

Tätigkeitsbericht 2025

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



3R **reduce**
refine
replace

Mainzer Landstr. 55
60329 Frankfurt am Main
Telefon 0176 25965334
www.stiftung-set.de

www.stiftung-set.de

Tätigkeitsbericht der Stiftung set für das Jahr 2025

Die **Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen (set)** wurde 1986 gegründet und engagiert sich damit seit rund 40 Jahren für die Einschränkung von Tierversuchen im Sinne des 3R-Prinzips (Replace, Reduce, Refine). Ziel der Stiftung ist es, Tierversuche, wo immer möglich durch moderne und verlässliche Alternativmethoden zu ersetzen, ihre Zahl zu verringern und – wo ein Ersatz derzeit noch nicht möglich ist – die Versuchs- und Haltungsbedingungen im Hinblick auf das Wohl der Tiere weiter zu verbessern. In den Gremien der Stiftung arbeiten Vertreterinnen und Vertreter aus Tierschutz, Industrie, Wissenschaft und Behörden partnerschaftlich zusammen.

Finanziert aus Mitteln der Industrie, aus Zuwendungen des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (BMLEH) sowie aus Spenden und weiteren Beiträgen von Förderpartnern unterstützt die Stiftung Projekte, die sich mit der Erforschung und Etablierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch sowie mit Verfahren zur Verbesserung der Versuchsbedingungen und zur Verminderung der Zahl der verwendeten Versuchstiere befassen.

Die Lebenswissenschaften entwickeln sich dynamisch weiter. Neue Technologien und wissenschaftliche Erkenntnisse eröffnen heute Möglichkeiten für Ersatz- und Ergänzungsmethoden, die noch vor wenigen Jahren kaum vorstellbar waren. An innovativen Ideen mangelt es nicht – häufig fehlen jedoch die Ressourcen, um solche Projekte zu starten, nachhaltig weiterzuführen, oder in die Praxis zu übertragen. Aufgrund des hohen technischen und personellen Aufwands sind viele dieser Arbeiten nur mit gezielter finanzieller Unterstützung realisierbar, insbesondere in der Anfangsphase.

Vor diesem Hintergrund konzentriert sich die Stiftung set auf Anschubfinanzierungen und die Förderung von Projekten in Bereichen, die von großen Forschungsförderorganisationen nicht oder nur unzureichend adressiert werden. So leistet sie seit nahezu vier Jahrzehnten einen kontinuierlichen Beitrag zur Entwicklung, Validierung und Anwendung von Alternativmethoden zum Tierversuch – im konstruktiven Dialog zwischen Tierschutz, Industrie, Wissenschaft und Behörden.

Inhalt

Aktivitäten der Stiftung set	Seite 4
Projektförderung	Seite 4
Weitere Förderungen	Seite 13
Sitzungen der Gremien	Seite 13
Finanzen	Seite 14
Vorstellung der Stiftung set	Seite 15
3R-Forschung	Seite 15
Gründung	Seite 15
Gremien	Seite 17
Weitere Angaben	Seite 19

Aktivitäten der Stiftung set

Projektförderung

Die nachfolgenden Projekte konnten 2025 erfolgreich abgeschlossen werden:

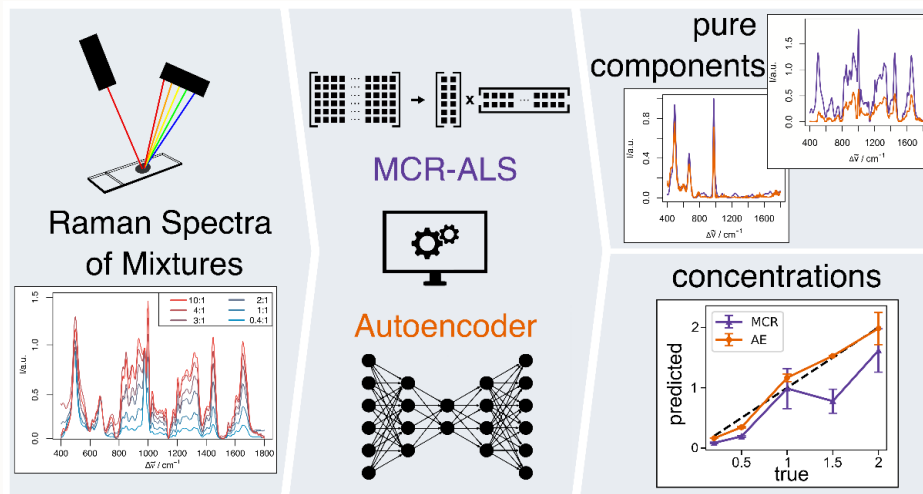
▪ **P-078 Spektroskopische Bestimmung von Impfstoffkomponenten**

PD Dr. Christel Kamp, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Impfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (DTaP-Impfstoffe) gehören bei Kindern und Erwachsenen zum Standardimpfschema. Im Rahmen der staatlichen Chargenprüfung werden diese Impfstoffe am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) entsprechend den durch das Europäische Arzneibuch gesetzten Vorschriften mittels Tierversuchen überwacht. Die Entwicklung alternativer Methoden der Wirkstoffüberprüfung und Qualitätskontrolle ist daher die Voraussetzung für eine Reduzierung und schließlich den Ersatz dieser Tierversuche.

Wir konnten im Rahmen des Projektes „P-078 Entwicklung einer spektroskopischen Methode zur Impfstoffqualitätskontrolle als Alternative zum Tierversuch in der Chargenprüfung“ eine vielversprechende Alternativmethode basierend auf der Raman-Spektroskopie und auf Data Science Methoden (Maschinelles Lernen) entwickeln. Hierzu haben wir verschiedene Impfstoffe untersucht und eine umfangreiche Datenbank aufgebaut mit Raman-Spektren von Impfstoffen und deren Komponenten. Auf dieser Basis konnten wir mit Hilfe des Maschinellen Lernens Modelle entwickeln, die Vorhersagen über die Inhaltsstoffe der betrachteten Impfstoffe und deren Konzentrationen erlauben. Die Ergebnisse der Vorstudien am Modellprotein (Bovines Serum Albumin, BSA) sind als Preprint verfügbar und werden gerade für die Publikation in einem Journal mit Peer Review überarbeitet [1]. Die ebenso aussagekräftigen Ergebnisse für Tetanus-Impfstoffe werden gerade zur Publikation vorbereitet.

