

Neue Modelle für den Medikamententest

Bürgerforum mit dem Friedrich-Merz-Stiftungsgastprofessor Donald E. Ingber zum Thema Organ-Chips

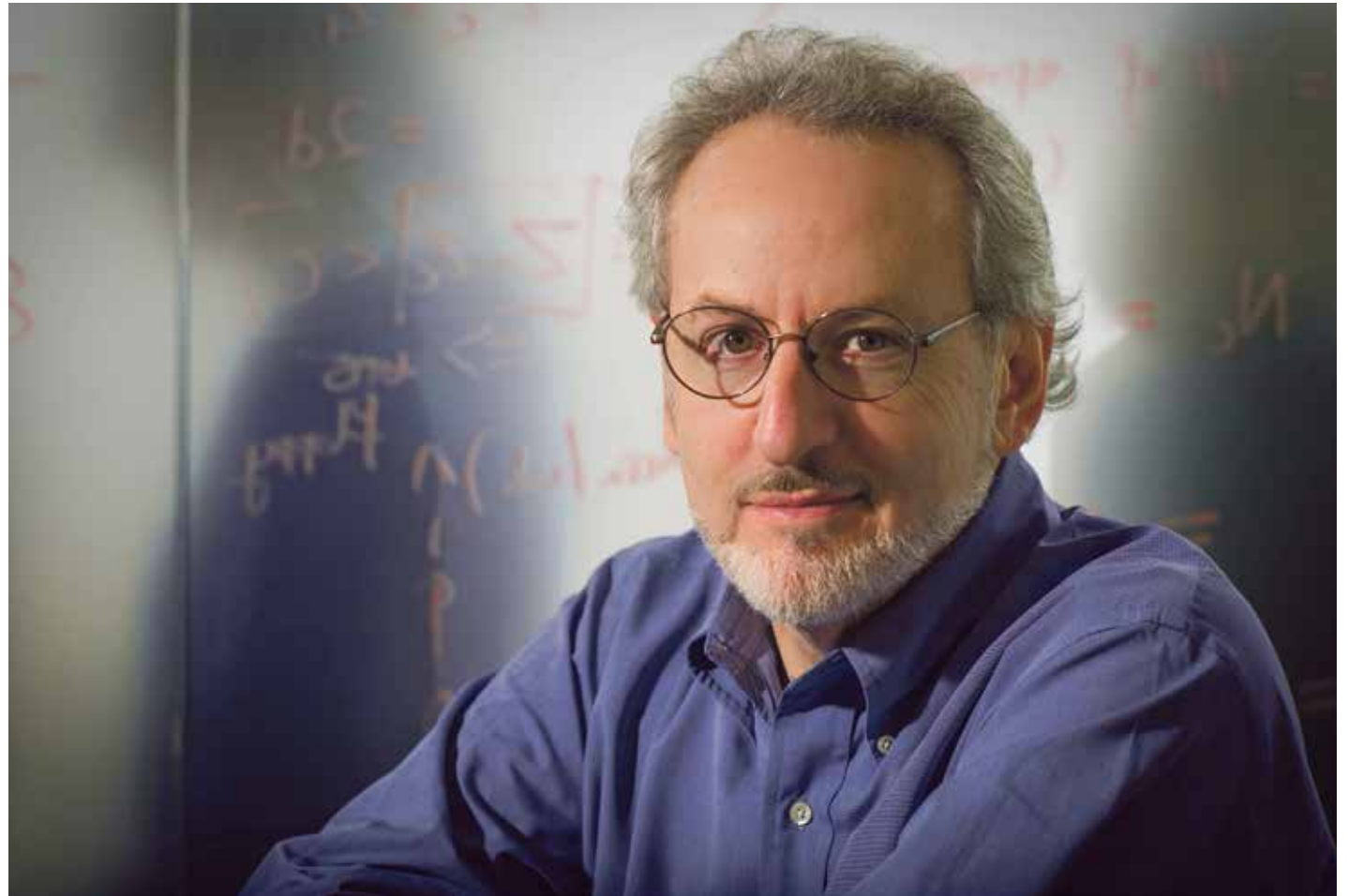
Menschliche Organe und Gewebe „im Krankheitszustand“ auf einem Chip, an dem neue Medikamente getestet werden können, erscheinen wie eine Science-Fiction-Vision. Oder sind solche Ansätze schon heute eine realistische Alternative zu Tierversuchen? Der amerikanische Zellbiologe Donald E. Ingber (Harvard-Universität) beantwortet diese Frage mit einem ganz klaren „Ja“: Ingber, der Anfang Dezember 2018 die Friedrich-Merz-Stiftungsgastprofessur innehatte, hielt sich aus diesem Anlass für eine Woche an der Goethe-Universität auf. Zusammen mit Maike Windbergs, die dieses Forschungsgebiet als Professorin an der Goethe-Universität etabliert, gab er bei einem Bürgerforum im Goethe-Haus zunächst einen Überblick, wie weit die Forschung auf diesem Weg schon gekommen ist.

