



Schutz von Versuchstieren

C. elegans als Testmodell für Chemikalien

Durchblick durch den Wurm

Der Fadenwurm *C. elegans* ist durchsichtig und nur winzig klein. In freier Wildbahn lebt er auf dem Kompost. Im Labor kann er helfen, aufwendige Tierversuche zu ersetzen.

Wenn man die Petrischale gegen das Licht hält, kann man sie sehen. Gerade so. Winzige weißliche Kommas. Feinste Flusen, wenig größer als ein Millimeter. Aber der Staub ist lebendig. Was sich da bei genauem Hinsehen windet, sind Fadenwürmer. Nematoden. Sie gehören zur Art *Caenorhabditis elegans*, kurz *C. elegans* genannt. In den Laboren des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren in Berlin-Marienfelde werden sie erforscht, um weitere Alternativen zu herkömmlichen Tierversuchen zu finden. Das Zentrum ist Teil des BfR.

„Das Coole an den Würmern ist, dass sie komplett durchsichtig sind“, sagt die Projektleiterin Dr. Silvia Vogl. Eine Doktorandin bugsiiert einige Würmer unter das Mikroskop. Wer die unter dem Objektiv zuckenden Kreaturen studiert, versteht sofort, was Silvia Vogl meint. Und ist fasziniert vom eleganten Wurm. Seine gesamte Anatomie ist sichtbar, wie unter einem Röntgenschirm. Das Tier besteht im Wesentlichen aus einem Darmschlauch, der sich bakterienschlüpfend durch seine kleine Welt futtert, Komposthaufen etwa oder verwesendes Laub. Sein länglicher Leib ist ausgefüllt mit Eiern in verschiedenen Reifungsstadien. Sie sind wie auf einer Perlenschnur aufgereiht. In seinem dreiwöchigen Leben bringt es der Wurm auf 300 Nachkommen.

Selbstbefruchtung als Prinzip

C. elegans befruchtet seine Eier praktischerweise gleich selber. Der Wurm ist Hermaphrodit, ein männlich-weibliches Mischwesen. Reine Männchen gibt es auch noch. Aber sie sind rar und machen nur 0,2 Prozent aller Exemplare aus. Es sei eigentlich „mehr ein Unfall, wenn sie entstehen“, wie Vogl schmunzelnd berichtet. Wichtig seien sie dennoch, denn die sexuelle Vermehrung „frischt“ das Erbgut des Wurms auf und bewahrt es vor dem Niedergang.

Lungen, Nieren, Leber, Herz, Augen? Fehlanzeige. All das braucht *C. elegans* nicht. Er besitzt exakt 959 Zellen (das Männchen 1.031), und jede einzelne dieser Zellen hat einen festgelegten Entwicklungsplan. Transparent, genügsam, harmlos, sich rasch vermehrend, preiswert in der Haltung, gut zu studieren – es gibt viele Gründe, warum der Fadenwurm der wohl besterforschte mehrzellige Organismus wurde. Und auch der Erste, dessen komplettes Erbgut 1998 entziffert wurde.

Doch da ist mehr. Der Wurm zieht die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in seinen Bann, lässt sie nicht mehr los. „*C. elegans*-Forscher sind eine internationale Gemeinschaft“, sagt Vogl. Alle zwei Jahre trifft man sich zum Weltkongress. Online stehen fast alle zum Züchten benötigten Informationen im „Wormbook“ kostenlos zur Verfügung. Erfinderische Lösungen für das eine oder andere Wurmproblem werden gern in der „Worm Breeder’s Gazette“ veröffentlicht. Ein bisschen Augenzwinkern ist dabei, die Wurm-Szene sieht nicht alles so verbissen. Aber die Forschung hat es in sich: Bisher sechs Wissenschaftler erhielten für ihre Arbeit mit *C. elegans* Nobelpreise.

Der Weg zum „Modellorganismus“

Einer der Nobelpreisträger war der britische Biologe Sidney Brenner. Brenner suchte Anfang der 1960er-Jahre nach einem möglichst einfachen mehrzelligen Lebewesen, um dessen Entwicklung bis ins kleinste Detail zu studieren. Bei *C. elegans* wurde er fündig. Im Dezember 1963 begann er, das Tier zu erforschen. Seitdem haben Entwicklungsbiologie, Genetik, Neurowissenschaft und Zellforschung an und mit *C. elegans* gelernt. Der Wurm wurde zum „Modellorganismus“.

Die gut vernetzte und vielfältige Szene der *C. elegans*-Forschung macht es für Silvia Vogl und ihren Kollegen Dr. Paul Wittkowski einfach, mit genau jenen Tiervarianten zu arbeiten, die sie für ihre Fragestellungen benötigen. Der Ansatz, mithilfe des Fadenwurms die Wirkung potenziell giftiger Substanzen zu erforschen, ist noch neu. Die Toxikologie – die „Wissenschaft von den Giften“ – tut sich bisher etwas schwer damit, *C. elegans* als Test-Tier zu akzeptieren.