Mit dem Projekt wurde die Grundlage gelegt für alternative Prüfmethode in der Qualitätskontrolle von Tetanus-Impfstoffen und damit dem Ersatz von Tierversuchen. Diese Entwicklungen werden in aktuellen und geplanten Projekten am Paul-Ehrlich-Institut weiter verfolgt (u.a. Raman-Spektroskopie als digitale, zerstörungsfreie Methode der Qualitätskontrolle in der Chargenprüfung zur Verbesserung der Versorgungsqualität). Weiterhin erfolgt vielfältiges Engagement in den Gremien des Europäischen Arzneibuchs (u.a. Spectroscopy and Data Analysis Working Party), um die Weichen für eine künftige Aufnahme der entwickelten Methode zu stellen und damit eine Übernahme in die Praxis der Chargenprüfung.



[1] J. Hahn, P. Gune, S. Hein, W. Holtkamp, M.H. Schulz, W. Matheis, V. Öppling, C. Kamp, Quantifying Components in a Model Vaccine with Machine-Learning-Augmented Raman Spectroscopy <https://chemrxiv.org/doi/full/10.26434/chemrxiv-2025-zxszz>

▪ **P-081 MukoBact – *In vitro* Biofilm-Modelle der humanen Mukosa in Darm und Lunge für Grundlagenforschung und Arzneimitteltestung**

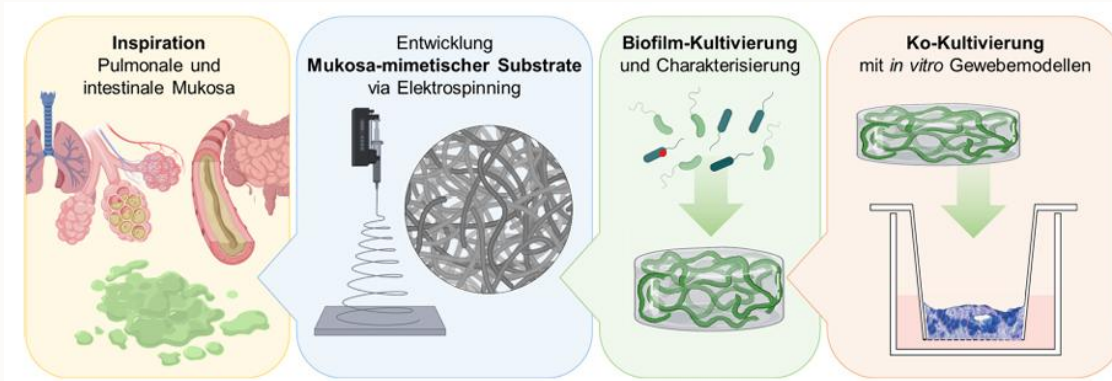
Prof. Dr. Maike Windbergs, Goethe-Universität, Frankfurt/M

Bakterielle Gewebeeinfektionen von Wunden und Schleimhäuten (Mukus) stellen aufgrund einer Zunahme an resistenten Infektionskeimen und dem Fehlen wirksamer Arzneimittel ein großes Problem dar. Obwohl die Übertragbarkeit von Tierdaten auf den menschlichen Körper eingeschränkt ist und Gewebeeinfektions-Modelle für die Versuchstiere sehr belastend sind, werden immer noch hauptsächlich Tiermodelle in der Erforschung grundlagenspezifischer Fragestellungen eingesetzt. In diesem Projekt wurde ein *in vitro* Modell bakterieller Schleimhaut-assoziiierter Biofilme entwickelt. Hierfür wurde zunächst eine Matrix aus elektrogesponnenen Fasern generiert, welche anschließend mit Mukus funktionalisiert wurde, um sowohl die dreidimensionale Mikrostruktur als auch die mechanischen Charakteristika von Schleimhäuten zu imitieren. Im nächsten Schritt wurden die Matrixsysteme mit klinisch relevanten Darmkeimen inokuliert. Die bakterielle Besiedelung erwies sich als sehr erfolgreich und eine gleichmäßige Verteilung, Ausbildung von Kolonien und Formierung eines ausgereiften Biofilms konnte beobachtet werden. Im Folgenden wurden die ausgereiften Biofilme auf humane 3D-Darmmodelle übertragen und erfolgreich kokultiviert. Abschließend wurden die Biofilm-Modelle erfolgreich auf die Situation in der menschlichen Lunge angepasst.

Das Modell eröffnet die Möglichkeit, detailliert die einzelnen Stadien der Biofilmbildung (Anheftung, Reifung, Dispersion) zu erforschen, sowie durch das maßgeschneiderte Design der Mukosa-mimetischen Fasernetzwerke verschiedene Pathologien zu modellieren, in denen die Eigenschaften des Mukus (Dicke, Zähflüssigkeit, Zusammensetzung) verändert werden. Darüber hinaus können die neu designten Biofilm-Modelle in der Entwicklung und Testung neuer Wirkstoffe zur Bekämpfung manifester bakterieller Infektionen eingesetzt werden. Da die Resistenzen von Bakterien im Verbund des Biofilms enorm gesteigert

sind, bietet das entwickelte Biofilm-Modell einen vielversprechenden Ansatz, um physiologischere Bedingungen für die Testung neuer Arzneistoffe zu schaffen.

Abbildung 1: Grafische Darstellung des Projektes.



Die nachfolgenden Projekte wurden 2025 weitergeführt.

▪ **P-079 Bestimmung und Steuerung der Einflussfaktoren für phänotypische Variabilität in Stembryonen: Pluripotente Stammzellen-basierte Modelle der Embryogenese bei Maus und Mensch**

Dr. Jesse Veenfliet, Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden

Frühe Embryonen sind bemerkenswert gut darin, komplexe, gut organisierte Körper auf reproduzierbare Weise aufzubauen. Wenn wir als Wissenschaftler jedoch versuchen, die frühe Entwicklung im Labor mit Stammzellen nachzubilden, können die Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfallen. Einige im Labor gezüchtete embryonale Strukturen entwickeln sich wunderbar, während andere stagnieren, die falsche Form annehmen oder die falschen Zellen oder Gewebe am falschen Ort und zur falschen Zeit bilden. Das Verständnis, warum diese Variabilität auftritt und wie sie kontrolliert werden kann, ist das Kernziel des REMODEL-Projekts.

