

Erfolgversprechende und innovative Alternativmethoden zum Tierversuch

„Alternativmethoden zum Tierversuch“ sind Testverfahren, die entweder Tierversuche vollständig ersetzen, die Anzahl der Tiere reduzieren oder die Belastung der Tiere vermindern. In den letzten 30 Jahren wurden vielfältige Alternativmethoden entwickelt. Im Nachfolgenden bieten wir Ihnen einen Einblick in Vorhaben, die erfolgreich angewandt werden bzw. aktuell in der Entwicklungsphase sind.

Aktuelle Forschungsvorhaben

Bone-on-a-Chip-System zur Untersuchung neuer therapeutischer Ansätze für Osteopetrose

Osteopetrose, bekannt als die Marmorknochenkrankheit, verursacht eine erblich bedingte Unterfunktion der knochenabbauenden Zellen. Diese Unterfunktion verursacht eine Störung der Knochen-Mikroarchitektur und führt im weiteren Verlauf zu einer Minderung der mechanischen Stabilität. Für eine Heilung muss eine Knochenmark-Transplantation durchgeführt werden. Die dabei verwendeten Stammzellen stammen derzeit von einem Fremdspender, was hohe Risiken, insbesondere einer Abstoßung, birgt. Wesentlich besser geeignet wären körpereigene Stammzellen der betroffenen Patientinnen und Patienten, bei denen der Gendefekt zuvor im Rahmen einer Gentherapie korrigiert wurde. Kontrollen im Rahmen dieses Ansatzes müssen dabei jedoch aufwendig *in vivo*, also an einer lebenden Maus, durchgeführt werden.

Hier setzt das Verbund-Projekt, das vom Institut für Humangenetik an der Georg-August-Universität Göttingen koordiniert wird, an: Ziel ist es, das bereits vorhandene *in-vitro*-System „Bone-on-a-chip“ so weiterzuentwickeln, dass sich damit gentherapeutische Ansätze mit körper-

eigenen Stammzellen tierversuchsfrei evaluieren lassen. Mit dem **Bone-on-a-Chip-System** lassen sich auf kleinen Objektträgern menschliche Zellen kultivieren, die essentielle Funktionen menschlicher Knochen nachbilden können. Es ist geplant, die einzelnen im Modellsystem vorhandenen Zelltypen schrittweise durch Zellen zu ersetzen, die von sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen abgeleitet wurden. Da diese Stammzellen genetisch verändert werden können, lassen sich mit ihnen viele erbliche Knochenerkrankungen nachstellen. Das so veränderte *in-vitro*-System soll dann benutzt werden, um zwei verschiedene Verfahren zur gentherapeutischen Behandlung der Marmorknochenkrankheit präklinisch zu beurteilen.

Im Erfolgsfall ließen sich mit einem derart verbesserten *in-vitro*-System tierversuchsfrei belastbare Aussagen zum Erfolg möglicher Gentherapie-Strategien bei einer Behandlung der Marmorknochenkrankheit treffen.

IPSELON: Erstellung von lungenähnlichen Gewebestrukturen zur Untersuchung von Lungenkrebs

Lungenkrebs ist weltweit weiterhin die häufigste Krebstodesursache, infolgedessen gibt es auf diesem Gebiet eine rege Forschungsaktivität in Form von Krebsstudien. Da die Komplexität der Lunge in Zellkulturen bislang jedoch nicht hinreichend dargestellt werden kann, werden in Studien derzeit vorwiegend Untersuchungen an Mäusen durchgeführt. Die vorhandenen genetischen Unterschiede zwischen Mäusen und menschlichen Zellen schränken allerdings die Aussagekraft der durchgeführten Untersuchungen ein. Um die Forschung auf diesem Gebiet entscheidend voranzubringen, werden daher dringend verbesserte Untersuchungsmethoden benötigt.

