

ALTERNATIVEN ZU TIERVERSUCHEN

# Leberkügelchen und Nierenröhrchen

Andreas Lorenz-Meyer

**Es gibt technisch mittlerweile die Möglichkeit, neue Medikamente statt an Tieren an 3D-Zellgewebe zu testen. Ein Schweizer Forschungsinstitut arbeitet daran.**

Mäuse, Ratten, Hunde müssen herhalten, um Wirkstoffe auf unerwünschte Nebenwirkungen beim Menschen zu testen. Zwar wurden laut Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen in Deutschland im Jahr 2017 über 100.000 Tiere weniger für Tierversuche eingesetzt als im Jahr 2008. Es waren aber immer noch rund 615.000. Als ethische Richtlinie gilt der 3R-Grundsatz. Die drei R stehen für Refine (Versuche verbessern, damit die Tiere weniger leiden müssen), Reduce (die Zahl der Tiere in Versuchen verringern) und Replace (Versuche ganz vermeiden).

Laura Suter-Dick, Professorin am Institut für Chemie und Bioanalytik der Schweizer Hochschule für Life Sciences FHNW, hat vor allem das R für Replace im Blick. Im Labor züchtet sie künstliche Miniorgane, die für Medikamententests geeignet wären und Mäuse oder Ratten als Versuchstiere ersetzen könnten. Grundlage

sind humane Zelllinien, menschliche Zellen einer Gewebeart, die sich in Zellkulturen unendlich vermehren. Das Entscheidende: Das Zellgewebe ist dreidimensional. Die Voraussetzung für Wirkstofftests, da echte Organe nun einmal dreidimensionale Gebilde sind. Suter-Dick konzentriert sich auf zwei Organe: Leber und Niere. Beide kommen bei Tierversuchen besonders intensiv mit den Wirkstoffen in Berührung. „Die Leber ist verantwortlich für den metabolischen Abbau von Fremdstoffen. Deshalb wird sie primär den toxischen Substanzen ausgesetzt. Auch bei der Niere, die sich um das Ausscheiden von toxischen Substanzen kümmert, kommt es zu einer hohen Konzentration von Abbauprodukten, die das

Organ schädigen könnten.“ Eventuelle Nebenwirkungen von Medikamenten treten meist zuerst bei diesen Organen auf. Das kann schwerwiegende Folgen wie Leber- oder Nierenversagen haben, die unter Umständen sogar zum Tod führen.

Um die Dreidimensionalität hinzubekommen, wurden die humanen Ausgangszellen in einer tropfenförmigen Nährflüssigkeit gelagert. Was dort passiert, erklärt Suter-Dick so: „Lebendige Zellen sind von Natur aus darauf programmiert, mit anderen Zellen in Verbindung zu treten. Sie wissen sozusagen, dass sie nicht als einzelne Zelle leben können. Gibt man ihnen eine harte Oberfläche aus Plastik wie bei der Petrischale, bekommen wir nur etwas Zweidi-

