



Referate der 11. Tierversuchstagung

„Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?“



Kongresszentrum Hotel Arte, Olten
18. Mai 2018

**Die Referentinnen und Referenten der 11. STS-Tierversuchstagung
„Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger
Tierversuchen?“
vom 18. Mai 2018 im Hotel Arte, Olten**

Dr. med. vet. Kaspar Jörger

Leiter Abteilung Tierschutz, Bundesamt für
Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, Bern
kaspar.joerger@blv.admin.ch

Dr. Chantra Eskes

Direktorin 3RCC, Bern
chantra.eskes@secam-ce.eu

Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting

Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin
monika.schaefer-korting@fu-berlin.de

Prof. Dr. med. Stefan Hippenstiel

Medizinische Klinik, Charité - Universitätsmedizin Berlin
stefan.hippenstiel@charite.de

Prof. Dr. med. Horst Spielmann

Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin
horst.spielmann@fu-berlin.de

Prof. Dr. Gerhard Gstraunthaler

Sektion für Physiologie, Medizinische Universität Innsbruck
gerhard.gstraunthaler@gmail.com

Prof. Dr. Pierre Cosson

Department of Cell Physiology and Metabolism, Universität Genf
pierre.cosson@unige.ch

Prof. Dr. Michael Raghunath

Leitung Fachstelle Zellbiologie und Tissue Engineering,
Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften ZHAW, Zürich
ragh@zhaw.ch

PD Dr. rer. nat. Alexander S. Mosig

Institut für Biochemie, Universitätsklinikum Jena
alexander.mosig@med.uni-jena.de

Inhalt

Dr. med. vet. MLAW Julika Fitzi-Rathgen Einleitung	4
Dr. med. vet. Kaspar Jörger Erwartungen des BLV an das 3RCC	5
Dr. Chantra Eskes Das Schweizer 3R-Kompetenzzentrum: Förderung von Forschung und Ausbildung im Bereich 3R	7
Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting Die Berlin-Brandenburgische Forschungsplattform BB3R – Forschung und Graduiertenausbildung seit 2014	8
Prof. Dr. med. Stefan Hippenstiel Humane Lungenkulturen als Beispiel für Forschung am neuen Charité 3R-Zentrum	9
Prof. Dr. med. Horst Spielmann Das Tox21-Konzept: Toxikologie ohne Tierversuche	11
Prof. Dr. Gerhard Gstraunthaler Auf der Suche nach Alternativen zum Fetalen Kälberserum – Licht am Ende des Tunnels	12
Prof. Dr. Pierre Cosson Rekombinante Antikörper (Forschung, Produktion und Implementation)	14
Prof. Dr. Michael Raghunath The Scar in the Jar – ein in vitro System zur Testung antifibrotischer Substanzen	15
PD Dr. rer. nat. Alexander S. Mosig Mikrophysiologische Systeme in der translationalen Forschung – Anwendungen und Perspektiven	17

Dr. med. vet. MLaw Julika Fitzi-Rathgen
Fachstelle Tierversuche, Tagungsleitung

SCHWEIZER TIERSCHUTZ STS

Geschäftsstelle
Dornacherstrasse 101/Postfach
CH - 4018 Basel

Tel. 0041-(0)61-365 99 99
Fax 0041-(0)61-365 99 90
sts@tierschutz.com
www.tierschutz.com

Einleitung

Dr. med. vet. MLaw Julika Fitzi-Rathgen, Fachstelle Tierversuche, Schweizer Tierschutz STS, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Mit dem Start des neuen 3R-Kompetenzzentrums (3RCC) sollen die 3R-Prinzipien nach mehr als 20 Jahren endlich so durchgesetzt werden, wie es der Gesetzgeber 1993 mit Art. 22 im Tierschutzgesetz fest schrieb: *Der Bund fördert in Zusammenarbeit mit Hochschulen und Industrie insbesondere die Entwicklung, Anerkennung und Anwendung von Methoden, die Tierversuche ersetzen, mit weniger Versuchstieren auskommen oder eine geringere Belastung derselben zur Folge haben.*

Bisher wurden vor allem die Ersatzmethoden, die, obwohl sie ein ausgewiesenes wirtschaftliches und wissenschaftliches Potential haben, kostengünstiger und schneller sind, in der Schweiz bislang kaum genutzt. Das soll sich nun ändern. Auf wissenschaftlicher und ökonomischer Ebene sind Möglichkeiten und Einsatz von Ersatzmethoden doch vielfach weit grösser als bei Tierversuchen. Nicht ohne Grund investieren EU und USA erhebliche Mittel in deren Entwicklung und Implementierung.

Für Tierfreunde und Tierschützer ist die entscheidende Frage, ob mit dem neuen Kompetenzzentrum ein deutlicher Rückgang bei Tierversuchen ausgelöst werden kann. Und auch, ob es gelingt, Industrie, Hochschulen und Universitäten, so zu vernetzen, dass die 3R, insbesondere die Ersatzmethoden, bei den Forschungsaktivitäten in den Vordergrund rücken. Gerade die akademische Forschung hatte in den letzten Jahren steigende Tierversuchszahlen zu verzeichnen und müsste sich nun vermehrt in diesem Bereich engagieren.

Diese und weitere Aspekte werden wir heute gemeinsam mit kompetenten Referentinnen und Referenten aus dem In- und Ausland an unserer Tagung betrachten.

Erwartungen des BLV an das 3R-Kompetenzzentrum 3RCC

Dr. med. vet. Kaspar Jörger, Leiter Tierschutz, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Die 3R-Prinzipien¹ (replace, reduce, refine) müssen bei jedem Tierversuch umgesetzt werden. In der Schweiz sind Forschende verpflichtet, die Anzahl der Tiere für Tierversuche auf ein Minimum zu reduzieren. Alternativmethoden müssen anstelle von Tierversuchen eingesetzt werden, wenn sie vorhanden sind. Die unbedingt nötigen Tierversuche sind so schonend wie möglich durchzuführen.

Am Ersatz von Tierversuchen, der Durchführung von weniger Tierversuchen und der Entwicklung von weniger belastenden Tierversuchen arbeiten alle Beteiligten, die Forschenden, die Forschungsförderer, die pharmazeutische Industrie und die Behörden gemeinsam. Zur Stärkung der Umsetzung des 3R-Prinzips hat der Bundesrat die Schaffung eines nationalen Kompetenzzentrums 3RCC² empfohlen.

