

**Stiftung zur Förderung
der Erforschung von
Ersatz- und
Ergänzungsmethoden
zur Einschränkung von
Tierversuchen**

set



Projekt

Entwicklung eines 3D-Durchfluss-Modells zur längeren *In-vitro*-Kultivierung von polarisierten Hepatozyten (-ähnlichen Zellen)

Dr. Sabrina Ehnert & Prof. Dr. Andreas K. Nüssler, Universität Tübingen

04/2011 – 03/2013



3R reduce
refine
replace

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt/Main
Telefon 069-2556-1226
www.stiftung-set.de
info@stiftung-set.de

www.stiftung-set.de

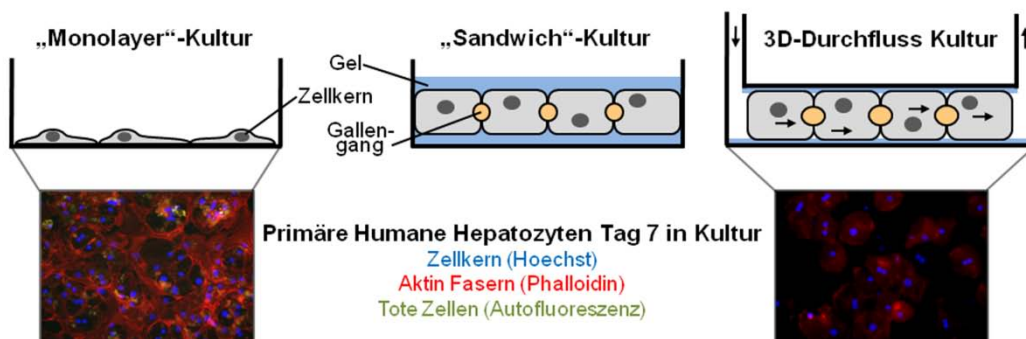
Entwicklung eines 3D-Durchfluss-Modells zur längeren *In-vitro*-Kultivierung von polarisierten Hepatozyten (-ähnlichen Zellen)

Ziel des Projekts ist die Bereitstellung eines standardisierten und kontinuierlich verfügbaren *In-vitro*-Modells zur Messung unter anderem von chronischen Inflammationsreaktionen und Toxizität, *drug-drug*-Interaktionen sowie von CYP-Induktionsstudien im Menschen. Um speziesbedingte Falschaussagen zu vermeiden, sollen dazu primäre humane Hepatozyten verwendet werden. Eine 3-dimensionale Ausrichtung der primären Hepatozyten soll die längerfristige Kultivierung ermöglichen.

Dafür sollen die Zellen in einem 3D-Durchfluss-Modell, in einem sogenannten „ μ -Slide“, kultiviert werden, um die Ausbildung der Gallengänge sowie deren Entleerung zu ermöglichen. Der damit verbundene stetige Austausch des Mediums bietet eine optimale Versorgung der Zellen mit Nährstoffen und die kontrollierte Applikation der Testsubstanzen ähnlich der Kultur in einem Bioreaktor. Allerdings wird zur Füllung eines „ μ -Slides“ nur ein Bruchteil der Zellen benötigt, wodurch Screenings mit humanen Hepatozyten möglich werden. Durch die transparente Bauart der „ μ -Slides“ können morphologische Veränderungen während der Kultur beobachtet werden. Zudem können die Zellen nach Versuchsende im „ μ -Slide“ gefärbt werden.

Neben primären Hepatozyten ist der Einsatz von zwei verschiedenen humanen Hepatozyten-ähnlichen Zellen geplant, die beide gute metabolische Eigenschaften aufweisen, um eine kontinuierliche Verfügbarkeit des Systems zu gewährleisten. Die verschiedenen Zelltypen werden bei kurzer und längerfristiger Kultivierung in dem vorhandenen System auf ihre Morphologie und Funktionalität untersucht, mit besonderem Augenmerk auf ihre metabolische Kompetenz. Zur internen Validierung werden die Daten mit eigenen *In-vitro*-Daten aus 2D-Kultursystemen sowie *In-vivo*-Daten aus öffentlichen Datenbanken verglichen.

Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass das neuentwickelte System zu einer effektiveren Nutzung humaner Hepatozyten führt und dadurch speziesbedingte Falschaussagen reduziert. Ferner ist zu erwarten, dass das System zusätzliche Informationen hinsichtlich der Aufklärung sekundärer Wirkmechanismen liefert und somit die Sicherheit neu entwickelter Substanzen verbessert.



Projektleiter



Dr. Sabrina Ehnert

Jahrgang 1980. Biotechnologie-Studium an der Hochschule Mannheim 1999-2003 (B.Sc.) und 2003-2005 (M.Sc.); Promotion an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg 2009; Post-Doc im Labor für Unfallchirurgische Forschung am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München 2008-2011. Seit 2011 Laborleiterin der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.



Prof. Dr. Andreas K. Nüssler

Jahrgang 1959. Pharmaziestudium 1978-1983; Senator für Gesundheit, Soziales und Familie, Berlin 1984; Biologiestudium & Promotion Paris 1986-1991; Post-Doc Pittsburgh 1991-1994; Habilitation Experimentelle Chirurgie in Ulm 1994-1998; Laborleiter Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Berlin 1999-2003; Projektmanager Stammzelltechnologie Fresenius Biotech GmbH 2003-2007; Leiter Unfallchirurgische Forschung Klinikum rechts der Isar, TU München 2007-2011; Seit 2011 Forschungsleiter Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Mitarbeiter



Juan José Martínez Sánchez

Jahrgang 1982. Studium der Meeresbiologie an der Universität in Alicante (B.Sc.) 2000-2005; Mitarbeiter am Globoazul Ocio S.L. (Mundomar) in Spanien 2004-2007. Wissenschaftlicher Mitarbeiter in Brighton 2007-2009. Studium der Pharmazie- und Biomolekularwissenschaften (M.Sc.) an der University of Brighton 2009-2011. Seit 2011 Doktorand im Labor der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Ausführende Institution

Universität Tübingen, Medizinische Fakultät
Geissweg 5/1
72076 Tübingen

Förderungslaufzeit

01.04.2011 – 31.03.2013