In REMODEL untersuchen wir stammzellbasierte Embryomodelle (SCBEMs): kleine, sich selbst organisierende Strukturen, die aus pluripotenten Stammzellen gezüchtet werden und die frühen Stadien der Entwicklung von Mäusen und Menschen nachahmen. Diese Modelle ermöglichen es uns, grundlegende Entwicklungsprozesse ohne die Verwendung von Embryonen zu untersuchen, was neue Möglichkeiten für die Grundlagen- und translationale Forschung eröffnet. Mit SCBEMs können wir beispielsweise die Ursachen von Entwicklungsstörungen untersuchen (Krankheitsmodellierung) und entwicklungsbezogene Toxizitätsstudien am Menschen durchführen, ohne dass Tierversuche erforderlich sind. Die Nützlichkeit von SCBEMs hängt jedoch davon ab, wie reproduzierbar und kontrollierbar sie sind.

Ein wichtiger Durchbruch dieses Projekts wurde kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift *Cell Stem Cell* veröffentlicht. In dieser Arbeit haben wir

fortschrittliche Mikroskopie, Einzelzell-Genexpressionsanalyse und künstliche Intelligenz kombiniert, um einzelne SCBEMs in bisher unerreichter Detailgenauigkeit zu untersuchen. Durch die Verknüpfung früher molekularer „Fingerabdrücke“ (exprimierte Gene) mit späteren phänotypischen Ergebnissen (Form und Gewebeorganisation) haben wir entdeckt, dass viele Unterschiede in der endgültigen Form und Gewebeorganisation bereits sehr früh mit einer Genauigkeit von bis zu 70–80 % vorhergesagt werden können.

Entscheidend ist, dass wir herausgefunden haben, dass der Stoffwechselzustand des SCBEM, also die Art und Weise, wie Zellen Energie produzieren, ein wichtiger Faktor für den Erfolg oder Misserfolg der Entwicklung ist. Selbst kleine Unterschiede im Stoffwechselzustand zu einem frühen Zeitpunkt können dazu führen, dass SCBEMs zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen. Insbesondere haben wir festgestellt, dass SCBEMs, die eine „Vorliebe für Süßes“ haben (d. h. hauptsächlich auf die Energieproduktion aus Glukose angewiesen sind), eher embryonale Züge annehmen. Wichtig ist, dass wir gezeigt haben, dass der Stoffwechselzustand veränderbar ist. Durch sorgfältige Anpassung der Stoffwechselbedingungen konnten wir schlecht entwickelte Strukturen in embryoähnlichere umwandeln. Gleichzeitig haben wir gelernt, dass ein „Einheitsansatz“ nicht funktioniert: Eine Maßnahme, die einem SCBEM hilft, kann einem anderen schaden. Dies zeigte die Bedeutung personalisierter Maßnahmen, die sich an frühen Vorhersagen orientieren.

Aufbauend auf dieser Erkenntnis untersuchen wir derzeit weiter, wie Kulturbedingungen die Entwicklung beeinflussen. Wir haben bereits festgestellt, dass das Züchten von SCBEMs von Mäusen unter physiologischeren Konzentrationen, beispielsweise unter Sauerstoffbedingungen, denen der Embryo im Mutterleib ausgesetzt ist, die Embryoähnlichkeit der embryonalen Strukturen auf hochgradig reproduzierbare Weise dramatisch verbessert. Darüber hinaus haben wir die Bedeutung des genetischen Hintergrunds der pluripotenten Stammzellen untersucht, mit denen wir arbeiten. Wir haben gezeigt, dass einige Stammzellen sich besser als andere zu realistischen embryonalen Strukturen selbst organisieren können. Die Identifizierung dieser Unterschiede hilft dabei, Best-Practice-Standards für diesen Bereich zu etablieren.

Ein Großteil von REMODEL konzentriert sich darauf, diese Fortschritte auf Embryomodelle auf Basis menschlicher Stammzellen zu übertragen. Wir haben nun zwei robuste und reproduzierbare Protokolle zur Modellierung des embryonalen Rumpfes in einer Petrischale etabliert. Diese Methoden erzeugen zuverlässig organisierte Gewebe, die dem frühen menschlichen Körperplan, dem Koordinationssystem für die Organbildung, ähneln. Um Vorhersagen und Kontrollen zu ermöglichen, haben wir, genau wie bei Mäusen, auch menschliche Stammzelllinien mit fluoreszierenden Reportern erzeugt, mit denen wir wichtige Entwicklungsprozesse in Echtzeit verfolgen können.

Insgesamt zeigen unsere bisherigen Ergebnisse, dass Entwicklungsvariabilität kein zufälliges Rauschen ist. Sie hat identifizierbare Ursachen, kann frühzeitig vorhergesagt und vor allem kontrolliert werden. Diese Erkenntnisse bringen im Labor gezüchtete Embryomodelle näher an echte Embryonen heran, liefern einen Fahrplan zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit und legen den Grundstein für zuverlässige menschliche Embryomodelle. Dies eröffnet neue

Möglichkeiten für die Erforschung der frühen Entwicklung, angeborener Störungen und der regenerativen Medizin auf kontrollierte und ethische Weise, ohne dass Tierversuche erforderlich sind.

▪ **P-080 Modellierung der neuro-vaskulären Nische in einem langlebigem, menschlichen Hirn-Organoid-System**

Prof. Sven Hendrix, Institute of Translational Medicine, Hamburg

In der medizinischen Forschung werden insbesondere Fragestellungen zur Gehirnentwicklung und zu Gehirnverletzungen vielfach an Ratten und Mäusen untersucht. Als Modelle für das menschliche Gehirn sind Gehirne von Nagetieren jedoch umstritten z. B. aufgrund der unterschiedlichen Bauweise und der Art, wie Nervenzellen miteinander kommunizieren.