Als Resultat von mehreren Workshops wurde die Rektorenkonferenz swissuniversities vom Bund (Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation SBFI, und BLV) beauftragt, ein Konzept für die Struktur eines neuen nationalen 3RCC zu erarbeiten. Das neue 3RCC ist im März 2018 gegründet worden. Es ist als Netzwerk mit 11 Hochschulen konzipiert und wird von den Hochschulen, der Industrie (Interpharma), dem Bund und dem Schweizer Tierschutz getragen.

Die Erwartungen des BLV an das neue 3RCC sind hoch, insbesondere bei den Schlüsselementen Ausbildung, Kommunikation und 3R-Forschung.

Das Kernelement für wirkungsvolle und nachhaltige Verbesserungen für die Versuchstiere und für die Senkung der Tierzahlen bildet eine fundierte **Aus-, Weiter- und Fortbildung** der Forschenden. Die enge Anbindung an die Hochschulen erlaubt, dass das Thema 3R neu bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Curriculum der Studierenden aller naturwissenschaftlichen und medizinischen Studienrichtungen aufgenommen wird. Ziel ist in den schweizerischen Versuchstierhaltungen, Forschungsinstituten und Laboratorien eine 3 R-Kultur zu etablieren.

Um dies zu erreichen muss vom 3 RCC eine 3R-Ausbildungsstrategie erarbeitet und umgesetzt werden, welche die unterschiedlichen Formate in der Aus- und Weiterbildung berücksichtigt und die Koordination zwischen den existierenden Programmen der Hochschulen im Bereich 3R-Lehre sicherstellt.

Diese Schlüsselstelle im Bereich Aus-, Weiter- und Fortbildung erlaubt dem 3 RCC insbesondere zum „Knowhow-Zentrum für Tierschutzkonformen Umgang mit Versuchstieren“ zu werden, respektive sich im Bereich 3 R ganz allgemein zur Plattform für den Wissens- und Erfahrungsaustausch der Tierversuchs-Community zu entwickeln. Das 3 RCC hat ein Kommunikationskonzept zu erarbeiten, welches den Aufbau einer professionellen Anlaufstelle für die verschiedenen Stakeholder beinhaltet, die künftig eine strukturierte **Kommunikation** mit den Stakeholdern (den Studierenden, den Forschenden, der Öffentlichkeit, den Medien, den Behörden und der Politik) erlaubt.

¹ 3R-Prinzipien – Replace, Reduce, Refine

² Zukunft der Stiftung Forschung 3R und Alternativmethoden für Tierversuche, Bericht des Bundesrates in Erfüllung des Postulats 12.3660 der Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur NR vom 17.8.2012

Mit dieser aktiven Kommunikation nach innen und nach aussen, soll sowohl innerhalb der Forschungsgemeinschaft als auch in der Bevölkerung eine grösstmögliche Transparenz sichergestellt werden. Und schliesslich wird die internationale Vernetzung mit weiteren 3 R Kompetenzzentren in Europa und weltweit für den Austausch von Wissen, Erfahrungen und Methoden erwartet.

Für die **3R-Forschung** muss eine Forschungsstrategie entwickelt werden, in der qualitativ hochstehende, kompetitive Forschungsprojekte identifiziert und angestossen werden, die alle 3R-Bereiche (replace, reduce, refine) berücksichtigt. Es ist denjenigen Projekten eine besondere Bedeutung beizumessen, die neue Methoden oder Technologien bis hin zur Implementierung entwickeln und die nicht durch andere Förderinstrumente (wie etwa jene des SNF) gefördert werden. Dabei ist sicher die Erforschung von Alternativmethoden im Fokus. Im regulatorischen Bereich soll das 3 RCC als Katalysator für die Umsetzung/Implementierung der tierversuchsfreien Methoden wirken. So lange Tierversuche unvermeidlich sind, müssen aber auch Studien und Projekte unterstützt werden, in denen tierschonende Methoden entwickelt werden, die eine effektive und nachhaltige Verminderung der Belastung der Versuchstiere anstreben. Weiter sind auch Methoden zu fördern, welche für aussagekräftige Forschungsergebnisse die erforderliche optimale Anzahl der eingesetzten Versuchstiere zum Ziel haben.

Mit der Entwicklung geeigneter Evaluationsinstrumente und „key indicators“ für den 3R-Bereich, sollen die Fortschritte in Lehre und Forschung gemessen und in Faktenblättern ausgewiesen werden (Monitoring). Zudem sollen Grundlagen geschaffen werden mit denen «nicht publizierbare» Ergebnisse in allen 3 R-Forschungsbereichen bewirtschaftet werden können.

Das BLV freut sich auf die enge Zusammenarbeit mit dem 3RCC. Es ist gerne bereit, Fortschritte in der Umsetzung der 3R-Prinzipien anzuerkennen und die Leistungen aller Beteiligten zu unterstützen.

Das Schweizer 3R-Kompetenzzentrum: Förderung von Forschung und Ausbildung im Bereich 3R

Dr. Chantra Eskes, Direktorin 3RCC, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Das Schweizer Tierschutzgesetz verlangt, dass alle Personen, die mit Tieren umgehen, deren Bedürfnissen in bestmöglicher Weise Rechnung tragen und soweit es der Verwendungszweck zulässt für ihr Wohlergehen sorgen. Innerhalb der letzten zehn Jahre wurde auf internationaler Ebene erheblicher Fortschritt bei der Verminderung (*reduce*), Verbesserung (*refine*) und Vermeidung (*replace*) von Tierversuchen für regulatorische Zwecke erzielt. Am 27. März 2018 wurde das Schweizerische 3R-Kompetenzzentrum (3R Competence Centre, 3RCC) gegründet, um die 3R-Grundsätze in den Bereichen der Forschung und Ausbildung weiter zu fördern.

Unter der Präsidentschaft der Nationalrätin Dr. Kathy Riklin setzt sich das Schweizerische 3R-Kompetenzzentrum aus Vertreterinnen und Vertretern der Lehre, der Industrie, der Regulierungsbehörden, der Regierung und der Tierschutzorganisationen zusammen, wozu auch die elf bedeutendsten Universitäten und weiterführenden Ausbildungsinstitute der Schweiz sowie der Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz (Interpharma), das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) und der Schweizer Tierschutz STS zählen. Als nichtkommerzielle Forschungseinrichtung von nationaler Bedeutung gemäss Artikel 15 des Bundesgesetzes über die Förderung der Forschung und der Innovation (FIFG) erhält das 3RCC darüber hinaus auch weitreichende Unterstützung durch das Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI).

Das Kompetenzzentrum ist dankenswerterweise in den Räumlichkeiten der Universität Bern untergebracht. Zweck ist die Unterstützung qualitativ hochwertiger Projekte und die Erarbeitung eines Ausbildungsprogramms sowie einer Kommunikationsstrategie, die dazu beitragen, die 3R-Grundsätze zu fördern. Eine erste Ausschreibung für Forschungsprojekte ist für Ende 2018 geplant. Mit dem Ausbildungsprogramm und der Kommunikationsstrategie zielt das 3RCC darauf ab, allen an Tierversuchen beteiligten resp. interessierten Personen aktuelle Informationen zu Alternativmethoden zugänglich zu machen. Schliesslich wird das 3RCC Fortschritte bei der Umsetzung der 3R-Grundsätze in der Schweiz überprüfen und den Behörden, Ausbildungsinstituten und anderen interessierten Akteuren, die den Wunsch haben, sich näher über die 3R-Grundsätze und Alternativmethoden zu Tierversuchen zu informieren, seine Dienste anbieten.

Die Berlin-Brandenburgische Forschungsplattform BB3R – Forschung und Graduiertenausbildung seit 2014

Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting, Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Die 2014 an der FU Berlin gegründete Berlin-Brandenburger Forschungsplattform BB3R bündelt die 3R-bezogenen Kompetenzen der Region und fördert die systematische Forschung in diesem Bereich. Das integrierte Graduiertenkolleg ist weltweit das erste, das eine strukturierte Qualifikation von Nachwuchswissenschaftlern, Doktoranden und Juniorprofessoren im Bereich der 3R bietet. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Forschungsplattform mit einer Anschubfinanzierung.

11 Gründungsmitglieder forschen in den Bereichen Krankheitsmodelle der Haut, Immunologie, Human-on-a-Chip, Nanotoxikologie, In-Silico-Wirkstoffanalyse und Drug Design (Reduction / Replacement). Für nicht ersetzbare Tierversuche werden Refinement-Maßnahmen entwickelt und Belastungen durch Mehrfachversuche, diese ebenfalls mit dem Ziel der Senkung der Tierzahlen, untersucht. Nicht nur die Doktoranden, sondern auch drei Juniorprofessoren erweitern den Kreis erfahrener Wissenschaftler von Anfang an. Neun einschlägig ausgewiesene Wissenschaftler stärken das Konsortium als assoziierte Mitglieder. Erste Absolventen haben bereits führende Positionen inne bzw. Rufe erhalten und können damit ihre 3R-bezogene Forschung im nationalen bzw. internationalen Rahmen fortsetzen.

Neben dem Forschungsprojekt sind z. B. regelmäßige Doktorandensymposien, eine 3R-Seminarreihe und jährliche Spring Schools Teil des Graduiertenprogramms. Hierbei wird auf eine Vermittlung von Kenntnissen aller 3 R besonderer Wert gelegt. Kurse der übergeordneten Dahlem Research School (DRS) der Freien Universität Berlin vermitteln allgemeine Kompetenzen (z.B. Präsentieren, statistische Auswertung, gute wissenschaftliche Praxis). Externe Doktoranden können in das Graduiertenkolleg aufgenommen werden, sofern sie auf einem der 3R-Gebiete arbeiten und die Qualitätsanforderungen der DRS erfüllen.

Die Forschung des Konsortiums wird anhand ausgewählter Beispiele präsentiert. Die Arbeitsgruppe Schönfelder befasst sich mit der Entwicklung einer individualisierten Schmerztherapie bei Mäusestämmen, denn die Maus ist bisher das am meisten verwendete Tier im Versuch. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse sollen zukünftig verbesserte Empfehlungen zur Dosierung von Buprenorphin für verschiedene Mausstämme gegeben werden können, um Schmerzen während des Versuches auf das unerlässliche Maß zu reduzieren (Refinement).

Die Arbeitsgruppe Schäfer-Korting etabliert Tumormodelle des hellen Hautkrebses und von Kopf-Hals-Tumoren zur Untersuchung der Aufnahmen und Wirkung von Zytostatika. Bei diesen ist die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen bei weitem am geringsten. Dem soll mit einer integrierten Teststrategie entgegengewirkt werden, wobei ein Arzneistoffkandidat in der präklinischen Phase zunächst am 3D-Modell auf Eignung und Verträglichkeit geprüft wird. Nur die dabei erfolgreichen Substanzen müssen am Tier auf Verträglichkeit getestet werden, um bei der Erstanwendung am Menschen unerwünschte Wirkungen soweit als möglich auszuschließen.

Humane Lungenkulturen als Beispiel für Forschung am neuen Charité 3R-Zentrum

Prof. Dr. med. Stefan Hippenstiel, Medizinische Klinik, Charité - Universitätsmedizin Berlin, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Die Lungenentzündung (Pneumonie) gehört zu den fünf häufigsten Todesursachen des Menschen weltweit und stellt in Europa eine Volkskrankheit dar. Untersuchungen an großen Patientenkollektiven zeigen, dass die Sterblichkeit an dieser Erkrankung seit über sechzig Jahren unverändert ca. 13 % beträgt. Dies ist umso erstaunlicher, bedenkt man die erheblichen Bemühungen der Grundlagenforschung, die Fortschritte der Intensivmedizin und die Verfügbarkeit einiger Impfungen gegen Pneumonieerreger.

Der mit Abstand am häufigsten isolierte Erreger ist das Bakterium *Streptococcus pneumoniae*. Insbesondere zoonotische virale Erreger von Pneumonien, wie Influenzaviren oder SARS- und MERS-Coronaviren weisen zusätzlich erhebliches epidemisches und pandemisches Potential auf.

