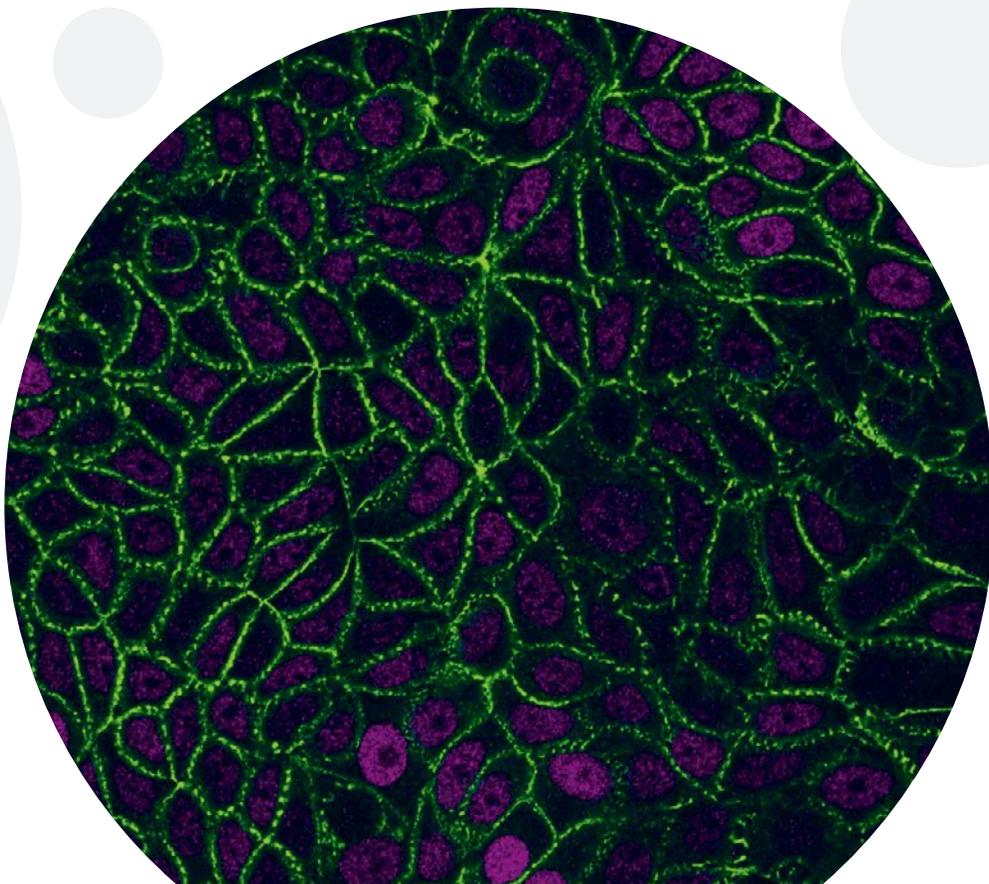


Leuchtendes Leben.
Fluoreszierende Zellen
werden mit dem
„E-Morph“-Test
ausgewertet.

Verräterische Blasen

Hormone sind lebenswichtig, eigentlich. Aber ein Zuviel kann schaden. BfR-Wissenschaftler Dr. Sebastian Dunst und sein Team haben einen tierversuchsfreien Test entwickelt, mit dem unerwünschte hormonelle Effekte von Chemikalien erkannt werden können.



Wenn man genau hinsieht, erkennt man sie. Winzige Waben, eingezwängt zwischen feinen grünschimmernden Linien. „Die Waben erinnern mich an die Blasen in einer Luftpolsterfolie“, beschreibt Dr. Sebastian Dunst das mikroskopische Bild. Wir sind im abgedunkelten Mikroskopie-Raum des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren am BfR in Berlin-Marienfelde. Er ist vollgestellt mit Computern und modernen, elektronisch gesteuerten Mikroskopen, mit denen man selbst kleinste Details einer Zelle sichtbar machen kann.

Eine mikroskopische Aufnahme ist auf den Bildschirm projiziert. Die zarten grünen Linien sind die Außenhüllen von menschlichen Zellen, die Zellmembranen. Dicht an dicht pflastern die Zellen den Bildschirm. Sie verknüpfen sich zu einem Gewebe, das nur durch die „Luftpolster“ zwischen den Zellen unterbrochen wird. Für den Biologen Dunst und sein Team stehen diese blasenartigen Veränderungen der Zellmembran im Mittelpunkt eines neuen, von ihnen entwickelten Tests, den sie „E-Morph“ genannt haben. E-Morph prüft gewissermaßen, ob das Zellgewebe zusammenhält oder zu luftig oder gar ausgefranst ist.

Molekulare Taue

Um das Prinzip von E-Morph zu verstehen, muss man etwas weiter ausholen. Die Kontakte zwischen den Zellen stellt hauptsächlich das fadenförmige Eiweiß (Protein) E-Cadherin her, das gleichmäßig in den Zellmembranen jeder Zelle verankert ist. Wie molekulare Taue verknüpfen nun die E-Cadherin-Proteine die Zellhüllen benachbarter Zellen fest miteinander. Bringt man die Zellen jedoch mit bestimmten chemischen Substanzen in Kontakt, verändern die E-Cadherine ihre Anordnung. Sie lagern sich stärker zusammen, wodurch jene Aussparungen der Zellmembranen entstehen, die als „Luftpolster“ oder Blasen im mikroskopischen Bild erscheinen.

Überraschenderweise werden die Verbindungen zwischen den Zellen dadurch nicht schwächer. „Sobald sich die Blasen bilden, werden die Zellen stabiler und haften viel stärker aneinander“, erläutert Dunst den Vorgang. „Das kann im Fall von Krebszellen bedeuten, dass in diesem Zustand die Bildung von Absiedlungen, Metastasen, erschwert wird, weil die Zellen nicht mehr aus dem Tumorgewebe auswandern können.“ Das Gewebe bleibt also fest verknüpft.

Der E-Morph-Test untersucht, wie verschiedene Chemikalien oder Wirkstoffe den Zusammenhalt der Zellen – und damit das Risiko von Metastasen (Tochtergeschwülsten) – beeinflussen. Im Zentrum stehen das weibliche Geschlechtshormon Östrogen und Substanzen, die seine Wirkung nachahmen oder abschwächen. Östrogen macht das Gewebe „lockerer“, es kann die Bildung von Metastasen fördern. Ihm verwandte östrogenähnliche Stoffe sind damit ein Risiko. Chemische Verbindungen, die Östrogen hemmen, senken dagegen das Risiko und werden deshalb auch in der Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt.



Mikroskopische Aufnahmen: Dr. Sebastian Dunst und sein Team untersuchen am Deutschen Zentrum zum Schutz von Versuchstieren Veränderungen der Zellmembran.

Das klingt theoretisch, hat aber ganz praktische Bedeutung. In der Umwelt kommen etliche künstlich hergestellte oder natürliche Substanzen vor, die hormonähnlich wirken und etwa östrogenartige Effekte haben können. Diese Stoffe können in ungünstigen Fällen zum Beispiel die Furchtbarkeit beeinträchtigen oder Krankheiten wie Krebs begünstigen.

Auf Hormonwirkung geprüft

In der EU müssen deshalb Chemikalien und Pestizide daraufhin geprüft werden, ob sie schädliche hormonähnliche Wirkungen haben. In der Fachsprache werden solche Substanzen als endokrine Disruptoren bezeichnet. Der E-Morph-Test kann helfen, sie aufzuspüren.

Dunsts Verfahren zur Erkennung hormoneller Effekte von Chemikalien ist weitgehend automatisiert. Eingesetzt werden menschliche Brustkrebszellen. Das hat zwei Gründe. Zum einen besitzen diese Zellen typische Eigenschaften intakter Zellen der Brustdrüse, sind also empfänglich für die Wirkung von Östrogen. Zum anderen lassen sich Krebszellen anders als gesundes, „normales“ Gewebe leicht im Labor vermehren.

Östrogen macht Zellen locker

Die Zellen werden zunächst mithilfe einer chemischen Östrogenblockade durch das Krebsmedikament Fulvestrant in einen Zustand versetzt, in dem die Zellen die charakteristischen Blasen zwischen den Zellmembranen bilden. Dann wird die zu prüfende Substanz hinzugegeben. Nun wird nachgesehen, ob sich die Zellkontakte wie unter Östrogeneinfluss lockern und die Blasen verschwinden. Das kann darauf hindeuten, dass die Prüfsubstanz hormonähnlich wirkt und das Tumorrisiko erhöht.