Seit einigen Jahren werden jedoch tierfreie Modelle entwickelt, die aus menschlichen Zellen bestehen und dreidimensionale Strukturen einnehmen. Sie werden Organoiden genannt, da sie im kleinen Rahmen die Bauweise und Funktionsweise von Organen nachempfinden. Organoiden werden aus menschlichen Stammzellen hergestellt. Stammzellen haben die besondere Eigenschaft, sich in viele verschiedene Zellarten des menschlichen Körpers zu entwickeln. Bei Erwachsenen sind die Orte, an denen sich noch Stammzellen befinden, auf sehr wenige Stellen im Körper begrenzt. Ein Beispiel ist die sogenannte neuro-vaskuläre Nische. Diese befindet sich im Gehirn und beschreibt den funktionellen Kontakt zwischen Nervenzellen, Blutgefäßzellen und Stammzellen. Die Wechselwirkung dieser drei Zelltypen ist wichtig für das Überleben, die Erneuerung und die Entwicklung der Stammzellen.

Derzeitigen Gehirn-Organoid-Modellen fehlen jedoch stabile Blutgefäßstrukturen und somit eine neuro-vaskuläre Nische, sodass die Organoiden nur begrenzt lebensfähig und funktionell sind. Ziel dieses Projektes ist es, die Voraussetzungen im Gehirn-Organoid für die Ausbildung der neuro-vaskulären Nische zu schaffen, sodass das Modell langlebiger wird und die Situation im menschlichen Gehirn besser nachbildet.

Im bisherigen Projektverlauf ist es gelungen, zwei Methoden zu entwickeln, um Blutgefäßzellen, sogenannte Endothelzellen, gezielt in die Hirn-Organoiden zu integrieren. Zum einen wurden Endothel-Organoiden und Hirn-Organoiden zusammengefügt zu einem sogenannten Assembloid. Zum anderen wurden die Endothelzellen als einzelne Zellen in die Hirn-Organoiden eingebracht. Beide Methoden ermöglichen erstmals eine kontrollierte Annäherung an eine neuro-vaskuläre Nische. Die gemeinsame Kultivierung von Hirn-Organoiden und Endothelzellen ermöglicht die langfristige Aufrechterhaltung der Kulturen, ohne dass ein Zellsterben bei Organoiden oder Endothelzellen beobachtet wurde. Zudem wurde untersucht, wie Wachstumsfaktoren, insbesondere der gefäßbildende Botenstoff (VEGF), die Entwicklung der Organoiden beeinflussen.

Blutgefäße bestehen neben den Endothelzellen auch aus weiteren Zelltypen, die deren Stabilität gewährleisten. Diese stabilisierten Gefäße können mithilfe von Blutgefäß-Organoiden (Blood Vessel Organoids) im Zellmodell nachgebildet

werden. Eine Erweiterung des Assembloid-Modells mit Blutgefäßorganoiden kann die neuro-vaskuläre Nische zukünftig noch umfassender und naturgetreuer abbilden.

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Ergebnisse, dass es möglich ist, langlebige menschliche Hirn-Organoiden mit stabilen gefäßähnlichen Strukturen zu erzeugen. Damit wurde ein entscheidender Schritt hin zu einem realitätsnahen, tierfreien Modell erreicht. Dieses Modell hat das Potenzial, langfristig zur Erforschung von Gehirnentwicklung und -erkrankungen sowie zur Untersuchung von Stammzellverhalten und zur Entwicklung neuer Therapien beizutragen.

- **P-082 Chronic Pain in a Dish – *In vitro*-Modellierung Neuronen-vermittelter chronischer Schmerzen in der Haut für Pharmakologie und Toxikologie**

Prof. Bettina Seeger, Ph.D., Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Chronische Schmerzen betreffen weltweit etwa 20 bis 50 % der Menschen. Therapiemethoden werden größtenteils in Verhaltenstests mit induzierten Schmerzen an Nagern entwickelt. Dabei ist keine Schmerzbehandlung möglich, was zu einer schweren Belastung der Tiere führt. Dennoch sind im Tier entwickelte Medikamente nicht immer auch im Menschen wirksam. Daher werden zwei *In vitro*-Modelle in menschlichen (humanen) Zellen entwickelt, um über Nervenzellen (Neuronen) vermittelten chronischen Schmerz mit möglichst hoher Vorhersagekraft, tierversuchsfrei zu quantifizieren.

Dafür werden Stammzell-abgeleitete sensorische Neuronen (1.) zur Entwicklung eines Luciferase-basierten Exozytose-Assays genutzt, um die vermehrte Ausschüttung der an der chronischen Schmerzreaktion beteiligten Neuropeptide (Substanz P und Calcitonin Gene-Related Peptide) einfach quantifizierbar zu machen. Die gentechnisch veränderten Zellen setzen, parallel zu den Neuropeptiden ein Enzym frei, welches ein Substrat umsetzt. Durch die Umsetzung des Substrats entsteht Licht (Lumineszenz). Je mehr Licht messbar ist, desto stärker ist die Schmerzreaktion. So kann getestet werden, ob Wirkstoffe diese Freisetzung hemmen oder fördern.

Außerdem wird (2.) ein dreidimensionales, innerviertes Hautmodell (Abb. 1) entwickelt, das die Wechselwirkung zwischen Hautzellen und Neuronen nachbildet. Bei chronischen Schmerzen sorgen Botenstoffe aus der Haut dafür, dass Nervenfasern bis in die oberen Hautschichten einwachsen und die Schmerzreaktion verstärken. Dieses Modell erlaubt es, den Neuritenauswuchs und die Expression schmerzrelevanter Gene zu messen. So können wir prüfen, ob Medikamente das Nervenwachstum hemmen oder ob Stoffe es anregen – was wichtig für die Entwicklung und Sicherheit von Therapien ist.

So können molekulare Signalwege der chronischen Schmerzentstehung *in vitro*, direkt in humanen Zellen, modelliert werden, um unnötige Tierversuche zu vermeiden und für den Menschen wirksame und sichere Medikamente zu entwickeln.

