

Zellhaufen statt Versuchstiere

Jahr für Jahr sterben nur schon in der Schweiz Hunderttausende Tiere für die Forschung. Experimente an künstlichen Miniaturorganen könnten die Zahl der Versuchstiere künftig stark reduzieren. **Von Juliette Irmer**

Für den Erkenntnisgewinn und den Fortschritt der Wissenschaft leiden und sterben Tiere. Die Schweiz und die EU bekennen sich jedoch zum sogenannten 3-R-Prinzip: Replace, Refine, Reduce. Das heisst, wenn möglich auf Tierversuche zu verzichten, schonendere Methoden einzusetzen und die Zahl der Tiere zu verringern. Unter den Ersatzmethoden gelten vor allem Organoide - künstliche Miniaturorgane - als vielversprechende Schlüsseltechnologie.

2020 wurden in der Schweiz 556 107 Versuchstiere verwendet. Am häufigsten Mäuse (62,3 Prozent), Vögel (11,9 Prozent), Ratten (9,5 Prozent) und Fische (6 Prozent), in 190 Fällen (0,034 Prozent) auch Primaten. Tierversuche werden vor allem in der Grundlagenforschung, der Herstellung und Qualitätskontrolle medizinischer Produkte und der medizinischen Forschung durchgeführt.

In der Grundlagenforschung geht es darum, die biologischen Prozesse des Lebens zu verstehen. Trendthemen sind etwa Altern, Übergewicht oder das Mikrobiom. «Wir haben sehr viel von der Maus gelernt und tun es noch heute», erklärt der Biochemiker Marcel Leist von der Universität Konstanz und Leiter des Zentrums für Alternativen zum Tierversuch in Europa (CAAT-Europe). Die Kontrolle des Appetits zum Beispiel könne man nicht in einer Zellkultur untersuchen. Das Argument von Tierschützern, dass die Ergebnisse gerade der Grundlagenforschung selten auf den Menschen übertragbar sind, weist Leist zurück: «Es kann sein, dass die Ergebnisse aus der Maus oder anderen Tieren medizinisch nicht direkt übertragbar sind, aber der Erkenntnisgewinn ist trotzdem da, auch wenn das Hormon oder der Faktor, der in der Maus funktioniert, das nicht im Menschen tut.»

«Forschung am und für das Tier»

«Eine Maus ist kein Mensch, trotzdem sind beides Säugetiere und teilen bestimmte Aspekte ihrer Biologie», sagt auch Michael Hottiger von der Universität Zürich und Präsident des Vereins Forschung für Leben. In vielen Tierarzneien sei der gleiche Wirkstoff enthalten wie in Medikamenten für den Menschen, etwa Antibiotika, Schmerzmittel, Insulin oder Beruhigungsmittel. «Forschung am Tier ist auch immer Forschung für das Tier», sagt Hottiger, «denn das Interesse der Tierbesitzer ist klar: Sie erwarten für ihr Tier die gleiche Behandlung wie für sich selbst.»

Marcel Leist kritisiert jedoch eine zuweilen wenig hinterfragte Routine in Sachen Tierversuche: «Der häufigste Tierversuch sieht so aus: Ein Doktorand arbeitet am Gen X. Er weiss nicht, was es tut, und stellt eine Maus her, der das Gen fehlt, um zu sehen, was passiert.» Das spiegelt sich auch in den Zahlen wider: Fast die Hälfte der verwendeten Mäuse und Ratten sind genetisch verändert. Das Beharren auf dem Mausmodell habe aber immer wieder in Sackgassen geführt: «Die Mausmodelle für neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson etwa haben total versagt», sagt Leist. Es seien Tau-

BERTHOLD STEINLBERGER/LANF/NESTOR



sende und Abertausende Versuche mit falschen Grundannahmen gemacht worden. Er ist überzeugt, dass man viel früher und mehr in die Forschung zu Alternativmethoden hätte investieren müssen.

