

set



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

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

Mainzer Landstraße 55, 60329 Frankfurt am Main
www.stiftung-set.de

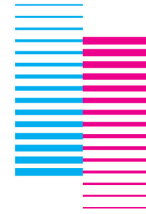
Projektbeispiel

Entwicklung eines *In-vitro*-Modells der rheumatischen Knorpelzerstörung unter Verwendung vernetzter fluoreszenzmarkierter Kollagenmatrizes

Prof. Dr. Thomas Pap, Universität Münster
Dr. Uwe Hansen, Universität Münster

Oktober 2007 - September 2009

set



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

Entwicklung eines In-vitro-Modells der rheumatischen Knorpelzerstörung unter Verwendung vernetzter fluoreszenzmarkierter Kollagenmatrizes

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine weltweit verbreitete Autoimmunkrankheit und die häufigste und folgenschwerste entzündliche Gelenkerkrankung. Unbehandelt führt sie oft zu einer Zerstörung der betroffenen Gelenke und zur Invalidität. Bindegewebszellen der entzündeten Gelenkinnenhaut, die synovialen Fibroblasten, spielen in der fortschreitenden Knorpelzerstörung eine zentrale Rolle, indem sie sich fest an den Knorpel der betroffenen Gelenke anheften und durch die Freisetzung matrixzerstörender Enzyme kontinuierlich abbauen. Dabei zeigen sie eine bisweilen mit der von Tumorzellen verglichene stabile Aktivierung, deren Ursachen ungenau bekannt sind.

Um sie näher zu untersuchen bzw. neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der rheumatischen Gelenkzerstörung zu entwickeln, bedarf es gut standardisierter Testverfahren. Bisher stehen dabei vor allem tierexperimentelle Ansätze im Vordergrund. Bisherige *In-vitro*-Ansätze unter Verwendung intakten Gelenkknorpels stoßen sehr rasch an ihre Grenzen, da fertiger Knorpel nur schwierig und begrenzt in Kultur gehalten werden kann. Vielmehr kommt es zu natürlichen Degradationsprozessen, die selbst bei sehr kurzen Zeitspannen zu kaum auswertbaren Daten führen. Die exakte Quantifizierung der Matrixzerstörung bereitet zusätzlich erhebliche Probleme.

Ziel unseres Projektes ist daher die Entwicklung und Etablierung eines *In-vitro*-Modellsystems zum Studium der rheumatischen Knorpelzerstörung, das in seiner Validität und Reliabilität mit Tiermodellen vergleichbar ist und damit zu einer signifikanten Einsparung tierexperimenteller Untersuchungen führt. Dazu soll in mehreren Schritten ein *In-vitro*-Assay aufgebaut und validiert werden, bei dem die verwendete Knorpelmatrix dem menschlichen Knorpel sehr ähnlich ist und dessen Degradation durch eine innovative Fluoreszenzmarkierung exakt quantifizierbar ist. Auch wenn tierexperimentelle Untersuchungen für bestimmte (zulassungsrelevante) Untersuchungen unerlässlich bleiben, würde die Verfügbarkeit einer innovativen *In-vitro*-Methodik zu einer signifikanten Einsparung von Tierversuchen vor allem in frühen Phasen der entsprechenden Studien führen und sie bei einigen Fragestellungen sogar ganz ersetzen können.

Stand Dezember 2007