

Ein *Schild* für die *Drüse*



© BfR

Ein Team um den Biotechnologen Dr. Kostja Renko erforscht mit tierversuchsfreien Methoden den Einfluss von Chemikalien auf die Schilddrüse und ihren Regelkreis im Körper.

Alles beginnt in den Weiten des Urmeers. Bereits vor Milliarden von Jahren nutzen einzellige Organismen ein Spurenelement aus ihrer wässrigen Umgebung: Jod. So zumindest lauten Annahmen zur evolutionären Bedeutung des Spurenelements. Es hilft den Zellen, aggressive sauerstoffhaltige Verbindungen zu entgiften. Jod und jodhaltige Verbindungen sind ein „Ur-Vitamin“ der Zelle. Und Jod kann noch mehr. Gekoppelt an die Aminosäure Tyrosin dient es als Botenstoff, als ein „Ur-Hormon“. Die Verbindung von Tyrosin und Jod bildet zudem den Grundbaustein der Schilddrüsenhormone. Diese kommen bereits vor rund 800 Millionen Jahren in einfachen Meereslebewesen wie Schwämmen und Korallen vor und gehören seitdem zum biologischen „Inventar“, vor allem im Tierreich.

STÖRENFRIEDE IM SYSTEM

Zurück in die Gegenwart. In einem Labor des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) in Berlin-Marienfelde prüft der Biotechnologe Dr. Kostja Renko auf Mikrotiterplatten – kleinen Rechtecken aus durchsichtigem Plastik mit winzigen Vertiefungen –, wie sich Chemikalien in verschiedenen Dosierungen auf Schilddrüsenzellen sowie auf das Schilddrüsenhormonsystem auswirken. Zu diesem System gehört nicht nur die hormonausschüttende, namensgebende Schilddrüse. Vielmehr finden auch wichtige Transport- und Umwandlungsprozesse für diese Hormone in nahezu jeder Körperzelle statt. „Wir arbeiten an neuen Methoden, mit denen sich potenziell endokrin wirksame Substanzen aufspüren lassen“, sagt Kostja Renko. „Das sind chemische Verbindungen, die die normale Funktion des Hormonsystems stören können und somit der Gesundheit schaden.“

Unterhalb des Kehlkopfs gelegen, erinnert die Form der Schilddrüse mit zwei symmetrischen Lappen entfernt an einen Schmetterling. Da passt es, dass sie den Stoffwechsel „beflügeln“ soll. Schilddrüsenhormone steuern den Energieumsatz, die Körperwärme und die Herzfunktion.

Ein Zuviel bringt das Herz auf gefährliche Hochtouren und lässt die Pfunde schmelzen. Umgekehrt brennt der Stoffwechsel bei einer Unterfunktion der Schilddrüse auf Sparflamme, das Herz schlägt langsamer, und man wird müde und antriebslos.

TREIBRIEMEN DES STOFFWECHSELS

Schilddrüsenhormone fungieren nicht nur als „Treibriemen“ des Stoffwechsels. Sie sind auch wichtig für die Entwicklung des Ungeborenen im Mutterleib, insbesondere für die Reifung des Gehirns. Mangelt es der Schwangeren an Jod, droht auch ein Hormonmangel. Ist er sehr ausgeprägt, kann er „Kretinismus“ beim Kind hervorrufen. Diese massive Variante einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion und damit verbundener Hormonmangel geht einher mit Kleinwuchs, Fehlbildungen des Skeletts, stark vergrößerter Schilddrüse und reduzierter geistiger Entwicklung. In vergangenen Jahrzehnten hat eine bessere Ernährung mit Jodsalz den Kretinismus weitgehend gebannt. Es treten jedoch auch weiterhin angeborene Fehlbildungen der Schilddrüse auf, die nicht auf Jodmangel beruhen.

„Um sie rechtzeitig zu erkennen, entnimmt man bei Neugeborenen eine kleine Blutprobe“, erläutert Renko. „Mit der Gabe von Schilddrüsenhormonen lässt sich



© BfR

Doppelte Dosis: Mit Mikrotiterplatten lassen sich Chemikalien in verschiedenen Konzentrationen parallel testen.

ein Mangel dann zuverlässig ausgleichen und Schäden lassen sich verhindern.“ Wie sehr sich geringfügige Veränderungen des Schilddrüsenhormonsystems, beispielsweise durch unbeabsichtigte Wirkungen von Chemikalien, auf entscheidende Phasen der Gehirnentwicklung auswirken, ist noch weitgehend ungeklärt.

Endokrin wirksame Substanzen können die Schilddrüse auf verschiedenen Ebenen aus der Balance bringen. Etwa, indem sie die Bildung und Ausschüttung der Hormone T4 (Thyroxin) und T3 (Trijodthyronin), ihre Verteilung im Körper, ihren Stoffwechsel oder den übergeordneten Regelkreis stören. Für all diese „Angriffsstellen“ gilt es, zuverlässige und tierversuchsfreie Methoden für Chemikalientests zu entwickeln sowie deren internationale Anerkennung zu fördern. Nur dann können diese langfristig Tierversuche ersetzen oder zumindest verringern. Das jedenfalls ist Kostja Renkos erklärtes Ziel. Die Entwicklung von Alternativmethoden ist auch eine zentrale Aufgabe des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren.

