Marcel Leist

1985–1989 Biochemie- und Toxikologiestudium an den Universitäten Tübingen und Guildford, Surrey, UK. 1990–1999 Promotionsstudium in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Wendel, Biochemische Pharmakologie, Universität Konstanz. 2000–2006

Hauptabteilungsleiter in der Neurodegenerations- und Psychiatrieforschung bei der Firma Lundbeck A/S, Kopenhagen, Dänemark. Seit 2006 Ordinarius für *in vitro*-Toxikologie und Biomedizin als Fortsetzung des ursprünglich von der Doerenkamp-Zbinden-Stiftung anfinanzierten Lehrstuhls für Alternativmethoden zum Tierversuchersatz.

DOI: 10.1007/s12268-017-0826-0

© Springer-Verlag 2017

■ Entwicklungstoxizität ist bisher schwer vor-
aussagbar, sei es auf Basis von tierexperimen-
tellen Befunden oder durch *in vitro*-Testmetho-
den [1, 2]. Unser Labor entwickelt neue Testme-
thoden, die auf spezialisierten menschlichen Zell-
populationen basieren. Dabei interessieren wir
uns sowohl für Entwicklungsneurotoxizität, also
spezifische Effekte auf sich entwickelnde Ner-
venzellen, als auch toxische Effekte auf ver-
schiedene wichtige Vorläuferzellenzellen der
Gewebsentwicklung. Dabei nehmen Neuralleis-
tenzellen (NLZ) eine besondere Rolle ein. Diese
bilden sowohl das periphere Nervensystem (z. B.
sensorische Neuronen oder das Darmnerven-
system) als auch vollkommen andere Gewebe-
bestandteile, wie die Melanozyten der Haut oder
Knorpel und Knochen des Gesichts. Eine ihrer
wichtigsten Funktionen ist die Wanderung über
weite Strecken hinweg im fötalen Körper, um von

GT-Toxicology-Preis 2017

Entwicklungstoxikologische *in vitro*-Tests mit humanen Zellen

MARCEL LEIST

THE DOERENKAMP-ZBINDEN CHAIR OF IN-VITRO TOXICOLOGY AND BIOMEDICINE,
UNIVERSITÄT KONSTANZ

ihrem Bildungsort oberhalb des Neuralrohrs in
die entsprechenden Zielgewebe zu gelangen. Die
bekannteste und häufigste NLZ-Fehlentwicklung
ist die Hasenscharte. NLZ kommen nicht im
erwachsenen Menschen vor und sind nicht als
Zelllinie verfügbar. Sie können daher nur aus
Stammzellen hergestellt werden (**Abb. 1**).

Zusammen mit führenden US-Forschern ent-
wickelten wir eine Methode, diese Zellen aus
pluripotenten Zellen zu erzeugen und in repro-
duzierbarer Qualität für toxikologische Tests ein-
zusetzen [3]. Ein Hindernis für diese Forschung
ist, dass die quantitative Erfassung der Migration
mit klassischen Methoden der Zellbiologie kei-
nen hohen Testdurchsatz erlaubt. Deshalb wur-
de ein Test entwickelt, der auf einem automati-
sierten Screen-Mikroskop durchführbar ist und
dessen Auswertung durch eine eigens entwi-
ckelte Software unabhängig vom Experimenta-
tor geschieht [4]. Der NLZ-Migrationstest wurde
auch zum Kernstück der ersten Testbatterie für
Entwicklungsneurotoxikanten innerhalb eines
europäischen Forschungskonsortiums. Im Ver-
lauf des Screens wurde das Gefährdungspoten-
zial einiger Pharma-

Toxikanten aufgrund ihrer Transkriptions-
muster zu identifizieren [7]. Parallel zu diesem
genomweiten Charakterisierungsansatz wurde
eine biologisch basierte Liste an Kandidaten-
biomarkern erstellt, um auszutesten, inwieweit
sich unbekannte Substanzen aufgrund ihres bio-
logischen Fingerabdrucks einer mechanistisch
bekannten Gruppe von Toxikanten zuordnen
ließe. Auf diese Weise konnte bestimmt werden,
dass Valproinsäure aufgrund seiner Fähigkeit,
Histondeacetylasen zu hemmen, zu entwick-
lungstoxischen Veränderungen, wie Spina bifi-
da, führt [8]. Neben diesen eher mechanistisch
orientierten Ansätzen war es wichtig, die prak-
tische Anwendbarkeit der NLZ-Funktionstests
im Rahmen des Screenprogramms der Umwelt-
behörde in den USA (EPA) gezeigt (**Abb. 1**). ■

Literatur

- [1] Smirnova L, Hogberg H, Leist M et al. (2014) Developmental neurotoxicity – challenges in the 21st century and *in vitro* opportunities. *ALTEX* 31:129–156
- [2] Schmidt BZ, Lehmann M, Gutbier S et al. (2017) *In vitro* acute and developmental neurotoxicity screening: an overview of cellular platforms and high-throughput technical possibilities. *Arch Toxicol* 34:1–33
- [3] Zimmer B, Lee G, Balmer NV et al. (2012) Evaluation of developmental toxicants and signaling pathways in a functional test based on the migration of human neural crest cells. *Env Health Perspect* 120:1116–1122
- [4] Nyffeler J, Karreman C, Leisner H et al. (2017) Design of a high-throughput human neural crest cell migration assay to indicate potential developmental toxicants. *ALTEX* 34:7555–7594
- [5] Zimmer B, Pallocca G, Dreser N et al. (2014) Profiling of drugs and environmental chemicals for functional impairment of neural crest migration in a novel stem cell-based test battery. *Arch Toxicol* 88:1109–1126
- [6] Pallocca G, Nyffeler J, Molde X et al. (2017) Impairment of human neural crest cell migration by prolonged exposure to interferon-beta. *Arch Toxicol*, doi: 10.1007/s00204-017-1966-1
- [7] Pallocca G, Grinberg M, Henry M et al. (2016) Identification of transcriptome signatures and biomarkers specific for potential developmental toxicants inhibiting human neural crest cell migration. *Arch Toxicol* 90:159–180
- [8] Dreser N, Zimmer B, Dietz C et al. (2015) Grouping of histone deacetylase inhibitors and other toxicants disturbing neural crest migration by transcriptional profiling. *Neurotoxicology* 50:56–70

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Marcel Leist
The Doerenkamp-Zbinden Chair of in-vitro
Toxicology and Biomedicine
Universität Konstanz
Postfach M657
D-78457 Konstanz
Tel.: 07531-88-5037
marcel.leist@uni-konstanz.de
<http://cms.uni-konstanz.de/leist/>

▲ **Abb. 1:** Die Grundlage der Forschung ist die Generierung von Neuralleistenzellen aus pluripotenten Stammzellen. Verschiedene Endpunkte werden an den Zellen in der Gegenwart von möglichen Toxikanten oder negativen Kontrollbedingungen erfasst. (1) Die Änderung der transkriptionellen Aktivität wird genomweit über Mikroarrays erfasst. (2) Parallel werden Funktionsanalysen durchgeführt. Die Tests erfassen unterschiedliche Aspekte der Zellbeweglichkeit (z. B. gerichtete vs ungerichtete Bewegung). (3) Daten zu physikochemischen Eigenschaften und der Struktur von Testchemikalien werden mit Daten aus Transkriptom- und Funktionsanalysen kombiniert, bzw. für Modellierungen und weitergehende statistische Verfahren verwendet. Eine weitere Anwendung war die Optimierung des Systems für Screeningdurchsatz, und die Ausarbeitung von Algorithmen für die Hit-Identifikation und für Prädiktionsmodelle.