Will man diese Erreger untersuchen ist zu bedenken, dass *Streptococcus pneumoniae* ein strikt humaner Erreger ist, während obengenannte Viren starke Speziespezifität aufweisen. Viele dieser Erreger sind daher also nur mit sehr beschränkter Aussagekraft für den Menschen in Tiermodellen untersuchbar, für einige gibt es nur sehr unzureichende Modelle überhaupt (1, 2). An diesen Beispielen wird bereits deutlich, dass Tiermodelle zumindest in Bezug auf manche Erkrankungen erhebliche Einschränkungen in ihrer Übertragbarkeit auf den Menschen haben. Darüber hinaus bestehen speziesabhängig große Unterschiede in wesentlichen physiologischen und pathophysiologischen Merkmalen. Der Einsatz möglichst homogener Versuchstierpopulationen und verschiedene weitere Aspekte tragen mit dazu bei, dass viele in Grundlagen und präklinischen Forschung erfolgreiche Ansätze im klinischen Übertrag scheitern. Neben ethischen gibt es also zahlreiche wissenschaftliche Gründe zur energiegelichen Entwicklung tragfähiger Alternativmethoden zum Tierversuch. Das neue Zentrum Charité 3R verfolgt daher das Ziel, in allen 3R Bereichen Aktivitäten der Fakultät zusammenzuführen mit einem Schwerpunkt auf der systematischen Entwicklung von Alternativmethoden. Von vorne herein wird dabei eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit lokalen und externen Partnern angestrebt. Die Beteiligten sind davon überzeugt, dass die Entwicklung der Modelle selbst eine hohe wissenschaftliche Herausforderung darstellt und erhebliche Anstrengungen zur Standardisierung und Distributierbarkeit (z. B. Kryokonservierung) erfolgen sollten.

Als Beispiel wird hier ein *ex vivo* Kultur- und Infektionsmodell humanen Lungengewebes vorgestellt, welches die Untersuchung relevanter Infektionsprozesse von Bakterien (3-6) und Viren (7-11) in der Pneumonie erlaubt. Dabei ist zu bedenken dass natürlich auch dieses Modell in der derzeitigen Form seine inhärenten Limitationen besitzt, so findet weder Atmung noch Blutkreislauf Beachtung. In dem Gewebe können die Replikation der viralen und bakteriellen Erreger anhand klinischer Isolate im Vergleich untersucht werden, ohne dass diese Adaptationen benötigen, welches wiederum die Ermittlung der echten erregerspezifischen Virulenz ermöglicht. Unter Einsatz von konfokaler Spektalmikroskopie werden der Erregertropismus und lokale alveolare Schadenmuster identifiziert. Diese spatiotemporal hoch aufgelöste Mikroskopie ermöglicht es, etwa die Bewegung und Lokalisation von Mitochondrien und die Entstehung von Apoptose im dreidimensionalen Gewebe in Anwesenheit fluoreszierender Erreger live zu verfolgen. Daneben kommen traditionelle Methoden etwa zur Messung der entzündlichen Aktivierung (z. B. Interferone) zur Anwendung. Anhand von z. B. GFP-markierten Proteinen, übertragen mittels viraler Transduktion, können molekulare Mechanismen im ausdifferenzierten Gewebe analysiert werden.

Insgesamt stellt diese Methode also nicht nur eine Alternative zum klassischen Tierversuch dar, sondern sie erlaubt (bei ihren eigenen Limitationen) Aussagen von hoher biomedizinischer Relevanz, die in Tiermodellen nicht zu erlangen sind.

Referenzen

1. K. Zscheppang *et al.*, Human Pulmonary 3D Models For Translational Research.*Biotechnol J* 11
2. A. C. Hocke, N. Suttrop, S. Hippenstiel, Human lung ex vivo infection models. *Cell Tissue Res* **367**, 511-524 (2017).
3. A. Nerlich *et al.*, Pneumolysin induced mitochondrial dysfunction leads to release ofmitochondrial I
4. A. Peter *et al.*, Localization and pneumococcal alteration of junction proteins in thehuman alveol
5. D. Fatykhova *et al.*, Serotype 1 and 8 Pneumococci Evade Sensing by Inflammasomes i.n Human Lung
6. K. V. Szymanski *et al.*, Streptococcus pneumoniae-induced regulation ofcyclooxygenas
7. J. Berg *et al.*, Tyk2 as a target for immune regulation in human viral/bacterial pneumonia. *Eur Respir J* **50**, (2017).
8. J. Knepper *et al.*, The novel human influenza A(H7N9) virus is naturally adapted toefficient growth
9. A. C. Hocke *et al.*, Reply to Fujino *et al.* *J Infect Dis* **207**, 693-695 (2013).
10. A. C. Hocke *et al.*, Emerging human middle East respiratory syndrome coronaviruscauses wides
11. V. K. Weinheimer *et al.*, Influenza A viruses target type II pneumocytes in the humanlung. *J Infect D*

Das Tox21-Konzept: Toxikologie ohne Tierversuche

Prof. Dr. med. Horst Spielmann, Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung „Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?“ vom 18. Mai 2018 in Olten

Weil die Entwicklung neuer Arzneimittel mit Hilfe von Tierversuchen zunehmend teurer wird und weil viele von ihnen sich bei der Anwendung am Menschen als toxisch oder unwirksam erwiesen haben, haben Experten der amerikanischen Akademie der Wissenschaften (US Academy of Science) versucht ein neues wissenschaftliches Konzept für die Arzneimittelenwicklung zu entwerfen, und zwar unabhängig von den ethischen Problemen, von Tierversuchen. Die Ergebnisse wurden im Jahr 2007 in dem Buch „Toxicity Testing in the 21st Century – A Vision and a Strategy“ veröffentlicht. Darin kamen die Experten zu dem Schluss „in a not-so-distant future all routine toxicity testing will be conducted in human cells or cell lines in vitro by evaluating perturbations of cellular responses in a suite of toxicity pathway assays....“, d.h. die bisherigen Tierversuche sollen durch Studien mit menschlichen Zellen und Geweben ersetzt werden.

Ein wesentliches Element dieses „Tox21-Konzeptes“ war der Vorschlag, dass toxische Wirkungen von Fremdstoffen, Arzneimitteln und auch von körpereigenen Wirkstoffen, wie z. B. Hormonen, auf der Beeinträchtigung normaler Stoffwechselwege beruhen, die Englisch als Adverse Outcome Pathways (AOPs) bezeichnet werden.