Hoffnungsträger sind sogenannte Organ-on-a-Chip-Systeme, die von der Pharmaindustrie inzwischen bei der Suche nach Wirkstoffen genutzt werden, weil sich mögliche Kandidaten damit schneller und effizienter identifizieren und auf ihre Verträglichkeit testen lassen. «Da existiert eine rationale Triebkraft», so Leist. «Ein Unternehmen wird keinen schlechten Tierversuch machen, wenn eine Alternative besser und günstiger ist.» Bei diesen Systemen handelt es sich um im Labor gezüchtete Zellen, die

Sind die Bedingungen gut eingestellt, erfüllen Miniaturorgane ihre Stoffwechsel- und Gewebefunktionen mehrere Monate lang.

sich auf einem Chip zu etwa erbsengrossen Miniaturorganen, den Organoiden, entwickeln. Was sich einfach anhört, ist eine Kunst für sich: Die Wissenschaftler müssen den Lebensraum der Zellen so gestalten, dass sie sich selbstorganisiert dreidimensional entfalten, Zellkolonien bilden und wie ein echtes Organ verhalten. Das Trägermedium muss so beschaffen sein, dass die Zellen darauf haften und wachsen können, die Nährlösung - künstliches Blut - muss richtig zusammengestellt sein und in der korrekten Geschwindigkeit im System zirkulieren.

«Leberzellen sind besonders sensibel. Wenn sie sich nicht dreidimensional ausrichten können, bilden sie keine Gallengänge und verlieren schnell ihre Form und Funktion. Eine Leberzelle ist dann nicht mehr länger eine Leberzelle», erklärt die Chemikerin Ute Schepers vom Karlsruher Institut für Technologie, die solche Organchips entwickelt. Auch viele andere Zelltypen verlieren ihre zellspezifischen Eigenschaften, wenn man sie in der üblichen, zweidimensionalen Petrischalen-Kultur hielte.

Optisch ähneln Organoide ihren grossen Cousins, den echten Organen, überhaupt nicht. «Wie eine Leber sieht das nicht aus, eher wie ein würfelförmiger Pressschinken», sagt Schepers, «aber funktionell kommt das Modell dem echten Organ schon sehr nahe.» Sind die Lebensbedingungen gut eingestellt, erfüllen Miniaturorgane ihre Stoffwechsel- und Gewebefunktionen mehrere Wochen oder Monate lang. Damit ist die Voraussetzung für die Simulation eines echten Organs geschaffen. Die Miniaturisierung ermöglicht es zudem, etliche Versuchsreihen parallel und automatisch durchzuführen.

Inzwischen können verschiedene Organoide über Blutgefässe miteinander verbunden auf einem Chip in der Grösse eines USB-Memory-Sticks platziert werden, um das Zusammenspiel der Organe nachzubilden. «Da gibt es Nieren, die Urin ausscheiden, und Lungen, die atmen», sagt Marcel Leist. «Das Feld explodiert gerade.» Auch, weil die Entwicklung von modernen Medikamenten Probleme verursacht.

30 Prozent der Medikamente, die neu auf den Markt kommen, sind menschliche Proteine - beispielsweise Antikörper, die zur spezifischen Behandlung bestimmter Krebs-

erkrankungen eingesetzt werden. «In solchen Fällen sind Tierversuche aber zu 100 Prozent unsinnig, weil sie im Tier nur eine Allergie hervorrufen», erklärt Leist.

Ein grosses Feld beim Ersatz von Tierversuchen stellt auch die Qualitätskontrolle der bereits produzierten Medikamente oder Impfstoffe dar. Jede Charge muss auf Verunreinigungen untersucht werden. «Ich schätze, dass mittlerweile 80 Prozent der Tierversuche in diesem Bereich ersetzt wurden», sagt Leist.