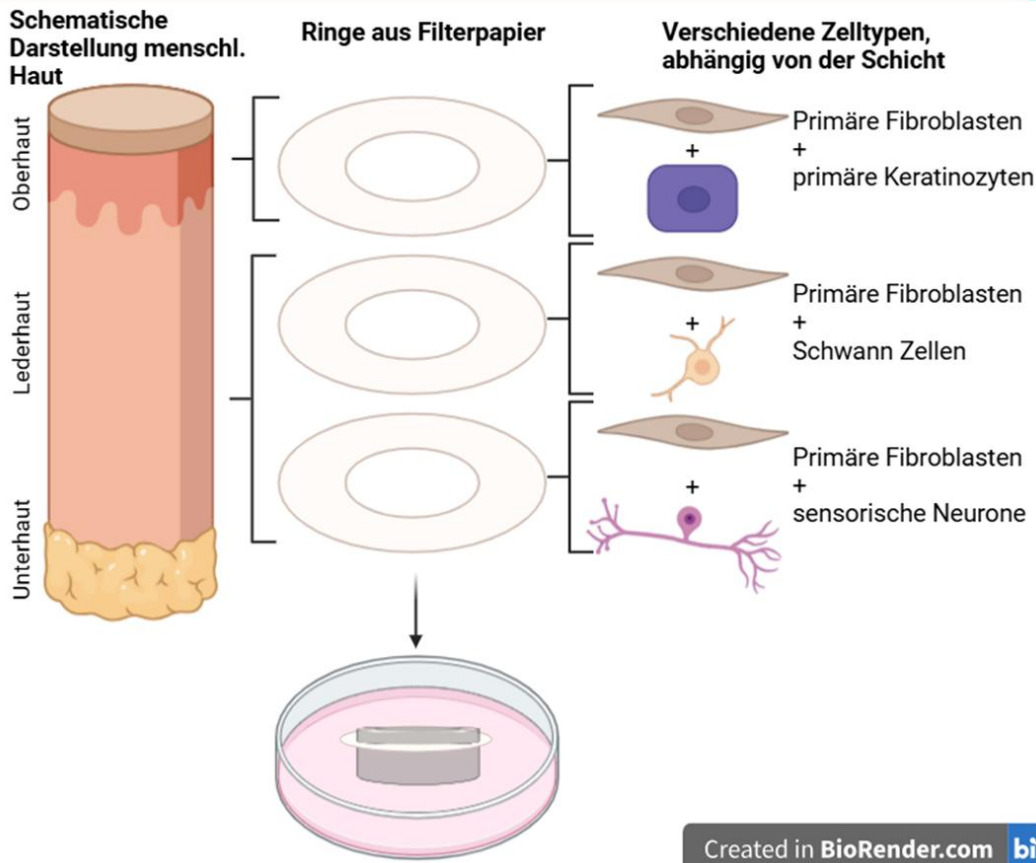


Abb. 1 Schematische Darstellung des dreidimensionalen, innervierten Hautmodells. Das Modell besteht aus mehreren Schichten, die die menschliche Haut nachbilden. Die oberste Schicht sind Keratinozyten, die die Hautoberfläche darstellen. Darunter liegt die Fibroblastenschicht, die den Hauptanteil der Haut bildet. Zusätzlich werden sensorische Neuronen und Schwann Zellen eingebracht, um die Nervenfasern in der Haut nachzubilden. Diese Zellen werden schichtweise aufgetragen, sodass nach 42 Tagen ein Hautmodell entsteht, das der echten menschlichen Haut ähnelt. Es ermöglicht, Substanzen aufzubringen, die das Neuronenwachstum in die oberen Hautschichten fördern (wie bei chronischen Schmerzen) oder hemmen. Dieses Modell ist geeignet, um die Reaktion der Haut auf verschiedene Wirkstoffe zu untersuchen und somit die Grundlagen chronischer Schmerzen besser zu verstehen und die Entwicklung von Therapien zu ermöglichen.

▪ P-083 Die Optimierung von neuromuskulären Assembloiden durch die Integration von Schwann-Zellen

Dr. med. Patrick Lüningschrör, Universitätsklinikum Würzburg

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine unheilbare, neurodegenerative Erkrankung, die zum Verlust der Motoneurone führt. Dadurch resultiert der fortschreitende Verlust der Muskelkontrolle und Bewegungsfähigkeit, was durchschnittlich bereits nach 2-5 Jahren der Diagnosestellung zum Tod führen kann. Tiermodelle konnten bislang die ALS Pathologie nur bedingt modellieren und daher keinen entscheidenden Beitrag zur Heilung von ALS leisten. Eine Ursache dafür könnten wesentliche Unterschiede in der Morphologie und molekularen Zusammensetzung der motorischen Endplatten von Maus und Mensch sein. Diese Verbindungen zwischen Motoneuronen und Muskel bestehen aus den präsynaptischen Axon- Terminalen der Motoneurone, dem postsynaptischen Anteil der Muskelzellen und aus terminalen Schwann Zellen. Ziel dieses Forschungsprojekts ist die Entwicklung und Anwendung von

menschlichen neuromuskulären “3D Assembloiden“, bestehend aus Motoneuronen, Schwann- und Muskelzellen. Langfristig sollen Assembloide als menschliches Modell für neuromuskuläre Endplatten dienen.

Im ersten Abschnitt des Projekts wurde ein Protokoll etabliert, um Schwann Zellen aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) zu generieren. Dazu wurden iPS-Zellen für vier Wochen schrittweise in unterschiedlichen Medien kultiviert, um die Zellen in eine Schwann-Zell-Identität zu überführen. Um eine erfolgreiche Differenzierung zu bestätigen, wurde die Expression verschiedener Schwann-Zell-Marker an unterschiedlichen Zeitpunkten analysiert. Dabei konnten wir zeigen, dass die iPS-Zellen während der Differenzierung ihren pluripotenten Phänotyp verlieren und die entsprechende Schwann-Zell-Gene hochreguliert werden. Außerdem konnte eine erfolgreiche Differenzierung anhand von morphologischen Veränderungen und immunozytochemischen Färbungen bestätigt werden.

