

- ▶ Humane Leber-Chips für die präklinische Toxizitätsbeurteilung von Wirkstoffkandidaten
- ▶ Nanothylakoide als neuer Therapieansatz bei Osteoarthritis
- ▶ Bessere Anpassung: Bakterien können von fremdem Genmaterial profitieren



Jens Kurrek



Daniela Kruck

DOI: 10.1007/s12268-023-1890-2
© Springer-Verlag GmbH 2023

Humane Leber-Chips für die präklinische Toxizitätsbeurteilung von Wirkstoffkandidaten

Arzneimittel-induzierte Leberschäden (Drug-induced liver injury, DILI) stellen ein großes Problem bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe dar. Zum Teil werden die Nebenwirkungen der Substanzen in den präklinischen Studien nicht festgestellt, sodass die Toxizität erst in klinischen Tests bzw. schlimmstenfalls nach der Zulassung von neuen Medikamenten auftritt. Die Firma Emulate, Inc. in Boston, MA, USA um ihren Gründer, den renommierten Direktor des Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering der Harvard University, Donald E. Ingber, hat nun humane Leber-Chips eingesetzt, um zahlreiche Substanzen mit bekannter Toxizität zu klassifizieren. Dieses System konnte die Toxizität der Wirkstoffe besser vorhersagen kann als konventionelle präklinische Modelle. Neben der verbesserten Sicherheit für Probanden und Patienten bieten die Chips auch großes ökonomisches Potenzial für die Pharmaindustrie von jährlich 3 Milliarden US-Dollar durch optimierte Wirkstoffentwicklung.

■ Humane Organ-Chips sind eine vielversprechende neue Technologie für die Analyse der Toxizität von Substanzen. In einer umfassenden Studie haben Lorna Ewart *et al.* (Commun Med (2022) 2:154) nun die Vorhersage-

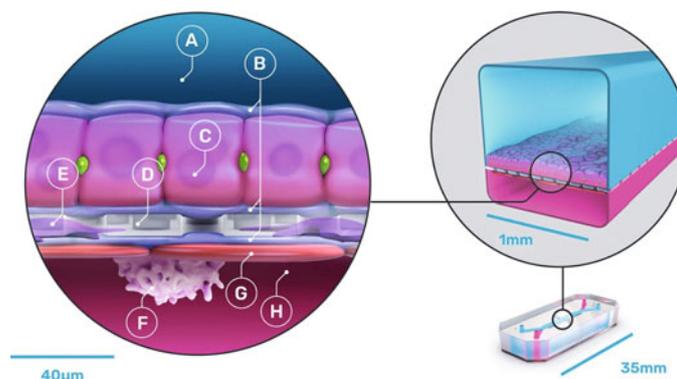


Abb.: Bei einem humanen Leber-Chip sind primäre humane Hepatozyten (C) in einer extrazellulären Matrix (B) auf einer porösen Membran (D) im oberen parenchymalen Kanal (A) eingeschlossen, während humane sinusoidale Endothelzellen der Leber (G), Kupffer-Zellen (F) und sternförmige Zellen (E) auf der gegenüberliegenden Seite der Membran im unteren Gefäßkanal (H) kultiviert werden. Aus Ewart L. *et al.* (2022) Commun Med 2:154.

kraft von Leber-Chips demonstriert. Insgesamt wurden 870 Chips eingesetzt, um ein verblindetes Set von 27 Medikamenten zu untersuchen, deren Toxizität bekannt ist. Die Prädiktivität der Chip-Experimente wurde mit der aus konventionellen Tierstudien und Experimenten an Leber-Spheroiden verglichen. Die komplexen Chips enthielten neben primären humanen Hepatozyten auch Leber-sinusoidale Endothelzellen, Kupffer-Zellen und hepatische Sternzellen. Die von den verabreichten Testsubstanzen induzierten Schäden wurden durch eine verringerte Albuminproduktion und eine erhöhte Freisetzung der Alanin Aminotransferase (ALT) bestimmt. Interessanterweise stellten die Chip-Analysen nicht nur fest, ob

ein Wirkstoff Lebertoxizität induziert; vielmehr konnten auch die zugrundeliegenden Mechanismen (erhöhte Entzündung, Induktion von Apoptose) ermittelt werden. Insgesamt wurden 12 von 15 toxischen Wirkstoffen korrekt klassifiziert, was einer Sensitivität von 80 Prozent entspricht, die damit doppelt so hoch ist wie die von 3D-Leberspheroiden. Außerdem stuften die Leber-Chips keine einzige Substanz fälschlich als toxisch ein, d.h. die Spezifität betrug 100 Prozent. In Tierversuchen waren die Nebenwirkungen

bei allen untersuchten Wirkstoffen als tolerabel eingestuft wurden, sodass sie in klinischen Studien getestet werden konnten. Die Leber-Chips hatten somit eine bessere Prädiktivität als die derzeit eingesetzten Methoden.

→ Die geringe Erfolgsrate bei klinischen Studien macht bessere präklinische Modelle dringend erforderlich. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass humane Leber-Chips einen wichtigen Beitrag leisten können, Lebertoxizität von Wirkstoffkandidaten frühzeitig zu erkennen. Hierdurch kann die Patientensicherheit verbessert werden, und die Pharmaindustrie kann durch einen optimierten Prozess der Medikamentenentwicklung viel Geld einsparen.

Jens Kurreck ■