„DIE ENTWICKLUNG VERSUCHSTIERFREIER TECHNIKEN ZUR AUFLÄRUNG DER WIRKMECHANISMEN VON SCHADSTOFFEN UND ZUR RISIKOBEWERTUNG VON CHEMIKALIEN UNTERSCHIEDLICHSTER ART IST EINES DER WICHTIGSTEN ZIELE DER MODERNEN TOXIKOLOGIE.“

Pablo Steinberg

Die Toxikologie, eine versuchstierfreie Wissenschaft?

DOI: 10.1007/s12268-016-0678-z

© Springer-Verlag 2016

■ Die Toxikologie versteht sich als eine „translationale Wissenschaft“, bei der Erkenntnisse und Methoden der Grundlagenwissenschaften zur Aufklärung von toxikologisch relevanten Effekten und Mechanismen potenzieller Schadstoffe genutzt werden. Die Gesellschaft für Toxikologie e. V. hat in ihrer Denkschrift *Toxikologie in Deutschland 2015* die Bedeutung des Fachgebietes dargestellt und die Perspektiven bezüglich der zukünftigen Entwicklung aufgezeigt [1]. Darin wird u. a. zu Recht darauf hingewiesen, dass die Entwicklung versuchstierfreier Techniken, die zur Aufklärung der Wirkmechanismen von Schadstoffen führen und bei der Risikobewertung von Chemikalien unterschiedlichster Art zum Einsatz kommen können, eines der wichtigsten Ziele der modernen Toxikologie ist.

Auf dem Gebiet der *in vitro*-Methoden ist die Entwicklung von komplexen Zellkultursystemen (z. B. dreidimensionale Zellkulturen, dynamische Zellkulturen in Bioreaktoren und die Ko-Kultivierung unterschiedlicher Zelltypen) hervorzuheben, die den Aufbau von Geweben, so wie sie *in vivo* vorkommen, sehr viel besser widerspiegeln als die „klassische“ Monolayer-Kultivierung eines bestimmten Zelltyps. Darüber hinaus ist die Entwicklung von *organ-on-a-chip*-Modellen zu erwähnen [2]. Dabei werden Zellkulturchips eingesetzt, auf denen lebende Zellen (z. B. aus Leber, Gehirn, Haut, Niere oder Darm) in organotypischer dreidimensionaler Anordnung jeweils die komplette Funktion eines Organs in kleinerem Maßstab abbilden und – so wie das im Körper des Menschen der Fall ist – miteinander verbunden sind.

Mittlerweile ist es möglich, induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) in verschiedene Humanzelltypen zu differenzieren, sodass diese für den Einsatz in toxikologischen *in vitro*-Tests zur Verfügung stehen. So kann auf die aus ethischer Sicht sehr kontrovers diskutierte Anwendung von Humanembryonalstammzellen verzichtet werden. Ob und in welchem Umfang iPSCs bzw. aus diesen Zellen differenzierte Zellen in Toxizitätstests zukünftig tatsächlich eingesetzt werden können, bleibt abzuwarten.

Im Rahmen des US-amerikanischen Tox21-Programms [3] geht es um eine vollständige Neuausrichtung der Sicherheitsprüfung von

Chemikalien, die auf der Verwendung von Hochdurchsatzmethoden mit humanen Zellkulturmodellen [4] in Kombination mit *in silico* (computer-gesteuerten)-Methoden basiert und auf Tierversuche verzichtet. Ein vorrangiges Ziel dieser Initiative ist die Identifizierung von *adverse outcome pathways* (AOPs), die die Aneinanderreihung von Effekten beschreiben, die vom molekularen Angriffspunkt einer Chemikalie bis hin zur Manifestation einer bestimmten Form von Toxizität führt [5]. Um beispielsweise die Frage zu klären, ob eine Chemikalie hautsensibilisierend wirken kann, soll in Zukunft anhand verschiedener *in vitro*-Tests die Prüfung möglich sein, ob die zu bewertende Chemikalie nach dem AOP eine Hautsensibilisierung hervorruft.

Beim *read-across*-Verfahren nimmt man an, dass gleichartige Chemikalien eine gleichartige Toxizität aufweisen [6]. Bei der Vorhersage der Toxizität einer neuen Chemikalie kann man nach diesem Verfahren die Informationslücken bezüglich der neuen Chemikalie durch Rückgriff auf bereits vorhandene Informationen über strukturell ähnliche Stoffe füllen.

International und behördlich anerkannte Protokolle zur versuchstierfreien Prüfung der erbgutschädigenden, phototoxischen, haut- und augenreizenden sowie hautsensibilisierenden Wirkung von Chemikalien stehen seit längerer Zeit zur Verfügung [7]. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass bis heute versuchstierfreie Testsysteme zur Prüfung der langfristigen Toxizität von Chemikalien fehlen und dass die neuen zur Verfügung stehenden versuchstierfreien Testsysteme erst validiert werden müssen. Dafür sind aber erhebliche finanzielle Mittel nötig.

Anders als auf vielen Gebieten der Toxikologie muss im Bereich der medizinischen und biowissenschaftlichen Grundlagenforschung auf Versuchstiere, in diesem Fall als Krankheitsmodelle, zurückgegriffen werden, da eine Vielzahl von Krankheitsbildern *in vitro* nicht nachgestellt werden kann. Allerdings gilt auch für diesen Bereich, dass Tierversuche nur dann durchgeführt werden sollten, wenn keine versuchstierfreien Methoden für die Untersuchungen zur Verfügung stehen.

Das Fazit lautet: Eine Reihe versuchstierfreier Testsysteme wird in der Grundlagenforschung orientierten und der regulatorischen Toxikologie bereits heute erfolgreich eingesetzt.

Des Weiteren kann die Anwendung integrierter Testsysteme, d. h. die Kombination verschiedener *in silico*-, *in vitro*- und ggf. in sehr begrenztem Maße *in vivo*-Methoden zu einer starken Reduzierung der Zahl der zur Prüfung der Toxizität von neuen Chemikalien benötigten Versuchstiere in der näheren Zukunft führen. Allerdings ist nicht damit zu rechnen, dass ein vollständiger Verzicht auf Tierversuche in der Toxikologie in absehbarer Zeit realisierbar ist.

Pablo Steinberg,
Leiter der Abteilung Lebensmitteltoxikologie und Ersatz-/Ergänzungsmethoden zum Tierversuch und Direktor des Instituts für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Pablo Steinberg
Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15
D-30173 Hannover
Tel.: 0511-856-7545
Fax: 0511-856-7409
pablo.steinberg@tiho-hannover.de

Literatur

- [1] Gundert-Remy U (2015) Toxikologie in Deutschland 2015. Gesellschaft für Toxikologie e. V., Universitätsverlag Konstanz
- [2] www.biotechnologie.de/BIO/Navigation/DE/root,did=179124.html
- [3] www.epa.gov/chemical-research/toxicology-testing-21st-century-tox21
- [4] Pablo Steinberg (Hrsg) (2013) High-Throughput Screening Methods in Toxicity Testing. John Wiley & Sons Inc., Hoboken
- [5] www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm
- [6] www.echa.europa.eu/de/support/grouping-of-substances-and-read-across
- [7] www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm