

GT-Toxicology Preis 2017 für Professor Marcel Leist

Der mit dem GT-Toxicology Preis 2017 ausgezeichnete Toxikologe Marcel Leist hält derzeit den Lehrstuhl für in vitro Toxikologie und Biomedizin an der Universität Konstanz. Er studierte Biochemie in Tübingen und Toxikologie an der University of Surrey in Guildford (1989). Dort kam er früh mit dem sich gerade entwickelnden Feld der Apoptoseforschung in Berührung und promovierte danach über Leberapoptose bei Albrecht Wendel in Konstanz. Nach einer Postdoc-Zeit mit Forschung an anti-oxidativen Enzymen und Vitaminen am deutschen Institut für Ernährung (DIFE) in Potsdam und am Karolinska Institut in Stockholm kehrte er zur Habilitation nach Konstanz zurück. Die dortigen Arbeiten zur Apoptose und Neurotoxikologie zusammen mit Pierluigi Nicotera warfen für Leist die Frage auf, inwieweit sich die Befunde praktisch anwenden ließen. Um dem nachzugehen, arbeitete er sechs Jahre (2000-2006) in der pharmazeutischen Industrie (Firma H. Lundbeck A/S in Kopenhagen), um Arzneistoffe für neurodegenerative Krankheiten zu entwickeln. Ab 2006 übernahm er dann den ersten Lehrstuhl in Deutschland für die Entwicklung von Alternativmethoden zum Tierversuch. Im Rahmen dieses, von der Doerenkamp-Zbinden-Stiftung geförderten, und an der Universität Konstanz angesiedelten, Stiftungslehrstuhls fokussierte sich die Forschung stark darauf, Testmethoden zu entwickeln, die Neuro- und Reproduktionstoxizität vorhersagen. Die neuartigen Ansätze, die dazu in Konstanz entwickelt wurden, basieren auf dem Einsatz menschlicher Stammzellen, und extensiver Anwendung von genomweiten Transkriptionsanalysen. Aus dieser Forschungslinie gingen auch die mit dem GT - Toxicology Preis gewürdigten Arbeiten hervor.

Konkret geht es dabei um Testmethoden für das Gefährdungspotential von Chemikalien für Neuralleistenzellen oder für die daraus abgeleiteten peripheren sensorischen Nervenzellen. Neuralleistenzellen kommen beim Menschen nur bei der fötalen Entwicklung vor. Sie haben eine erstaunlich breite Funktionspalette, insofern sie nicht nur das periphere Nervensystem bilden, sondern auch zu vielen anderen Geweben beitragen. Darunter fallen die Haut (Melanozyten), das Herz, der Darm (Darmnervensystem), die Nebennieren (Mark), und die Knochen und Knorpel des Gesichts. Störungen der Neuralleistenfunktion haben deshalb so unterschiedliche Auswirkungen, wie Bildung einer Hasenscharte oder die Auslösung der Darmkrankheit Hirschsprung's Disease. Zur Funktion der Zellen gehören hochkoordinierte Wanderbewegungen im Körper, um vom Bildungsort oberhalb des Neuralrohrs die vielen Zielgewebe zu erreichen. In einer Serie von Arbeiten wurde im Konstanzer Labor ein Funktionstest entwickelt, der auf menschlichen Neuralleistenzellen aufbaut. Diese werden aus pluripotenten Stammzellen differenziert und dann auf ihre Wanderungsfähigkeit in der Gegenwart von zu testenden Chemikalien untersucht. Dieses System wurde mit toxikokinetischen Vorhersagemodellen gekoppelt und auf eine Vielzahl von

Arzneimitteln und Umweltchemikalien angewandt, um mögliche Toxizität zu ermitteln und Biomarkerkandidaten zu identifizieren.

In der biologischen Entwicklung noch einen Schritt weiter geht ein ebenfalls im Leist-Labor entwickelter Test, der die Neuralleistenzellen nutzt, um daraus menschliche periphere Neuronen zu differenzieren. Mit diesem Verfahren war es möglich, reine Neuronenkulturen zu erhalten. Damit stand ein experimentelles System zur Verfügung um die neurotoxikologisch besonders wichtige Frage der Schädigung sensorischer Nervenzellen zu untersuchen. Mit dieser Testmethode wurden viele klinisch-bekannt periphere Neurotoxikantien korrekt identifiziert, und der Test erwies sich auch gegenüber dem mit anderen (aus dem Gehirn stammenden) Nervenzellen überlegen, was Sensitivität und Prädiktivität angeht.

Die hier ausgezeichneten Arbeiten stehen beispielhaft für eine Serie an Testmethoden, die im Labor entwickelt wurden. Charakteristisch ist dabei, dass jeweils Zellen benutzt werden, die nicht einfach gewonnen werden können und daher aus Stammzellen erzeugt werden müssen, und dass die Testsysteme mit mathematischen Modellen und genomweiten Daten kombiniert werden um netzwerkweite Vorhersagen im Sinne einer Systemtoxikologie treffen zu können.

Der GT-Toxicology Preis wird jährlich von der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie (GT) gemeinsam mit der Fachzeitschrift „Toxicology“ für herausragende Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Toxikologie vergeben.