Da es seit 20 Jahren möglich ist, unter physiologischen Bedingungen menschliche Zellen und Gewebe zu züchten, wurde das AOP Konzept von Wissenschaftlern in Universitäten, Industrie und Behörden intensiv geprüft und bestätigt. Dazu hat in Europa u. a. das EU Projekt „AXLR8“ (= accelerate, beschleunigen) beigetragen, dass ich von 2009 – 2012 an der FU Berlin koordinieren durfte. Ein erster Erfolg, der auf dem AOP Konzept beruht, war die Entwicklung neuer OECD Prüfmethode für die Sensibilisierung der Haut, bei denen menschliche Zellen und Gewebe verwendet werden, so dass Tierversuche nicht mehr erforderlich sind. Das Tox21- Konzept hat international also zu einem „Paradigmenwechsel“ geführt, so dass inzwischen auf allen Gebieten der Pharmakologie und Toxikologie das AOP Konzept bei neuen toxikologischen Prüfmethode berücksichtigt werden muss, und zwar mit menschlichen Zellen und Geweben. Das führt natürlich auch zum Ersatz der bisher vorgeschriebenen Tierversuche.

Einen entscheidenden Beitrag zu diesem Fortschritt ermöglichen „Multi-Organ-Chips“, in denen mehrere menschliche „Miniatur-Organ“ gezüchtet werden können, habe entscheidend zu diesem Fortschritt beigetragen. Sie werden inzwischen bei der Entwicklung neuer Arzneistoffe eingesetzt und auch zur Risikoabschätzung bei Inhaltsstoffen von Kosmetika, für die in Europa Tierversuche nicht mehr durchgeführt werden dürfen.

Inzwischen hat die US Akademie der Wissenschaften das „Tox21-Konzept“ überprüft und im Jahr 2017 die Studie „Using 21st Century Science To Improve Risk Related Science“ veröffentlicht, in der die Experten zu dem Schluss kommen, dass durch das Tox21-Konzept die Qualität der Risikoabschätzung für den Gesundheits- und Umweltschutz eindeutig verbessert wird. Um diese Erkenntnis in die Praxis umzusetzen, haben seit Ende 2017 die großen Bundesbehörden der USA – FDA, EPA und NIH - umfangreiche Förderprogramme zur Entwicklung sicherer, neuer Arzneimittel und Chemikalien in verbrauchernahen Produkten initiiert. Es ist zu hoffen, dass dieses Beispiel von Europa und den übrigen Industrienationen bald aufgegriffen wird, denn das „Tox21-Konzept“ bestätigt, die wissenschaftliche Überlegenheit tierversuchsfreier Methoden.

Auf der Suche nach Alternativen zum Fetalem Kälberserum – Licht am Ende des Tunnels

Prof. Dr. Gerhard Gstraunthaler, Sektion für Physiologie, Medizinische Universität Innsbruck, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Die Verwendung von Seren als Zusatz zu Kulturmedien ist langjährige Routine in der Zell- und Gewebekultur. Seren, vor allem Fetales Kälberserum (FBS), versorgen die Kulturen mit Hormonen, Wachstums- und Anheftungsfaktoren, Bindungs- und Transportproteinen, zusätzlichen Aminosäuren, Vitaminen und Spurenelementen.

Die Verwendung von Fetalem Kälberserum birgt aber auch eine Reihe von Nachteilen. Seren können bakterielle Toxine (Endotoxine) und unerwünschte Mikroorganismen wie Bakterien (einschließlich Mycoplasmen), Viren oder Prionen enthalten. Darüber hinaus finden sich enorme jahreszeitliche und geographische Schwankungen in der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung einzelner Serum-Chargen, weshalb oft aufwändige Chargenprüfungen vorgenommen werden müssen. Mit dem Serum wird somit ein undefiniertes Gemisch biologisch aktiver Substanzen in ein definiertes Kulturmedium eingebracht.

Fetales Kälberserum ist ein Nebenprodukt der Rindfleisch-Industrie. Dadurch ist der Serummarkt von vielen äußeren Faktoren abhängig. Es wird deshalb auch immer öfter die Frage aufgeworfen, ob der weltweite Bedarf an Fetalem Kälberserum in Forschung und Biotech-Industrie überhaupt abgedeckt werden kann. Kürzlich publik gewordene Skandale um gepanshtes Kälberserum verstärken noch die Bedenken um Reinheit und Qualität der Seren.

Der gravierendste Nachteil ist allerdings die Methode der Serumgewinnung. Fetales Kälberserum wird von Feten trächtiger Kühe gewonnen. Es wird angenommen, dass weltweit jährlich ca. 800.000 Liter Fetales Kälberserum benötigt werden, was rund 2 Mio. Rinderfeten entspricht. In den letzten Jahren sind die ethischen Bedenken gegenüber der Serumgewinnung immer lauter geworden und es wurde eine Reihe von Alternativen aufgezeigt, um durch eine Verringerung im Verbrauch (*Reduction*) bzw. durch den vollständigen Ersatz (*Replacement*) von Fetalem Kälberserum im Sinne der **3R** die jährlichen Verbrauchszahlen an Rinderfeten zu senken.

Trotz vieler innovativer Ansätze und der Entwicklung serumfreier Medien für eine Vielzahl von Zellen, ist und bleibt die Zugabe von Fetalem Kälberserum immer noch das Mittel der Wahl in der Zellkultur.

Um diese Nachteile der Verwendung von Serum zu vermeiden, um definierte und kontrollierte Kulturbedingungen zu schaffen und aus Gründen des Tierschutzes, wurde in den letzten Jahren intensiv nach Alternativen zur Verwendung von Serum in der Zellkultur gesucht. Nunmehr zeichnet sich eine vielversprechende Lösung ab.

Thrombozytenlysate als Alternative zum Fetalem Kälberserum (FBS)

Die neueste Entwicklung sind Lysate humaner Thrombozytenkonzentrate (human platelet lysates, hPL), die mit thrombozytären Wachstumsfaktoren hochangereichert sind. Serum enthält eine Vielzahl mitogener Wachstumsfaktoren, die im Rahmen des Gerinnungsprozesses aus aktivierten Thrombozyten freigesetzt werden. Viele dieser Faktoren wurden schon früh als essentielle Mitogene in serumfreien Kulturmedien identifiziert. Aus dieser Überlegung heraus wurden in den letzten Jahren Lysate humaner Thrombozyten als vollwertiger Ersatz für Fetales Kälberserum in einer Vielzahl unterschiedlicher Kultursysteme etabliert. Ausgangsprodukt sind abgelaufene Thrombozyten Spenden aus Blutbanken. Spenderthrombozyten haben eine Lebensdauer von nur 5 Tagen, innerhalb derer sie klinisch verwendet werden dürfen. Dadurch fallen immer wieder Spenderthrombozytenkonzentrate an.