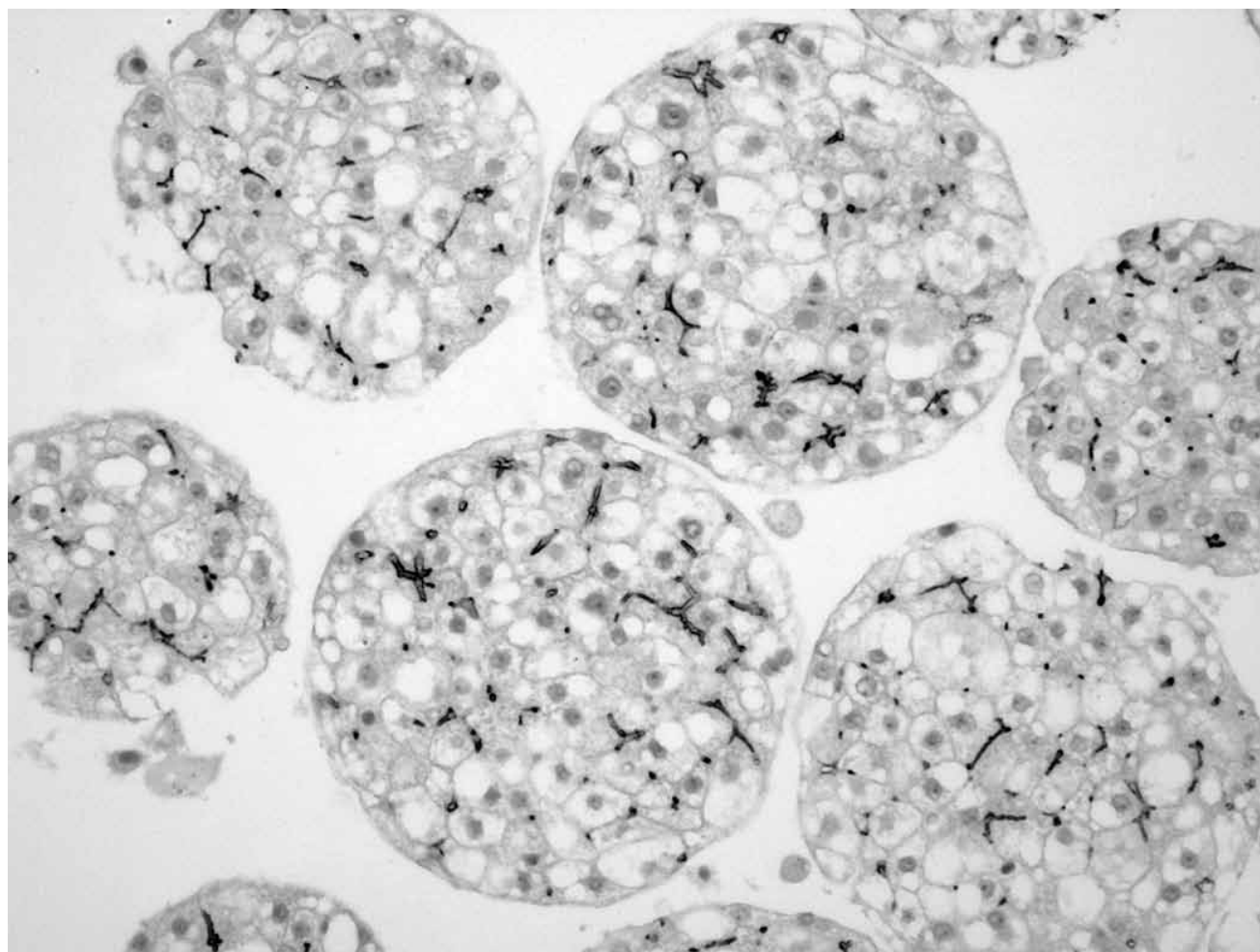
mensionales. Lässt man die Zellen dagegen hängen wie in unseren Tröpfchen aus Nährflüssigkeit, bilden sie Zellverbunde, also Mikrogeewebe.“ Im Fall der Leberzellen sind es winzige Kügelchen, die Nierenzellen formen sich zu Röhrchen. Leberkügelchen und Nierenröhrchen - beide sind dreidimensional. Aber das ist, zumindest bei der Leber, nicht das einzig Neue. Die Leberkügelchen beinhalten auch alle wichtigen Leberzelltypen, darunter die Hepatozyten, aus denen das Organ zu 80 Prozent besteht. Wie in einer echten Leber „kommunizieren“ die Zelltypen miteinander - und das führt bei der Wirkstoffprüfung zu realistischen Reaktionen.

## Trend weg von Tierversuchen

Bei der Leber arbeitet Suter-Dick mit dem Schlierener Unternehmen InSphero zusammen. Es entwickelt aus humanen Zellen 3D-Gewebe, mit dem sich die Wirkung von Medikamenten auf den Menschen überprüfen lässt. Darunter das Lebermodell mit allen relevanten Leberzelltypen. Lebertoxikologie ist einer der Schwerpunkte von InSphero.

Eine Kooperation zwischen Forschungsinstitut und Unternehmen gibt es auch bei den Mini-Nieren. Hier arbeitet Suter-Dick mit der niederländischen Firma Mimetas zusammen. Das bringe gute Ergebnisse, findet die Toxikologin: „Wir konnten in unserer Mini-Niere die Nebenwirkungen von Antibiotika bestimmen. Das ist wichtig, weil Antibiotika oft nierentoxisch sind, also die Nieren angreifen. Vor allem wegen den Antibiotikaresistenzen werden aber neue antibiotische Substanzen dringend gebraucht.“

Um die Dreidimensionalität  
hinzubekommen, werden  
die humanen Ausgangszellen  
in einer tropfenförmigen  
Nährflüssigkeit gelagert.



QUELLE: SCHWEIZER HOCHSCHULE FÜR LIFE SCIENCES FH NW

„Heute sind lebertoxische Effekte immer noch für 35 Prozent aller Nebenwirkungen beim Patienten verantwortlich“, so CEO Jan Lichtenberg. Zweiter Schwerpunkt sind metabolische Krankheiten. Hier unterstützt man Pharmafirmen und Biotech bei der Suche nach neuen Medikamenten gegen Diabetes Typ 1 und 2 sowie gegen Leberkrankheiten wie NAFLD (Lebersteatose) oder NASH (nichtalkoholische Steatohepatitis), eine stille Epidemie, durch die heute bereits 20 Millionen US-Amerikaner gefährdet sind. In der Onkologie arbeitet InSphero an Lösungen für immunonkologische Therapien. Zum Thema Replace sagt Lichtenberg: „Zwar werden Tierversuche weiterhin regulatorisch verlangt und viele systemische Aspekte lassen sich noch nicht durch In-vitro-Modelle ausreichend untersuchen. Dennoch sehen wir einen

starken Trend hin zum Ersatz des Tierversuchs, da In-vitro-Systeme in manchen Fällen, etwa bei NASH, viele Monate Zeit sparen können. Besonders für biologische Wirkstoffe sind sie auch prädiktiver, also genauer in der Vorhersage der Wirksamkeit des Medikaments.“