Genau verstehen, wie ein Gift wirkt

Traditionell arbeiten Toxikologinnen und Toxikologen mit Versuchstieren wie Ratte und Maus, die wie der Mensch zu den Säugetieren zählen. Dieses Vorgehen ist häufig gesetzlich vorgeschrieben. Aber das Fachgebiet wandelt sich. Experimente mit Zellkulturen („*in vitro*“) oder Computerberechnungen („*in silico*“) ergänzen den herkömmlichen Tierversuch („*in vivo*“). Man will heute detailliert verstehen, wie bestimmte Stoffe auf den Organismus, die Zelle oder gar einzelne Gene wirken. Hinzu



kommt, dass das Prüfen von Stoffmischungen, etwa von Pflanzenschutzmitteln, von hormonell wirksamen Substanzen oder von geringen Giftmengen, eine besondere Herausforderung darstellen. Und schließlich ist da das 3R-Prinzip, das es in der Wissenschaft zu beachten gilt. Es beschreibt das Ziel, die Anzahl an Tieren im Versuch zu reduzieren („reduce“), Leiden im Versuch zu vermindern („refine“) oder Tierversuche ganz zu ersetzen („replace“).

Auftritt *C. elegans*. Zwar besitzt er längst nicht alle Organe, die Säugetiere auszeichnen. Aber den Wurm verbindet weit mehr mit dem Menschen, als Fachfremde vielleicht erwarten würden. Der Nematode verfügt über Nerven, einen (wenn auch schlichten) Verdauungstrakt, Muskeln und ein Fortpflanzungssystem, dazu Hormone und ein mithilfe einfacher Sinnesreize gesteuertes Verhalten. „Das Tier kann sogar lernen“, sagt Silvia Vogl. „Zum Beispiel bestimmte Wege in einer labyrinthähnlichen Umgebung zu bevorzugen oder zu meiden.“

Hinzu kommt, dass die Erbanlagen von *C. elegans* in großen Teilen mit denen von Säugetieren (wie dem Menschen) übereinstimmen. Das betrifft zum Beispiel Gene,

die für Stoffwechsel, Kommunikation zwischen Zellen sowie Entgiftung zuständig sind. Kurze Generationsspanne und rasche Vermehrung tun ein Übriges, um Experimente rascher und einfacher als im herkömmlichen Tierversuch zu gestalten. Als sehr kleiner Organismus füllt *C. elegans* eine Lücke zwischen Tests an Zellen und Versuchen mit Wirbeltieren.

Schneller Test, viel Information

Am BfR wird bereits seit einigen Jahren mit dem Fadenwurm gearbeitet. Paul Wittkowski entwickelte hier einen automatisierten Vier-Tage-Test für *C. elegans*. Dieser ermöglicht es, schnell und umfassend viele Chemikalien und Mischungen von Chemikalien zu prüfen. Am Beispiel von fünf verschiedenen Azolfungiziden, pilzabtötenden Wirkstoffen, studierte Wittkowski, wie potenziell giftige Substanzen Wachstum und Fruchtbarkeit des Wurms beeinflussten. Zugleich konnte er bestimmen, ob sich Rückstände der Azolfungizide im Tier angereichert hatten und welche Gene die Substanzen im Erbgut aktivierten. Dabei stimmten einige Reaktionen mit denen von Säugetieren überein. Zudem werden von der Arbeitsgruppe unter anderem chemische Stoffe getestet, die im Körper quasi als unerwünschte Nebenwirkung hormonähnliche Effekte entfalten.

C. elegans wird künftig helfen, Wirkungsmechanismen von Chemikalien zu ermitteln, so die Hoffnung in der Wissenschaft. Dieses Vorgehen kann zudem Leiden verringern, weil bestimmte Tests in herkömmlichen Tierversuchen möglicherweise nicht mehr erforderlich sind. Allerdings wird nicht „ein Wurmversuch genau einen genehmigungspflichtigen Tierversuch“ ersetzen, schränkt Silvia Vogl ein. Diese einfache Gleichung geht so nicht auf. Eher ist es denkbar, dass eine Verknüpfung von *C. elegans*-Tests mit *In-vitro*- und *In-silico*-Methoden zum Ziel führt. In jedem Fall gilt: Der Wurm hat Zukunft.

Impressum

Sonderdruck aus dem BfR-Wissenschaftsmagazin BfR2GO, Ausgabe 2/2019, S. 38–40

Herausgeber: Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
 Redaktion: BfR Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
 Fotos: Cover, S. 3: BfR
 Gestaltung: Studio GOOD, Berlin
 Druck: Druck- und Verlagshaus Zarbock GmbH & Co. KG, Frankfurt am Main
 Auflage: 250 (Deutsch), 250 (Englisch)



BfR2GO 2/2019
 ISSN 2567-3858 (Druck)
 ISSN 2567-3866 (Online)

BfR2GO erscheint zweimal jährlich.
 Kostenlos abonnieren unter: www.bfr.bund.de

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Max-Dohrn-Straße 8–10
10589 Berlin

Tel. 030 18412-0
Fax 030 18412-99099
bfr@bfr.bund.de
www.bfr.bund.de



Das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren am BfR

Das Zentrum vereint auf nationaler Ebene die verschiedenen Bereiche der Alternativmethodenforschung im Sinne des 3R-Prinzips. Das Zentrum koordiniert bundesweit Aktivitäten mit den Zielen, Tierversuche auf ein unerlässliches Maß zu beschränken und Versuchstieren den bestmöglichen Schutz zu gewähren. Darüber hinaus sollen durch die Arbeit des Zentrums national und international Forschungsaktivitäten angeregt und der wissenschaftliche Dialog gefördert werden. Das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren wurde 2015 im Zuge der Tierwohlinitiative des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft gegründet. Es ist integraler Bestandteil des BfR und gliedert sich in fünf Kompetenzbereiche.

www.bf3r.de



Das Wissenschaftsmagazin
des Bundesinstituts
für Risikobewertung