Die Anwendung von Thrombozytenlysaten (hPL) in der Zellkultur ist vor dem Hintergrund der Physiologie der Thrombozyten zu sehen. Thrombozyten (Blutplättchen) produzieren eine Reihe von Wachstumsfaktoren, die sie in ihren α -Granula speichern und nach Aktivierung freisetzen. Diese Faktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Blutstillung und der daran anschließenden Wundheilung.

Bekanntlich ist der bei der Rohserumgewinnung ablaufende Gerinnungsprozeß von entscheidender Bedeutung für die Qualität des Serums. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass die im Serum nachgewiesenen und für die Proliferation kultivierter Zellen essentiellen Faktoren, wie EGF, PDGF, FGF, TGF- β , VEGF, u. a., thrombozytären Ursprungs sind. Der hohe Gehalt an spezifischen Wachstumsfaktoren macht damit Lysate humaner Thrombozyten zu einem hervorragenden, wenn auch nicht vollständig definierten, Ersatzprodukt für die Zell- und Gewebekultur.

Wie oben ausgeführt, dienen als Ausgangsmaterial abgelaufene Thrombozytenkonzentrate, welche durch Apherese gewonnen wurden. Thrombapheresen werden in zertifizierten Blutbanken durchgeführt. Damit steht ein nach Ablauf der Verwendungsdauer nach Europäischen Richtlinien hergestelltes, für den therapeutischen Einsatz (Thrombozytenspende) zertifiziertes und qualitätsgetestetes Ausgangsprodukt zur Verfügung. Die Spenderthrombozyten werden gewaschen, in einer Salzlösung resuspendiert und in einem einfachen Gefrier-Auftau-Verfahren lysiert. Die Lysate können als Serum-Ersatz zu Basalmedien, wie MEM, DMEM, DMEM/Ham F-12 oder RPMI-1640 in einer Konzentration von 5 % (v/v) zugegeben werden.

Darüber hinaus steht mit humanen Thrombozytenlysaten (hPL) ein Kultursystem rein auf Basis humaner Faktoren zur Verfügung. Solche Systeme, frei von jeglichen Komponenten tierischen Ursprungs (animal-derived component-free) eignen sich besonders für die Stammzellkultur und im Tissue Engineering.

Fetales Kälberserum kann nicht selbst gewonnen bzw. hergestellt werden. Die mögliche Verfügbarkeit abgelaufener Spenderthrombozytenkonzentrate aus Blutbanken jedoch und die Einfachheit der Lysatherstellung geben Anlass zur Hoffnung, dass dieser innovative und erfolgreiche Ansatz eines Serumersatzes schon bald vermehrt Einzug in die Zellkulturlabors finden wird.

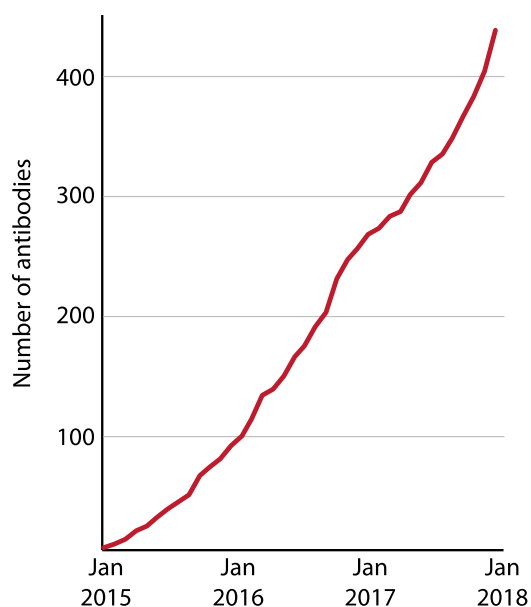
Rekombinante Antikörper (Forschung, Produktion und Implementation)

Prof. Dr. Pierre Cosson, Department of Cell Physiology and Metabolism, Universität Genf, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Der Prozess, der dazu führt, dass Tierversuche in der biomedizinischen Forschung ersetzt werden können, ist lang und komplex. Dank der Technik der rekombinanten Antikörper können Antikörper prinzipiell seit über 20 Jahren ohne Zuhilfenahme von Tieren produziert werden. Durch die Nutzung dieser Technik könnte die Anzahl der Tiere, mit denen Tierversuche im Labor durchgeführt werden, deutlich reduziert und die Forschungsarbeit gleichzeitig vereinfacht werden. Sie hat sich jedoch in den Labors der biomedizinischen Grundlagenforschung noch nicht durchgesetzt, was hauptsächlich daran liegt, dass sie recht komplex und kostenintensiv ist. Allgemein gesagt besteht unser Ziel in der Förderung des Ersatzes von tierischen Antikörpern durch rekombinante Antikörper, die vollständig in vitro hergestellt werden.

2014 haben wir in Genf ein Hochschulzentrum eröffnet, um den Labors, die Grundlagenforschung betreiben, den Zugang zur Technik der Herstellung rekombinanter Antikörper zu ermöglichen und die Anzahl der Versuchstiere in der Forschung zu reduzieren. Dieses Zentrum hat sich auf das Auffinden neuer rekombinanter Antikörper konzentriert und ca. einhundert dieser Antikörper auch produziert (Grafik 1).

Im Rahmen eines neuen, derzeit laufenden Projekts soll eine vollständige Datenbank erstellt werden, die alle bis heute bekannten rekombinanten Antikörper enthält. Diese Datenbank wird mit einem Produktionszentrum verbunden, das den Zugriff auf diese Antikörper gewährt. Langfristig verfolgen wir das Ziel, ein vollständig offenes Zentrum zu schaffen, das für die internationale Forschungsgemeinschaft Antikörper in vitro produziert. Dieses Beispiel zeigt, welche Schwierigkeiten bei der Einführung einer neuen Technologie bestehen, die eine Alternative zu Tierversuchen darstellt - aber auch, welches Potenzial diese hat!