Das Institut für Molekulare Onkologie an der Philipps-Universität Marburg beabsichtigt eine frei verfügbare Plattform

zur Erzeugung menschlicher Lungenorganoide – winzige lungenähnliche Gewebestrukturen – zu etablieren. Es ist geplant, mithilfe von neuen gentechnischen Methoden zunächst künstliche menschliche Stammzellen herzustellen, bei denen die für die Untersuchungen benötigten Eigenschaften erzeugt werden können. Aus diesen Stammzellen sollen anschließend Organoide hervorgehen, die bestimmte gezielt eingestellte genetische Veränderungen aufweisen. Da diese genetischen Veränderungen das Anschalten der Krebs-Gene bzw. das Ausschalten von Tumorsuppressorgenen verursachen, kann eine entsprechende morphologische Veränderung eintreten, d.h. Krebszellen entstehen.

Als Teil des Projekts werden die Eigenschaften mutierter Organoide mit den Daten von menschlichen Tumorproben verglichen, um zu untersuchen, ob Lungenorganoide menschlichen Lungenkrebs genauer nachbilden als Mausmodelle. Außerdem ist geplant Tumororganoide, die aus den genetisch veränderten Zellen gewonnen wurden, mit Arzneimitteln zu behandeln, die in der Krebstherapie eingesetzt werden und so den Nutzen der Organoide für die Vorhersage der Therapiewirkung zu analysieren. Verlaufen die Untersuchungen erfolgreich können diese Lungenorganoide dann anstelle von Mäusen in der Erforschung von Lungenkrebs und möglichen Therapien dagegen eingesetzt werden.

Dieses Vorhaben kann somit einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die Entwicklung moderner Werkzeuge für die Lungenkrebsforschung entscheidend voranzubringen. Die neuen Methoden haben zudem das Potential, sowohl in der Grundlagen- als auch in der angewandten Forschung auf weitere Krebsformen übertragen zu werden und so auch dort bisherige Tierversuche zu ersetzen.

Abgeschlossene Forschungsvorhaben

3D-gedrucktes biometrisches In-vitro-Tumorangiogenese Modell

Um wachsen zu können benötigen Tumore eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Daher regen Tumore eine Blutgefäßneubildung (Angiogenese) an, durch die sie ihren Versorgungsbedarf decken. Eine vielversprechende therapeutische Idee besteht darin, diese Blutgefäßneubildung zu hemmen, so dass dem Tumor nicht mehr ausreichend Sauerstoff und Nährstoffe zur Verfügung stehen und er infolgedessen aufhört zu wachsen bzw. idea-

erweise abstirbt. Das Universitätsklinikum Aachen entwickelte ein dreidimensionales Tumorangiogenesemodell, mit dessen Hilfe pharmakologische Substanzen, die als Grundlage für neue Medikamente dienen, in vitro getestet werden können, um Tierversuche auf diesem Gebiet zu reduzieren.

Bruteier als Untersuchungsmodell für Therapieansätze im Bereich des Pankreaskarzinoms

Neue Behandlungsansätze zum Eindämmen des Pankreaskarzinoms zielen auf die Zerstörung der Tumorstammzellen, da diese konventionelle Chemo- und Radiotherapien überleben. Um die wirksamste Therapieoption für den einzelnen Patienten zu testen, können Gewebestückchen des Patiententumors auf immungeschwächte Mäuse transplantiert werden. Dadurch wird ein Abbild des Patiententumors erhalten, an dem wiederum getestet wird welche Therapie für diesen bestimmten Tumor am geeignetsten ist. Die Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg nutzte in ihrer Untersuchung anstelle von immungeschwächten Mäusen bebrütete Hühnereier als Basis für das Patiententumormodell. Die im BMBF geförderten Projekt erzielten Ergebnisse sind vielversprechend. Für eine baldige Anwendung eines personalisierten Tumormodells auf Bruteiern für Patienten ist eine größere Zahl an Voruntersuchungen in Kooperation mit Kliniken erforderlich.