Im weiteren Verlauf wurden die Schwann-Zell Vorläufer mit vordifferenzierten Motoneuronen und primären, aus Muskelbiopsien, gewonnenen Myoblasten in einer extrazellulären Matrix vermischt und in hantelförmige Zellkulturschalen ausplattiert. Diese Vorgehensweise fördert die dreidimensionale Ausbildung der Muskelzellen und die Ausbildung der Endplatten zwischen Muskelzellen und Motoneuronen. Mittels immunozytochemischer Färbungen konnten wir nachweisen, dass die Schwann-Zellen-Vorläufer in den Assembloiden überleben und sich differenzieren. Mittels qPCR (quantitative PCR) konnten wir darüber hinaus zeigen, dass durch das Hinzufügen der Schwann-Zellen Marker für adulte, „reife“ neuromuskulären Endplatten hochreguliert werden, was darauf hindeutet, dass die Schwann Zellen, die Endplattenreifung fördert. Leider konnten wir die erhoffte Ausbildung der typischen Morphologie für voll ausgereifte menschliche Endplatten bisher nicht beobachten, obwohl Strukturen identifizierbar sind, die alle drei Zelltypen beinhalten.

Zur weiteren Optimierung des Zellkultursystems werden derzeit Experimente durchgeführt, um die Reifung der neuromuskulären Endplatten zu fördern. Dabei werden längere Kultivierungszeiträume getestet, als auch eine komplexere Zusammensetzung der extrazellulären Matrix.

▪ **P-084 „Investigating early innate immune signalling in Tuberculosis using advanced microphysiological models“**

Dr. Vivek V. Thacker, Universitätsklinikum Heidelberg

Tuberkulose (TB) ist nach wie vor eine der tödlichsten Infektionskrankheiten weltweit und fordert jedes Jahr über 1,2 Millionen Todesopfer. Dennoch wissen wir überraschend wenig über die ersten Momente der Infektion, wenn das TB-Bakterium tief in der Lunge landet und auf unsere Immunzellen trifft. Eine Untersuchung dieser Vorgänge bei lebenden Patienten ist unmöglich, und Tiermodelle geben nicht genau wieder, was in der menschlichen Lunge geschieht. Um dieses Problem zu lösen, hat unser Labor an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg in den letzten 18 Monaten ein von uns entwickeltes Lung-on-Chip-Modell weiterentwickelt. Dieses winzige Gerät, etwa so groß wie ein USB-Stick, bildet die wichtigsten Merkmale der tiefsten Lungenbläschen des Menschen mit lebenden menschlichen Zellen nach. Das Gerät ist optisch transparent, sodass wir die zellulären Interaktionen in Echtzeit mit einem Mikroskop visualisieren können.

Eine zentrale Herausforderung, der wir uns gestellt haben, bestand darin, die richtige Art von Immunzellen zu erzeugen und zu integrieren. Die Lunge enthält spezialisierte Wächterzellen, sogenannte Alveolarmakrophagen, die als erste Verteidiger auf eingeatmete Bakterien reagieren. Normale, im Labor gezüchtete Immunzellen verhalten sich nicht wie diese in der Lunge ansässigen Zellen. Wir haben eine Methode entwickelt, um Zellen aus dem Blut menschlicher Spender in Zellen umzuwandeln, die echten Alveolarmakrophagen sehr ähnlich sind. Wir haben dies bestätigt, indem wir analysiert haben, welche Gene sie aktivieren, und indem wir gezeigt haben, dass sie genau wie ihre natürlichen Gegenstücke einen dünnen Ölfilm aufnehmen, der unsere Atemwege bedeckt und als Lungensurfactant bekannt ist. Diese „alveolaren makrophagen ähnlichen“ Zellen wurden erfolgreich in das Lung-on-Chip integriert, wo sie auf Epithelzellen sitzen, die die Lunge und die Blutgefäßzellen auskleiden. Diese Co-Kultur von Zellen kann atmungsähnlichen Dehnungsbewegungen und einer Luft-Flüssigkeits-Grenze ausgesetzt werden, ähnlich wie in einer echten Lunge.

Mit diesem verbesserten Modell haben wir uns einer Frage mit direkter klinischer Relevanz angenommen: Können wir Medikamente durch die Nutzung des natürlichen Surfactantfilms effektiver in die Lunge transportieren? In der Realität müssen inhalierte Medikamente diese Surfactantschicht passieren, um die tiefsten Teile der Lunge zu erreichen. Bei Standard-Labormethoden werden Zellen einfach mit in Flüssigkeit gelösten Molekülen überflutet, was jedoch nichts damit zu tun hat, wie Zellen in den Atemwegen mit Fremdstoffen in Kontakt kommen. Wir haben eine Technik angepasst, bei der eine kleine Papierbrücke verwendet wird, um den natürlichen Transport von Medikamenten entlang des Tensidfilms in unserem Chip nachzuahmen. Die Ergebnisse waren beeindruckend: Auf diese Weise verabreichte Medikamente gelangten überwiegend in die Makrophagen, wo sie zurückgehalten wurden und viel länger aktiv blieben. Im Gegensatz dazu wurden bei der herkömmlichen Flüssigkeitsmethode die Medikamente hauptsächlich in den Lungenepithelzellen unterhalb der Makrophagen abgelagert, die das Medikament schnell entfernten.

In einer praktischen Demonstration haben wir gezeigt, dass das TB-Antibiotikum Bedaquilin, das über den Tensidfilm verabreicht wird, das Bakterienwachstum nach der Behandlung mindestens zwei Tage lang verhindern kann. Dieser Proof-of-Concept deutet darauf hin, dass speziell formulierte inhalative Antibiotika eines Tages Medikamente direkt an infizierte Zellen in der Lunge abgeben könnten, wodurch die hohe Tablettenlast und die Nebenwirkungen, unter denen TB-Patienten derzeit während der monatelangen Behandlung leiden, möglicherweise reduziert werden könnten.

Unsere Arbeit hat auch gezeigt, dass alveoläre makrophagenähnliche Zellen anfälliger für TB-Infektionen sind als herkömmliche, im Labor gezüchtete Immunzellen und mit einem Genaktivierungsmuster reagieren, das dem *in vivo* bekannten Muster entspricht. Dies bestätigt erneut, dass unser Modell die menschliche Lunge besser nachahmt. Wir haben diese Ergebnisse in einem Manuskript veröffentlicht, das derzeit einem Peer-Review-Verfahren unterzogen wird. In den letzten Monaten des Projekts untersuchen wir, wie zusätzliche Immunzellen, darunter Eosinophile, eine weitere Art von Immunzellen, die kürzlich mit der TB-Abwehr in Verbindung gebracht wurden, mit infizierten Makrophagen interagieren. Erste Daten zeigen, dass sie zur Kontrolle des Bakterienwachstums beitragen können, und wir arbeiten daran, die Mechanismen zu verstehen. Insgesamt hat dieses Projekt ein neues, realistischeres Labormodell der menschlichen Lunge hervorgebracht, das zur Untersuchung der frühesten Stadien einer TB-Infektion und zur Entwicklung besserer Strategien für die Verabreichung inhalativer Therapien ohne Tierversuche verwendet werden kann.