AUF DER SPUR DES SPURENELEMENTS

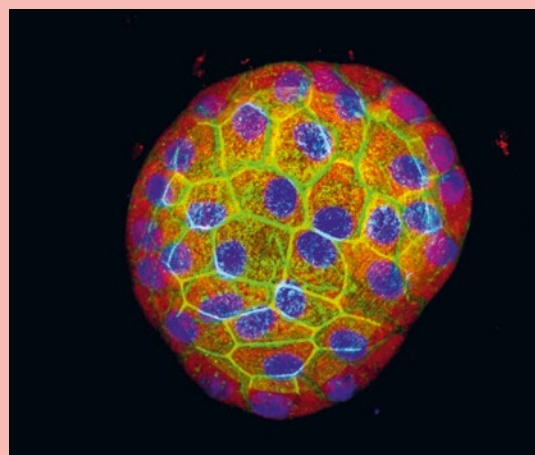
Renkos wissenschaftlicher Weg beginnt an der Berliner Universitätsklinik Charité, am Institut für Experimentelle Endokrinologie. Dort forscht er unter anderem an Pflanzenstoffen mit möglichen Nebenwirkungen auf das Schilddrüsenhormonsystem. Zu dieser Zeit sind noch häufig Nachweisverfahren nötig, die radioaktives

Jod verwenden, um Störungen bei der Bildung, Aktivierung oder dem Transport des Hormons auf die Spur zu kommen. „Die Tests erfordern, in einem Isotopenlabor zu arbeiten“, erinnert sich Renko. „Um es auf einen kurzen Nenner zu bringen: Das macht wenig Spaß.“

Natürlich ist für den Wissenschaftler nicht (nur) der Spaßfaktor von Bedeutung. Die Arbeit mit radioaktiven Isotopen ist aufwendig und teuer, mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden und vom Umfang der Tests her begrenzt. „In dieser Situation kam uns eine fast hundert Jahre alte Methode aus der analytischen Chemie zu Hilfe“, sagt der Forscher. „Ein ‚klassisches‘ Verfahren zur Jodmessung, die 1937 erstmalig beschriebene Sandell-Kolthoff-Reaktion, wurde von uns erfolgreich als Ersatz für die bis dahin radioaktive Jodmarkierung in verschiedensten Tests eingeführt.“ Kurz gesagt ermittelt man mit der Sandell-Kolthoff-Reaktion die Jodkonzentration in einer Flüssigkeit. Je rascher die gelbe Lösung verblasst, umso höher ist der Jodgehalt.

TEST FÜR DIE GANZE WELT

Renkos Ziel ist es, international anerkannte Alternativverfahren zu Tierversuchen auf den Weg zu bringen. Diese werden als Prüfrichtlinien durch die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) veröffentlicht und stehen so für die gesetzlich vorgeschriebene Prüfung von Chemikalien zur Verfügung. „Bis zu einer solchen weltweiten Anerkennung ist es



© BfR

Lebender Bioreaktor: Die Schilddrüse setzt sich aus unzähligen Bläschen zusammen, aus Follikeln wie diesem.

„Wir arbeiten an neuen Methoden, mit denen sich potenziell endokrin wirksame Chemikalien aufspüren lassen“

Dr. Kostja Renko, Biotechnologe

ein weiter Weg“, sagt der Biotechnologe. Diese setzt eine Validierung voraus, also den formalen Nachweis, dass eine Methode auch weltweit in anderen Laboren wiederholbar vergleichbare Ergebnisse liefert. „Hier sind wir mit einigen unserer Methoden – zusammen mit Partnern aus der akademischen Forschung und Anwendern aus der Industrie – auf einem sehr guten Weg.“ Mit jeder neuen Methode vergrößert sich so der Instrumentenkasten der Risikobewertung.

Am Ende lässt Kostja Renko den Besucher noch einen Blick durch das Mikroskop werfen. Vereinzelt Bläschen sind darunter zu erkennen, durchsichtig und von Zellen umfasst. Es sind Schilddrüsenfollikel, aus denen sich das Drüsengewebe zusammensetzt. Gemeinsam mit seinem Doktoranden Lars Dahmen arbeitet der Wissenschaftler daran, die Follikel als „Mini-Schilddrüsen“ zukünftig für Tests auf endokrin wirksame Substanzen einzusetzen. Das Rohmaterial für dieses Zellkultursystem sind Schilddrüsen geschlachteter Schweine, normalerweise ein Abfallprodukt der Fleischindustrie.

„Das Faszinierende an Schilddrüsenfollikeln ist, dass sie mikroskopisch kleine Bioreaktoren sind“, sagt Renko. „Die ‚Endmontage‘ der Hormone erfolgt nicht in den Zellen selbst, sondern in den Follikelbläschen.“ Die Natur hat mit den Follikeln also ein Stück Biotechnologie vorweggenommen. Aber so gesehen: Was ist das Urmeer eigentlich anderes als ein großer Bioreaktor? Mit einer entscheidenden Prise Jod, versteht sich. —



© BfR

Sorgfalt mit Chemikalien und Zellen: Die Sicherheitswerkbank dient dem Schutz der Schilddrüsen-Follikel und der Forschenden.