Body-on-a-Chip-Lösungen kommen als Nächstes. Im Gegensatz zu Organ-on-a-Chip-Anwendungen umfassen sie nicht ein Organ, sondern mehrere. Ziel ist es, die Reaktion des ganzen Körpers auf ein Medikament vorhersagen zu können. Body-on-a-Chip werde stark nachgefragt, so Lichtenberg, und InSphero arbeitet auch mit einigen großen Pharmaunternehmen an „spannenden Anwendungen“. 2017 brachten die Schlierener die Akura Flow Organ-on-a-Chip-Plattform auf den Markt, gedacht für die einfachere Durchfüh-

rung von Experimenten. „Mit dieser Plattform könnten wir theoretisch heute schon bis zu zehn verschiedene Gewebe miteinander kombinieren“, stellt Lichtenberg fest. Was jedoch im Moment wenig praktikabel sei. „Solche Systemkonfigurationen sind sehr komplex und der Einfluss des Medikaments auf ein einzelnes Gewebe lässt sich schwer von anderen Systemantworten trennen. Niere, Leber, Darm reagieren ja alle verschieden auf einen Wirkstoff.“ Zudem seien die Biomarker, die die Antworten messen, auch häufig verschieden. Viele Industrieaufträge und wissenschaftliche Fragestellungen ließen sich schon gut mit Kombinationen aus zwei bis drei Geweben lösen. Künftig erwartet Lichtenberg noch robustere Systeme durch biochemische Sensoren und weitere Verfeinerungen. „So werden wir dem

ganzen menschlichen Körper auf einem Chip immer näher kommen.“ Damit könnte auch die Zahl der Tierversuche weiter „signifikant“ sinken.

Body-on-a-Chip brauche noch viel Forschung, ergänzt Suter-Dick. Tierversuche komplett zu ersetzen, werde vielleicht nie möglich sein. „Tiermodelle waren vorher der einzige Weg, etwas zu testen. Humane Zellen sind eine menschnahe Alternative. Uns interessiert am Ende der Mensch, der Patient. Aber wenn wir vorab Substanzen, die nichts taugen, durch In-vitro-Versuche mit humanen Zellen ausschließen können, ersparen wir sehr vielen Tieren die Versuche.“



**woxx - déi aner wochenzeitung / l'autre hebdomadaire**, früher: GréngeSpoun - wochenzeitung fir eng ekologesch a sozial alternativ - gegründet 1988 - erscheint jeden Freitag • **Herausgeberin:** woxx soc. coop. • **Redaktion und Layout:** Joël Adami *ja* (joel.adami@woxx.lu), Frédéric Braun *fb* (frederic.braun@woxx.lu), Luc Caregari *lc* (luc.caregari@woxx.lu), Karin Enser *cat* (karin.enser@woxx.lu), Thorsten Fuchshuber *tf* (thorsten.fuchshuber@woxx.lu), Richard Graf *rg* (richard.graf@woxx.lu), Susanne Hangarter *sh* (susanne.hangarter@woxx.lu), Tessie Jakobs *tj* (tessie.jakobs@woxx.lu), Raymond Klein *rm* (raymond.klein@woxx.lu), Isabel Spigarelli *is* (isabel.spigarelli@woxx.lu), Florent Toniello *ft* (florent.toniello@woxx.lu), Renée Wagener *rw* (renee.wagener@woxx.lu), Danièle Weber *dw* (daniele.weber@woxx.lu), Fabienne Wilhelmy *fw* (fabienne.wilhelmy@woxx.lu). Unterzeichnete Artikel und Grafiken geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Die Redaktion behält sich Kürzungen vor • **Karikaturen:** Guy W. Stoos • **Verwaltung:** Martine Vanderbosse (admin@woxx.lu) • **Bürozeiten:** Mo. - Fr. 9-13 Uhr • **Druck:** c. a. press, Esch • **Einzelpreis:** 2,50 € • **Abonnements:** 52 Nummern kosten 103 € (Ausland zzgl. 32 €); Student\*innen und Erwerbslose erhalten eine Ermäßigung von 48 € • **Konto:** CCPL IBAN LU18 1111 1026 5428 0000 (Neu-Abos bitte mit dem Vermerk „Neu-Abo“; ansonsten Abo-Nummer angeben, falls zur Hand) • **Anzeigen:** Tel. 29 79 99-10; annonces@woxx.lu; Espace Médias, Tel. 44 44 33-1; Fax: 44 44 33-55 • **Recherchefonds:** Spenden für den weiteren Ausbau des Projektes auf das Konto CCPL IBAN LU69 1111 0244 9551 0000 der „Solidarité mam GréngeSpoun asbl“ sind stets erwünscht. Bitte keine Abo-Gelder auf dieses Konto • **Post-Adresse:** woxx, b.p. 684, L-2016 Luxembourg • **Büros:** 51, av. de la Liberté (2. Stock), Luxembourg • **E-Mail:** woxx@woxx.lu • **URL:** www.woxx.lu • **Tel.** (00352) 29 79 99-0 • **Fax:** 29 79 79