Grafik 1: Anzahl der in der Genfer Antibody Facility verfügbaren rekombinanten Antikörper. <https://www.unige.ch/antibodies>

The Scar in the Jar – ein in vitro System zur Testung antifibrotischer Substanzen

Prof. Dr. Michael Raghunath, Leitung Fachstelle Zellbiologie und Tissue Engineering, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften ZHAW, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Narben kann man deshalb erkennen, weil sie anders aussehen als normales Gewebe. Narbengewebe ist das Resultat einer schnellen Reparatur und beschreibt eine Anhäufung von Kollagenfasern an Orten einer Wundheilungsreaktion. Diese Reaktion wurde in der Evolution nicht für gutes Aussehen selektiert, nicht einmal für die Wiederherstellung der vollen Funktion, sondern für die rasche Wiederherstellung der Gewebekohäsion („mother nature's quick fix“). Die Narbenbildung läuft relativ stereotyp ab: nach einer Verwundung, also einer Unterbrechung der lokalen Gewebearchitektur (Riss, Einschnitt, Krater), blutet es mit nachfolgender Blutstillung. Danach folgt eine Entzündungsphase, in der Fresszellen die Läsion aufsuchen, Bakterien aus dem Verkehr ziehen, zerstörtes Gewebe verdauen und Reparaturzellen, Fibroblasten und Blutgefässzellen herbeirufen (proliferative Phase). Zu diesem Zeitpunkt, ist die Wunde eine veritable Baustelle, auf der Abriss und Wiederaufbau herrschen, und wo zum Schluss der Aufbau überwiegt. Das Baumaterial ist extrazelluläre Matrix, vor allem Kollagen. Kollagen bildet Fasersysteme, die den Wunddefekt auffüllen und überbrücken, sodass Zellen darüber wandern und eine geschlossene Decke bilden können. Die Kollagenfasern sind dichter gepackt als im normalen Gewebe, daher erkennt man eine Narbe mit blossem Auge und im Mikroskop. Während der verschiedenen Phasen der Wundheilung führt die Regenerationsphase zum Schließen der Wunde. Die Kollagennarbe reift dann noch; sie verfestigt sich, nimmt aber an Volumen ab. OP-Narben beispielsweise benötigen mindestens ein Jahr, bis sie von der roten zur weißen Farbe wechseln. Jeder chirurgischer Eingriff bringt eine Narbenbildung in allen betroffenen Gewebsschichten mit sich.

Narben der Haut können Aussehen und Funktion der Haut- Verschieblichkeit und Elastizität - erheblich einschränken. Wenn ein Vernarbungsprozess jedoch ein gesamtes Organ erfasst, ist das lebensbedrohlich. Am Anfang der Narbenbildung steht die Entzündung. Dies bedeutet, dass auch ohne eine eigentliche Verwundung chronische Entzündungsprozesse (toxische Substanzen, Virusinfektionen) Vernarbungsprozesse auslösen können, die ganze Organe wie Leber und Lunge betreffen. Die Anzahl der Neuerkrankungen (Inzidenz), der Leberzirrhose (eine spezielle Bezeichnung für Leberfibrose) beträgt in den Industrieländern 250 pro 100.000 Einwohner im Jahr. Nach alkoholbedingter Leberzirrhose, ist die chronische Virushepatitis in Industrieländern mit 20–25 % die zweithäufigste Ursache, in Afrika mit 90 % die häufigste – meist Hepatitis C.

Um eine Fibrose und eine lokale Narbenbildung zu stoppen, muss man daher eine Entzündung dämpfen und in den Kollagenstoffwechsel eingreifen können. Am besten wäre es wenn man entweder die Ausscheidung von Kollagen oder seine Deposition um die produzierenden Zellen herum aufhalten könnte. Wundheilungsstudien bei klassischen Versuchskleintieren wie Ratte und Maus müssen berücksichtigen, dass Hautwunden bei diesen Tieren eher durch Kontraktion als durch Narbenbildung heilen. Besondere Formen der Narbenbildung wie das Keloid scheinen dem Menschen eigen zu sein und lassen sich nur unvollkommen im Tierversuch abbilden. Leberfibrosemodelle werden in der Regel bei Ratten durch Verabreichung lebertoxischer Substanzen wie Tetrachlorkohlenstoff erzeugt. Tierversuche sind aufwendig und komplex.

Es bieten sich also Zellkultursysteme an, um in vitro Antifibrotika vorzutesten. Leider ist die Kollagendeposition, also die Bildung eines Fasergerüsts um Zellen herum im Standard-Kulturmedium sehr ineffizient. Das liegt daran, dass das Enzym BMP-1, welches das ins Kulturmedium abgegebene Prokollagen zu Kollagen kürzt, im wässrigen Milieu nur sehr lang-

sam arbeitet. Nur Kollagen, nicht aber Prokollagen, kann sich zu unlöslichen Fasern zusammenlagern. BMP-1 ist daher ein limitierender Faktor der Kollagenmatrixbildung in vitro. Dies ist in den meisten akademischen und pharmazeutischen Arbeitsgruppen immer noch nicht bekannt. Das Standardkulturmedium ist ein artifizielles, hochwässriges Milieu, in dem sich Zellen normalerweise nicht befinden. In der Realität sind Zellen innen mit einer grossen Anzahl an Makromolekülen gefüllt, und auch die Mikroumgebung der Zellen wird von Makromolekülen beherrscht, es gibt wenig freies Wasser, weder im Innern der Zellen, noch in ihrer Umgebung. Diese Bedingung nennt man macromolecular crowding. Wir haben seit 15 Jahren künstliches macromolecular crowding für die Zellkultur entwickelt (Chen et al 2011). Das Einführen von Makromolekülen (meistens Zuckerpolymere) beschleunigt die Aktivität des Prokollagen trimmenden Enzyms BMP-1 rasant und führt damit zu einer raschen Konversion von Prokollagen zu Kollagen und damit zum ersten Mal zu einer effizienten Kollagendeposition in vitro. Weitere Enzyme, die das Kollagengerüst chemisch vernetzen und damit stabilisieren, werden ebenfalls beschleunigt, ebenso die Polymerisation von Kollagenmolekülen, die Fibrillenbildung. Mithilfe von macromolecular crowding haben wir damit ein intelligentes Kultursystem geschaffen, in dem die gesamte Narbenkaskade in einer Kulturschale abgebildet werden können, und in dem die relevanten biochemischen und enzymatischen Prozesse effizient ablaufen.