Das nachfolgende Projekt wurde 2025 neu begonnen.

▪ **P-085 „Entwicklung 3D-gedruckter Mikrotumoren zur ex vivo Hochdurchsatzanalyse von Immuntherapien“**

Prof. Sascha Dietrich, Universitätsklinikum Düsseldorf

Das Projekt zielt darauf ab, ein Mikrotumormodell des Lymphknotens zu schaffen, dass die räumliche Anordnung seiner wichtigsten Zelltypen nachbildet. Es wird beabsichtigt, Tumorzellen, Immunzellen und andere Komponenten der Tumormikroumgebung (z.B. Stromagewebe) mit Hilfe von sechs Druckköpfen des BIO X6 Bioprinters zu modellieren. Dazu wird das Opera Phenix Plus High-Content Screening System verwendet, um das Ansprechen auf eine Immuntherapie sowie Veränderungen der Tumor- und Umgebungskomponenten und deren Wechselwirkungen zu evaluieren. Die humanisierten *Ex-vivo*-Modelle bieten einen vielversprechenden Ansatz, um Tierversuche zu ersetzen und die *In-vivo*-Bedingungen genau nachzuahmen. Diese Innovation hat das Potenzial, die Entwicklung personalisierter Therapien zu verändern, indem sie eine verbesserte Krankheitsmodellierung, Medikamententests und die Anpassung der Behandlung ermöglicht.

In 2026 soll ein weiteres Projekt gestartet werden. (Der Prozess des Vertragsschlusses ist noch nicht abgeschlossen).

Weitere Förderungen

Die Stiftung set unterstützt weiterhin die einschlägige Zeitschrift ALTEX, die vierteljährlich Ergebnisse aus dem Bereich der Alternativmethodenforschung publiziert.

Sitzungen der Gremien

2025 fanden zwei Sitzungen des Wissenschaftlichen Beirats, zwei Sitzungen des Stiftungsrats sowie eine Sitzung des Kuratoriums statt.

Finanzen der Stiftung set

Durch die im Jahr 2025 erfolgten Zuwendungen der Industrieverbände sowie durch die Unterstützung durch das BMLEH konnten 8 Projekte gleichzeitig gefördert werden.

Einnahmen

Spenden der Industrieverbände	297.000,00 €
Zuschuss vom BMLEH	100.000,00 €
Zinsen und Ausschüttungen	8.791,32 €
Sonstige Spenden	6.590,00 €
Auflösung von Rückstellungen	5.662,39 €
Summe der Einnahmen	418.043,71 €

Die Stiftung set erhielt 2025 von der Ruhstiftung eine Spende in Höhe von 5.250,00 € sowie von der Firma Cosline Cosmetics eine Spende in Höhe von 1.000,00 €.

Ausgaben

Projektförderung (Rückstellungen)	285.936,40 €
Sonstiges	150,00 €
ALTEX	10.000,00 €
<u>Verwaltung</u>	<u>80.505,92 €</u>
Summe der Ausgaben	376.592,32 €

Kapital

Die Stiftung wurde ursprünglich mit einem Kapital von 1 Mio. DM ausgestattet, was 511.292 € entspricht.

Vermögensstatus

	zum 31.12.2024	zum 31.12.2025
<i>Kapital</i>		
Fonds (Wert zum Stichtag)	469.654,00 €	474.942,50 €
<i>Flüssige Mittel</i>		
Bankkonto	745.284,88 €	692.669,60 €
Fonds (Wert zum Stichtag)	223.827,16 €	226.356,55 €
<i>Rückstellungen</i>		
für laufende Projekte	-787.449,99 €	-694.190,68 €

Vorstellung der Stiftung set

3R-Forschung

Bereits 1959 wurde das Prinzip der „3R“ als Leitlinie vorgeschlagen, um Tierversuche bzw. das Leid der Versuchstiere zu vermeiden oder zu verringern. Die 3 R stehen dabei für folgende Ansätze:

- *Replacement*: Ersatz von Tierversuchen durch tierversuchsfreie Alternativmethoden
- *Reduction*: Reduzierung der Zahl der notwendigen Tierversuche und der Menge der dafür eingesetzten Versuchstiere
- *Refinement*: Verfeinerung und Verbesserung der Versuchsabläufe, so dass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere gemindert werden und mehr sowie gezieltere Informationen aus Experimenten gewonnen werden können

Diesem Konzept folgend bemühen sich Gesetzgeber, Industrie, Forschung und Tierschutz um die Entwicklung und Etablierung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden im gesamten tierexperimentellen Spektrum. Die 3R-Forschung erstreckt sich vor allem auf drei Bereiche:

- Gebiete, in denen Tierversuche gesetzlich vorgeschrieben sind, also beispielsweise die Zulassung von Medikamenten und chemischen Stoffen oder die Routineprüfung von Impfstoffen
- Die Entwicklung tierversuchsfreier Methoden für die Grundlagenforschung
- Die Verwendung tierversuchsfreier Methoden in der Lehre

Um zur Anerkennung als behördliche Prüfrichtlinie der EU und der OECD zu gelangen, müssen die Ersatz- und Ergänzungsmethoden anhand internationaler Validierungsstudien erweisen, dass sie in ihrer Aussagekraft geeignet sind, vorhandene, gesetzlich vorgeschriebene Methoden abzulösen.

Gründung der Stiftung set

Angeregt durch die Initiative des Bundesministers für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten wurde die Stiftung am 21. März 1986 gegründet. Als damals revolutionäre Neuerung vereinte sie die Vertreter unterschiedlicher Interessensverbände, deren gemeinsames Anliegen die Einschränkung und Vermeidung von Tierversuchen ist:

- Verband der Chemischen Industrie e.V. (VCI)
- Verband der forschenden Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)
- Industrieverband Agrar e.V. (IVA)
- Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V. (IKW)
- Bundesverband Tierschutz e.V.
- Deutscher Tierschutzbund e.V.

