

BrainSpheres: Prüfung der Neurotoxizität in menschlichen Zellen

Dr. David Pamies, Universität Lausanne, Lausanne

Die Erkenntnisse aus der Krebsforschung, wo die Arzneimittelentwicklung eine extrem hohe Misserfolgsrate (über 90%)^{1,2} aufweist, und aus humanmedizinischen Forschungen haben uns gezeigt, dass die aktuell verwendeten Modelle nicht ideal sind, um die Humantoxizität vorherzusagen³⁻⁵. Die Kosten pro Arzneimittel werden auf USD 1,2–1,3 Milliarden⁶ geschätzt; der gesamte Prozess dauert rund acht Jahre⁷. Mit der Umsetzung von REACH und der Notwendigkeit, die hohe Anzahl der in der Europäischen Union hergestellten und verwendeten Wirkstoffe zu testen, haben sich Wissenschaftler und Regierungsbehörden darauf geeinigt, dass die aktuellen Prüfungsrichtlinien zu kostspielig und zeitaufwändig seien, um eine Bewertung und Klassifizierung aller Verbindungen zu erlauben. Besonders im Bereich der Entwicklungsneurotoxizität (*Developmental Neurotoxicity, DNT*), in der immer mehr Ergebnisse darauf hinweisen, dass Umweltchemikalien zu subklinischer neurologischer Entwicklungstoxizität beitragen⁸, sind die gegenwärtigen OECD-Prüfrichtlinien für DNT so teuer und zeitaufwändig, dass sie nicht routinemässig durchgeführt werden^{9,10}. Dies führt für die meisten Chemikalien auf dem Markt^{11,12}, einschliesslich der Stoffe mit hohem Produktionsvolumen, zu mangelnden Informationen über ihre Entwicklungsneurotoxizität, und wird zu einem grossen Problem für die öffentliche Gesundheit.

Es wird eine umfassende *in vitro*-DNT-Strategie vorgeschlagen, die aus einer Testbatterie besteht, welche Schlüsselereignisse rekapituliert, die während der Gehirnentwicklung stattfinden, etwa Migration, Proliferation, Differenzierung, Synaptogenese, Myelinisierung, Apoptose sowie die Bildung des neuronalen Netzes¹¹. Das früher beschriebene, von menschlicher iPSC abgeleitete 3D-Gehirnmodell (BrainSpheres) fasst einige der Schlüsselereignisse der Nervensystementwicklung zusammen¹³. BrainSpheres sind bezüglich Grösse und Zellzusammensetzung und ohne nekrotische Zentren sehr gut reproduzierbar. Sie enthalten nicht nur Neuronen und Astrozyten, sondern auch funktionstüchtige Oligodendrozyten mit einer Myelinisierung von Axonen zwischen 40 % und 50 %, was *in vitro*¹³ selten beobachtet wird. Deshalb glauben wir, dass es sich bei BrainSpheres um ein sehr umfassendes System handelt, das zur Entwicklung neuer DNT-Prüfstrategien beitragen könnte. In den letzten Jahren haben wir das BrainSpheres-Modell eingesetzt, um die Auswirkungen von Neurotoxika auf verschiedene Prozesse der Gehirnentwicklung zu untersuchen. Wir haben die Entwicklungstoxizität von Pestiziden¹⁴ sowie die Neurotoxizität von Nanomaterialien¹⁵ untersucht. Zudem haben wir mehrere Assays zur Beurteilung der Entwicklungsneurotoxizität¹⁶ und Einschätzung der Arzneimittelwirksamkeit auf Glioblastome entwickelt¹⁷. Darin fassen wir die wichtigsten Fortschritte dieses Modells und seiner Anwendungen zusammen.

Referenzen:

- 1 Waring, M. J. *et al.* An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov* **14**, 475-486, doi:10.1038/nrd4609 (2015).
- 2 Lenz, H. J. & Stintzing, S. So much effort, so little progress? *J Natl Cancer Inst* **106**, doi:10.1093/jnci/dju282 (2014).
- 3 Akhtar, A. The Flaws and Human Harms of Animal Experimentation. *Camb Q Healthc Ethic* **24**, 407-419, doi:10.1017/S0963180115000079 (2015).
- 4 van der Worp, H. B. *et al.* Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? *Plos Med* **7**, doi:ARTN e100024510.1371/journal.pmed.1000245 (2010).
- 5 Hartung, T. Look Back in Anger - What Clinical Studies Tell Us About Preclinical Work. *Altex-Altern Anim Ex* **30**, 275-291, doi:DOI 10.14573/altex.2013.3.275 (2013).
- 6 DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* **47**, 20-33, doi:10.1016/j.jhealeco.2016.01.012 (2016).

- 7 DiMasi, J. A., Feldman, L., Seckler, A. & Wilson, A. Trends in Risks Associated With New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs. *Clin Pharmacol Ther* **87**, 272-277, doi:10.1038/clpt.2009.295 (2010).
- 8 Grandjean, P. & Landrigan, P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* **13**, 330-338, doi:10.1016/S1474-4422(13)70278-3 (2014).
- 9 Kadereit, S., Zimmer, B., van Thriel, C., Hengstler, J. G. & Leist, M. Compound selection for in vitro modeling of developmental neurotoxicity. *Front Biosci-Landmrk* **17**, 2442-2460, doi:10.2741/4064 (2012).
- 10 Makris, S. L. *et al.* A Retrospective Performance Assessment of the Developmental Neurotoxicity Study in Support of OECD Test Guideline 426. *Environ Health Persp* **117**, 17-25, doi:10.1289/ehp.11447 (2009).
- 11 Bal-Price, A. *et al.* International STakeholder NETwork (ISTNET): creating a developmental neurotoxicity (DNT) testing road map for regulatory purposes. *Arch Toxicol* **89**, 269-287, doi:10.1007/s00204-015-1464-2 (2015).
- 12 Crofton, K. M., Mundy, W. R. & Shafer, T. J. Developmental neurotoxicity testing: A path forward. *Congenit Anom* **52**, 140-146, doi:10.1111/j.1741-4520.2012.00377.x (2012).
- 13 Pamies, D. *et al.* A Human Brain Microphysiological System Derived from Induced Pluripotent Stem Cells to Study Neurological Diseases and Toxicity. *Altex-Altern Anim Ex* **34**, 362-376, doi:10.14573/altex.1609122 (2017).
- 14 Pamies, D. *et al.* Rotenone exerts developmental neurotoxicity in a human brain spheroid model. *Toxicol Appl Pharmacol* **354**, 101-114, doi:10.1016/j.taap.2018.02.003 (2018).
- 15 Leist, M. *et al.* Consensus Report on the Future of Animal-Free Systemic Toxicity Testing. *Altex-Altern Anim Ex* **31**, 341-356, doi:DOI 10.14573/altex.1406091 (2014).
- 16 Zhong, X. *et al.* Antidepressant Paroxetine Exerts Developmental Neurotoxicity in an iPSC-Derived 3D Human Brain Model. *Front Cell Neurosci* **14**, 25, doi:10.3389/fncel.2020.00025 (2020).
- 17 Plummer, S. *et al.* A Human iPSC-derived 3D platform using primary brain cancer cells to study drug development and personalized medicine. *Sci Rep-Uk* **9**, doi:ARTN 140710.1038/s41598-018-38130-0 (2019).