Die robotergestützte Testauswertung erfolgt rasch und ermöglicht das Überprüfen vieler Stoffe in kurzer Zeit. Sebastian Dunst hofft, dass das Verfahren hilft, Chemikalien sicher anzuwenden und neue Wirkstoffe für die Krebsbehandlung zu erproben. Dass der Test am Deutschen Zentrum zum Schutz von Versuchstieren am BfR entwickelt wurde, ist dabei kein Zufall. Denn er ist eine mögliche Alternativmethode zu bislang vorgeschriebenen Tierversuchen bei Chemikalien- und Medikamententests. „Wann wir diese Tierversuche vollständig ersetzen können, ist eine andere Frage“, schränkt Dunst ein. „Zurzeit ist das noch nicht möglich.“

Dunst und sein Team haben den E-Morph-Test zunächst weltweit zum Patent angemeldet. „Das Verfahren gibt Auskunft darüber, wie sich Zellen und Gewebe unter dem Einfluss von Hormonen oder hormonähnlichen Substanzen tatsächlich verändern“, sagt Dunst. „Es ist damit wirklichkeitsnäher als Tests, die unter stark vereinfachten Bedingungen nur einzelne wenige Aspekte der Hormonwirkung registrieren.“ E-Morph kann für zwei Anwendungen interessant sein – zum einen für den Test von neuen Arzneimittel-Wirkstoffen, und zum anderen für die Prüfung von Chemikalien, die auf den Markt kommen sollen.

Ein Test für Pharmazie und Chemie

Damit das Patent letztlich auch tatsächlich wirksam wird, muss es noch separat in jedem einzelnen Land zugelassen werden. Ein aufwendiger Prozess, denn stets muss ein eigener Patentanwalt beauftragt werden, der der Landessprache kundig ist und die Patentansprüche durchsetzt. Deshalb muss ausgewählt werden, wo der Test angeboten werden soll. „Infrage kommen in erster Linie Staaten mit einer starken chemischen oder pharmazeutischen Industrie“, erläutert der Wissenschaftler. Und damit Länder wie die USA, Deutschland, Frankreich oder Japan.

Dunst arbeitet seit rund vier Jahren am BfR, zuvor studierte er in Dresden Biologie und promovierte dort auch. Er forschte an Taupflanzen und entdeckte dabei seine Liebe zur Mikroskopie. Am BfR gefällt ihm, dass seine Arbeit wichtig für Mensch wie Tier ist. „Es ist keine abgehobene Wissenschaft, man kann viel bewirken“, sagt er. „Dabei ist es mir ganz besonders wichtig, im Team zu arbeiten – gemeinsam lässt sich viel erreichen.“ Der E-Morph-Test ist ein Beispiel dafür – womöglich ein sehr patentes. ■

Mehr erfahren:

Mitteilung Nr. 023/2020 des BfR vom 20. Mai 2020

GEBÄRMUTTERHALSKREBS BESSER VERSTEHEN

Gebärmutterhalskrebs ist weltweit der vierthäufigste bösartige Tumor der Frau. Um den Krankheitsverlauf besser zu verstehen und neue Therapien zu testen, entwickelt Juniorprofessor Peter Loskill von der Eberhard Karls Universität Tübingen mit menschlichen Zellen aus dem Gebärmutterhals (Cervix) „Mini-Organ“. Sie ahmen die Krankheit und ihre Vorstufen im Menschen auf einem „Gewebechip“ nach und ermöglichen es, Immunzellen im Kontakt mit dem Krebs zu studieren.

BARRIEREFREI? BESSER NICHT IM GEHIRN

Das Gehirn ist ein empfindliches Organ. Es wird durch eine biologische Barriere, genannt Blut-Hirn-Schranke, vor schädlichen Substanzen und Krankheitserregern geschützt. Welche Nachteile eine durchlässige Blut-Hirn-Schranke hat, untersuchen Dr. Petra Hundehege von der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und ihre Arbeitsgruppe. Sie arbeiten an einer – tierversuchsfreien – Computersimulation, mit der Schäden an der Blut-Hirn-Schranke untersucht werden können, wie sie etwa nach einem Schlaganfall oder einer Schädelverletzung auftreten können.