Das Stiftungsvermögen betrug bei der Gründung der Stiftung eine Million DM und wurde von den beteiligten Industrieverbänden zur Verfügung gestellt.

Forschungsprojekte werden mit Hilfe regelmäßig eingehender Spenden in erster Linie aus der Industrie und aus der Verzinsung des Stiftungsvermögens gefördert. Seit 2010 wird die Stiftung auch vom Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat finanziell unterstützt. Bisher konnten beinahe achtzig erfolgreich abgeschlossene Projekte gefördert werden.

Gremien der Stiftung set

Stiftungsrat

Der Stiftungsrat leitet die Stiftung und entscheidet über die Förderungsprojekte. Er ist paritätisch mit acht Mitgliedern (je zwei aus den beiden Tierschutzverbänden, je ein Vertreter der vier Industrieverbände) besetzt. Die Vorstände des Stiftungsrats werden gewählt.

Ende 2025 gehörten dem Stiftungsrat folgende von ihren Verbänden berufene Mitglieder an:

- Dr. Joachim Coenen, Merck KGaA (Darmstadt), für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., Vorsitzender des Stiftungsrats
- Kristina Wagner, Akademie für Tierschutz (Neubiberg), für den Deutschen Tierschutzbund e.V., stellvertretende Vorsitzende des Stiftungsrats
- Frank Gemmer, Industrieverband Agrar e.V. (Frankfurt/Main)
- Dr. Claudia Gerlach, für den Bundesverband Tierschutz e.V. (Berlin)
- Dr. Christiane Hohensee, für den Bundesverband Tierschutz e.V. (Berlin)
- Thomas Keiser, Industrieverband Körperpflege und Waschmittel e.V. (Frankfurt/Main)
- Dr. Esther Müller, Akademie für Tierschutz (Neubiberg), für den Deutschen Tierschutzbund e.V.
- Ulrike Zimmer, Verband der chemischen Industrie e.V. (Frankfurt/Main)

Außerdem nehmen noch die Vorsitzenden des Kuratoriums und des Wissenschaftlichen Beirats sowie die Geschäftsführung der Stiftung ohne Stimmrecht an den Stiftungsratssitzungen teil.

Wissenschaftlicher Beirat

Der Wissenschaftliche Beirat berät die Stiftung in wissenschaftlichen Fragen und begutachtet die Anträge auf Forschungsförderung. Arbeiten, die als förderungswürdig erachtet werden, werden dem Stiftungsrat zur Förderung vorgeschlagen. Dem Wissenschaftlichen Beirat gehören Wissenschaftler an, die das Vertrauen von Industrie, Behörden und Tierschutzorganisationen haben. Sie werden vom Kuratorium vorgeschlagen. Je nach Art der beantragten Projekte nehmen weitere, ausgewählte Experten an den Beratungen des Beirates teil.

Ständige Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats waren zum Ende des Jahres 2025:

- Prof. Dr. Claus-Michael Lehr, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (Saarbrücken), Sprecher des Beirats
- Dr. Heike Behrendsdorf-Nicol, Paul-Ehrlich-Institut (Langen), stellv. Sprecherin
- Prof. Dr. Marta Barenys-Espadaler, BfR (Berlin)
- Dr. Philip Hewitt, Merck Healthcare KGaA (Darmstadt)
- Dr. Naveed Honarvar, BASF SE (Ludwigshafen)

- Prof. Dr. Jens Kurreck, TU Berlin
- PD Dr. Elke Röhrdanz, BfArM (Bonn)
- Dr. Rolf Schreckenberger, Universität Gießen
- Prof. Dr. Nicole Teusch, Universität Düsseldorf

Kuratorium

Das Kuratorium der Stiftung setzt sich aus Vertretern von Institutionen des öffentlichen Lebens, wie Kirchen, Gewerkschaften, Tierschutzorganisationen, Bundes- und Länderministerien, sowie der Wissenschaft und Wirtschaft zusammen. Aufgabe des Kuratoriums ist es, kritische Fragen zwischen Tierschutz, Wissenschaft und Gesellschaft aufzugreifen, um zu einem Konsens in einer breiten, öffentlichen Diskussion zu gelangen.

Ende 2025 bestand das Kuratorium der Stiftung set aus folgenden Mitgliedern:

- Dr. Nicole Schertl, Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (Bonn), Vorsitzende des Kuratoriums
- Dr. Julia Engert, Bundesministerium für Bildung und Forschung (Berlin)
- Dr. Yasemin Süzer, Paul-Ehrlich-Institut (Langen), für das Bundesministerium für Gesundheit
- Prof. Dr. Sibylle Wenzel, Regierungspräsidium Gießen, für die Bundesländer
- Bettina Locklair, Kommissariat der deutschen Bischöfe (Berlin), für die Kirchen
- Silke Strittmatter, Bund gegen Missbrauch der Tiere e.V. (Freiburg), für den Tierschutz
- Dr. Rita Weber, IG Bergbau, Chemie, Energie (Hannover), für die Gewerkschaften
- Prof. Dr. med. René H. Tolba, Uniklinik RWTH Aachen, für die Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Dr. Lutz Zeitlmann, Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP (München), für die Fraunhofer-Gesellschaft
- Dr. Regina C. Fischer, Industrieverband Agrar e.V. (Frankfurt/Main)
- Dr. Thorsten Ruppert, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Berlin)
- Dr. Rolf Fautz, Kao Germany GmbH (Darmstadt), für den Industrieverband Körperpflege und Waschmittel e.V. (Frankfurt/Main)

Geschäftsführung

Stiftung set (Frankfurt/Main):

- Dr. Christiane Buta (bis Februar 2025)
- Katja Sommer (ab März 2025)

Stiftungsaufsicht

- Regierungspräsidium Köln

Satzung der Stiftung set

Die Satzung der Stiftung kann über die Website der Stiftung eingesehen werden.
www.stiftung-set.de

Öffentlichkeitsarbeit

Die Außendarstellung der Stiftung set erfolgt über die Internetseite www.stiftung-set.de.

Stiftungskonto

HypoVereinsbank Wiesbaden
 IBAN: DE48510201860004361423
 BIC: HYVEDEMM