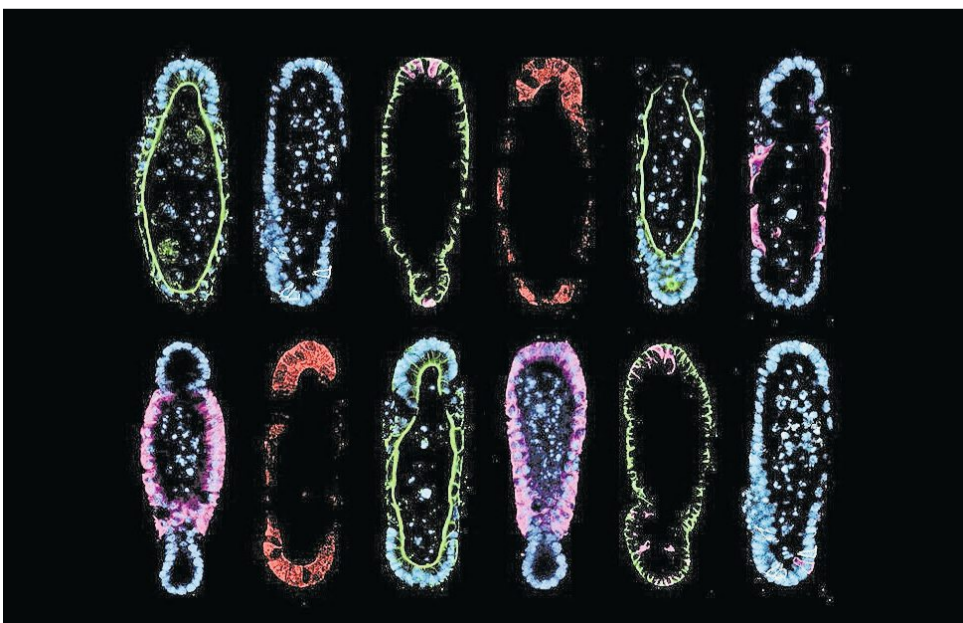
«Tierversuche sind unabdingbar»

Ein Beispiel dafür ist der Pyrogenstest, mit dem festgestellt wird, ob in Arzneimitteln fieberauslösende Substanzen enthalten sind. Jahrzehntlang wurde dieser Test an Kaninchen durchgeführt. Seit 2010 gilt der sogenannte Monozyten-Aktivierungstest, für den lediglich menschliches Blut verwendet wird, als vollwertiger Ersatz für den Pyrogenstest. Diese Umstellung hat die Zahl der verwendeten Kaninchen drastisch reduziert.

«Zurzeit heisst es ja immer wieder, wir hätten keine Covid-19-Impfstoffe ohne Tierversuche», sagt Marcel Leist. «Die Wahrheit aber ist: Allein mit Tierversuchen hätten wir auch keine Impfstoffe.» Das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland prüft mit neuen Methoden pro Woche drei Chargen Impfstoff, mit langwierigen Tierversuchen wäre das undenkbar.

Trotz allen Fortschritten werden Organoide die Tierversuche auch in Zukunft nicht vollständig ersetzen können. «Wenn es um komplexe Wechselwirkungen zwischen Zellen, Gewebe und dem Gesamtorganismus geht, sind Tierversuche unabdingbar», stellt Michael Hottiger klar. «Bestimmte Grundlagenforschung und auch angewandte Forschung muss möglich bleiben», sagt Marcel Leist. «Wird eine neue chirurgische Methode entwickelt, wäre es mir schon lieb, wenn der Chirurg das vorher geübt hat.» Gleichzeitig sieht der Biochemiker die Wissenschaft an einem Übergang, an dem Ersatzmethoden nicht länger als Bremse, sondern als etwas Positives wahrgenommen werden. «Als ich 2006 meine Professur antrat, wurde darüber diskutiert, ob wir technologiefeindlich seien. Inzwischen hat sich die Überzeugung durchgesetzt, dass es ein Zukunftsmarkt ist.»

2020 wurden in der Schweiz rund 550 000 Versuchstiere verwendet, fast 10 Prozent waren Ratten.



Organoide: Im Labor gezüchtete Zellen, die sich auf einem Chip entwickeln.

MARIE MICHALSKY/EPFL