milestones:

Establishment of the 3 cellular systems described above and proof of concept (drugs known for their sensitizing potential are recognized by the assays proposed).

Endpoints:

Improved understanding of immune reactions associated with drugs; establishment of cellular systems able to predict the risk for the sensitizing capacity of drug candidates.

Für die Taskforce Bund „Humantoxikologie“

Staatssekretariat für Bildung und Forschung SBF

Signiert am 30.01.2009

Liegt im SBF in signierter Form vor

Katharina Eggenberger, stv. Leiterin Bereich Nationale Forschung

Bern, den

Für die Taskforce Bund „Humantoxikologie“

Bundesamt für Gesundheit BAG

Signiert am 06.02.2009

Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Steffen Wengert, Leiter Abteilung Chemikalien

Bern, den

Für die Taskforce Bund „Humantoxikologie“

Schweizerisches Heilmittelinstitut Swissmedic

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Thomas Maurer, stv. Leiter Abteilung Preclinical Review

Bern, den

Für die Taskforce Bund „Humantoxikologie“

Bundesamt für Landwirtschaft BLW

Signiert am 03.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Eva Reinhard, Vizedirektorin

Bern, den

Für die Taskforce Bund „Humantoxikologie“

Staatssekretariat für Wirtschaft SECO

Signiert am 10.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Dr. Christoph Rüegg, Leiter Ressort Chemikalien und Arbeit

Zürich, den

Für das Zentrum für angewandte Humantoxikologie

Universität Basel

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Antonio Loprieno
Rektor

Basel, den

Signiert am 30.01.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Stephan Krähenbühl
Hauptgesuchsteller

Basel, den

Für das Zentrum für angewandte Humantoxikologie

Universität Genf

Signiert am 03.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Jean-Dominique Vassalli
Rektor

Genf, den

Signiert am 03.02.2009
Liegt im SBF in signierter Form vor

Prof. Dr. Denis Hochstrasser
Hauptgesuchsteller

Genf, den