Wir haben das System (Scar in a Jar) erfolgreich getestet und konnten mit antifibrotischen Substanzen zweier verschiedener Pharmafirmen zweifelsfrei nachweisen, welche Substanz wirkt, und welche nicht (Chen et al. 2009). Hätte eines der Unternehmen macromolecular crowding in vitro angewandt, wäre die Nichtwirksamkeit der Substanz klarer zu Tage getreten und hätte die darauffolgenden Tierversuche überflüssig gemacht. Im Nachhinein erklärte sich, warum die Tierversuchsergebnisse unklare Ergebnisse bei erheblichen Kosten erbrachten. Die „Narbe in der Retorte“ (Scar-in-a-Jar) schließt daher eine Testlücke in der Entwicklung von Antifibrotika und wurde inzwischen von der Industrie angenommen. Es ist seit 2011 bei GlaxoSmithKline in der erfolgreichen in vitro Anwendung für die Testung von Substanzen zur Behandlung der Lungenfibrose.

Referenzen

Chen CZC, Loe F, Blocki A, Peng Y, Raghunath M. Applying macromolecular crowding to enhance extracellular matrix deposition and its remodeling in vitro for tissue engineering and cell-based therapies. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011 Apr 30;63(4-5):277-290.

Chen C, Peng Y, Wang Z, Fish, P, Kaar J, Koepsel R, Russell A, Lareu R., Raghunath, M. 2009. The Scar-in-a-Jar: Studying antifibrotic lead compounds from the epigenetic to extracellular level in a single well. *Br J Pharmacol* 158(5):1196-209

Mikrophysiologische Systeme in der translationalen Forschung – Anwendungen und Perspektiven

PD Dr. rer. nat. Alexander S. Mosig, Institut für Biochemie, Universitätsklinikum Jena, anlässlich der 11. STS-Tierversuchstagung "Das 3R-Kompetenzzentrum (3RCC) – bessere Forschung mit weniger Tierversuchen?" vom 18. Mai 2018 in Olten

Die Rolle des Mikrobioms für die Funktion des menschlichen Darms ist in den letzten Jahren zunehmend in das Zentrum der Aufmerksamkeit gerückt. Es wird immer deutlicher, dass eine physiologische Darm-Mikrobiom-Interaktion essentiell für die Erhaltung der Gesundheit ist. Eine Verschiebung der Zusammensetzung des Mikrobioms (definiert als die Gesamtheit aller den Menschen besiedelnden Mikroorganismen) zu einem physiologisch ungünstigen oder gar pathogen-dominierten Mikrobiom (Dysbiose) hat daher wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen wie beispielsweise entzündliche Darmerkrankungen, Organversagen bei kritisch Kranken und bei der Entstehung von Sepsis.

Im Verlauf der akuten Sepsis ist der Verlust der epithelialen und endothelialen Darmbarrierefunktion eine typische pathologische Veränderung. Als Grund hierfür werden derzeit unterschiedliche Mechanismen diskutiert. Es wird angenommen, dass sowohl Signalprozesse einer überschießenden Immunreaktion, als auch eine direkte Interaktion der mikrobiellen Pathogene mit den Epithel- und Endothelzellen zu einem Verlust der Barrierefunktion führen. Als Folge der nachfolgenden systemischen Entzündungsreaktionen und Infektionen kommt es zu multiplen Organfunktionsstörungen, wobei die Leber aufgrund ihrer direkten Verbindung zum Darm mit als erstes Organ betroffen ist. Die Leber beherbergt ca. 80% aller Makrophagen des Körpers. Zirkulierende Monozyten patrouillieren ständig innerhalb des hepatischen Gefäßsystems auf der Suche nach Pathogen-assoziierten molekularen Substanzen und sind in der Lage nach deren Erkennung in das Lebergewebe einzuwandern. Zur Vermeidung unerwünschter Immunreaktionen unter physiologischen Bedingungen werden unter physiologischen Bedingungen Endotoxine des Mikrobioms in definierten Grenzen von der Leber toleriert. Für die Sicherstellung einer effizienten Infektionsabwehr ist jedoch eine strikte Regulation der Entzündungsreaktion einerseits und einer Immuntoleranz andererseits notwendig. In diesem Zusammenhang stellt die Aktivierung von Makrophagen einen zentralen Aspekt dar, da diese Zellen in der Lage sind, sowohl Entzündungsreaktionen zur Bekämpfung bakterieller Infektionen als auch die Tolerierung physiologischer Endotoxinmengen zu vermitteln.

Aufgrund der Limitationen gegenwertig verfügbarer *in vitro* Methoden wird häufig zur Untersuchung der physiologischen Grundlagen einer physiologischen Darm-Leber-Interaktion bzw. ihrer Deregulation bei der Entstehung von Infektionen und Sepsis auf Tiermodelle zurückgegriffen. Wichtige Gemeinsamkeiten der Maus mit dem Menschen in der Anatomie und Genetik, sowie geringe Haltungskosten, hohe Reproduktionsraten und ein kurzer Lebenszyklus im Vergleich zu anderen Säugetieren, haben das Mausmodell in den letzten Jahren zu einem viel verwendeten Tiermodell in der Entzündungsforschung werden lassen. Aufgrund von offensichtlichen Unterschieden in der Ernährung, dem Lebensraum und der Körpergröße zwischen Maus und Mensch, existieren jedoch wesentliche Unterschiede zwischen den Spezies. So haben zum Beispiel speziesspezifische Bedürfnisse an den Metabolismus evolutionsbedingt zu signifikanten Unterschieden im Aufbau und der Mikroanatomie des Darms und der Funktion und Zusammensetzung des Immunsystems geführt.

Aufgrund dieser wichtigen Einschränkungen haben wir mikrophysiologische Modelle des menschlichen Darms und der Leber entwickelt, mit denen wir auf molekularer und zellulärer Ebene die komplexen Interaktionen beider Organe unter physiologisch relevanten Bedingungen *in vitro* detailliert darstellen können. Die Organmodelle werden bereits routinemäßig als zentrale Werkzeuge für die Untersuchung der pathophysiologischen Grundlagen des Organversagens bei der Sepsis und bei der Entwicklung neuer Therapieansätze für den Patienten

genutzt. Gleichzeitig bilden Sie die Grundlage für einen nachhaltigen Ersatz von Tierversuchen in der Forschung des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsis des Universitätsklinikums Jena und darüber hinaus in überregionalen Forschungsprojekten mit Partnern aus der akademischen und industriellen Forschung. In meinem Vortrag möchte ich Ihnen diese Organmodelle und die dazugehörige Organ-on-a-chip Technologie gern näher vorstellen.