WENIGER TIERVERSUCHE, BESSERE ERGEBNISSE

Mangelhafte Statistik-Kenntnisse können die Qualität wissenschaftlicher Ergebnisse etwa in der biomedizinischen Forschung schmälern. Fragwürdige Resultate wiederum können überflüssige Studien – und damit überflüssige Tierversuche – zur Folge haben. Das Team von Professor Daniel Hofmann von der Universität Duisburg-Essen will Abhilfe schaffen. Die Gruppe entwickelt die (frei zugängliche) Software „BASTA“ (das steht für „Bayes statistics for animal research“). Mit BASTA soll es leichter werden, Tierzahlen zu planen, Versuche auszuwerten und Ergebnisse zu veröffentlichen.

ZEBRAFISCHE SCHÜTZEN GEHIRNENTWICKLUNG

Schädliche Stoffe können die Entwicklung des Gehirns im Mutterleib beeinträchtigen. Chemikalien und Medikamente müssen deshalb darauf getestet werden, ob sie giftig für das Nervensystem (neurotoxisch) sind. Diese gesetzlich vorgeschriebene Prüfung erfolgt zurzeit an Mäusen und Ratten. Eine mögliche Alternative anstelle der Nager sind die Embryonen des Zebrafischs (*Danio rerio*). Die Forschergruppe um Dr. Stefan Scholz vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung in Leipzig prüft, ob sie als Modellorganismen geeignet sind.

FRISCHE LUFT FÜR DIE ASTHMAFORSCHUNG

Asthma ist eine chronische Entzündung der Atemwege, die häufig allergische Ursachen hat. Um den Ausbruch und den Verlauf dieses verbreiteten „Volksleidens“ besser zu verstehen, entwickelt das Team um Professor Holger Garn von der Philipps-Universität Marburg eine „Miniaturausgabe“ der Lunge in der Petrischale, Organoid genannt. Als Grundlage der Organoiden dient den Forscherinnen und Forschern Gewebe aus den Atemwegen von Maus und Mensch.

ALTERN UNTER DEM MIKRO- SKOP

Die Idiopathische Lungenfibrose ist ein chronisches Leiden, das nach einigen Jahren meist zum Tod führt. Dabei wird die Lunge durch wucherndes Bindegewebe (Fibrose) eingeengt. Vermutlich ist vorschnelles Altern am Entstehen der Krankheit beteiligt. Am Helmholtz-Zentrum München entwickelt die Arbeitsgruppe um Dr. Mareike Lehmann nun Methoden, die auf mikroskopischen Gewebeschnitten aus der menschlichen Lunge beruhen. An ihnen will das Team das vorschnelle Altern und die Fibroseentstehung studieren, einen Test entwickeln und Wirkstoffe testen. Damit können belastende Tierversuche ersetzt werden.

Mikro-Organ statt Tierversuch

MIT DER TAUFLIEGE GEGEN NIERENLEIDEN

Die Nieren reinigen das Blut. Ein Zuviel des blutzuckersenkenden Hormons Insulin im Blut (wie beim Typ-II-Diabetes oder „Alterszucker“) kann jedoch die Filtersysteme der Nieren, Glomeruli genannt, schädigen und ein Nierenversagen fördern. Um diese Vorgänge besser zu verstehen und Nierenversagen vorzubeugen, erforschen Dr. Lucas Kühne und sein Team vom Universitätsklinikum Köln die „Nierenzellen“ der Taufliege (*Drosophila melanogaster*). Das hat nicht nur wissenschaftliche Vorzüge, da die Tiere leicht zu züchten sind und sich rasch vermehren, sondern kann auch helfen, die Zahl der bislang verwendeten Versuchstiere wie Mäuse oder Ratten zu verringern.

Ob Taufliege, Zellkultur oder Software – es gibt viele Ansätze, um herkömmliche Experimente an Tieren zu verringern. Ein Überblick über Vorhaben, die im Jahr 2019 eine Förderzusage durch das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren am BfR erhielten.

EMBRYO 2.0

Verborgen vor der Außenwelt wächst der Embryo heran. Das macht es schwierig, seine Entwicklung im Detail zu verstehen. Embryonale Stammzellen der Maus können jedoch Licht in das Dunkel bringen, hoffen Dr. Jesse Veenvliet und sein Team vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin. Diese ursprünglichen Zellen sind imstande, alle Arten von Gewebe zu bilden. Unter bestimmten Bedingungen können sie zu Gebilden heranwachsen, die frühen Embryonen ähneln. Mit modernen Untersuchungsmethoden will man der Vielfalt dieser Entwicklungsprozesse nachspüren.