Wenn sich Wissenschaftler, die neue Medikamente und Behandlungsansätze für schwere Krankheiten entwickeln, bei ihrer Forschung auf Tierversuche stützen, ist ihr Vorgehen bei Weitem nicht nur durch den ethisch bedenklichen „Verbrauch“ an Versuchstieren problematisch. Es ist auch eine teure Angelegenheit: „Bis ein neues Medikament entwickelt und zugelassen ist, müssen Sie bis zu drei Milliarden US-Dollar in das jeweilige Projekt stecken“, gibt Ingber zu bedenken. Zudem vergingen Jahre, in denen ein Wirkstoff an Versuchstieren getestet wurde, bevor er Menschen verabreicht werden dürfe, fügt er hinzu.

Teuer, langwierig, unzuverlässig

Zu allem Überfluss sei die Aussagekraft von Tierversuchen grundsätzlich begrenzt: Wenn einem Tier – gleich, ob es sich um einen Affen, einen Hund oder ein Nagetier wie etwa eine Maus oder eine Ratte handele – eine bestimmte Dosis eines Wirkstoffes gegeben werde und sich dann ein bestimmter Wirkstoffspiegel im Blut des Tieres einstelle, dann sei es schwierig, aus diesem Wert auf den entsprechenden Wirkstoffspiegel oder die therapeutische Wirkung beim Menschen zu schließen. „Medikamente mithilfe von Tierversuchen zu testen ist teuer, langwierig und unzuverlässig“, fasst Ingber zusammen und folgert: „Wir brauchen also neue Modelle, die menschliche Zellen enthalten und die Funktionen menschlicher Organe nachahmen, damit wir an diesen neue Medikamente testen können.“

Die Modelle, die Ingber und seine Arbeitsgruppe entwickelt haben, sind Chips, ungefähr so groß wie ein handelsüblicher USB-Stick, die jeweils einem Organ des menschlichen Körpers entsprechen. Was er mit „Funktionen menschlicher Organe nachahmen“ meint, wird deutlich, als er als Beispiel den Lungen-Chip vorstellt: Die Zellen einer Lunge im menschlichen Körper bewegen sich beim Ein- und Ausatmen, Luft streicht über die äußere Oberfläche der Lungenbläschen, Blut fließt durch Kapillargefäße an der inneren Oberfläche vorbei und nimmt dabei den Sauerstoff aus dem Blut auf. Das wird auf einem Lungen-Chip durch ein ebenso simples wie raffiniertes Prinzip aus flexiblen Kanälen imitiert: In der Mitte des Chips verläuft ein zweigeteilter Kanal, dessen obere Hälfte durch eine Membran aus einem speziellen flexiblen Polymer von der unteren getrennt ist. Die Membran ist von oben mit Lungenzellen be-



Donald E. Ingber, Friedrich-Merz-Stiftungsgastprofessor 2018. Foto: Sam Ogden

deckt, an ihrer Unterseite von Kapillarzellen. Rechts und links dieses mittleren Kanals verlaufen zwei Vakuumkanäle, durch die Druckluft geleitet werden kann. Durch Absaugen von Luft ziehen sich diese Kanäle zusammen, durch Hineinblasen von Luft dehnen sie sich wieder aus. „Der zweigeteilte Kanal dazwischen wird also abwechselnd gedehnt und entspannt“, erläutert Ingber, „die Lungenzellen in unserem Modell erleben genau das Gleiche wie echtes Lungengewebe in unserem Körper.“

Luft und Blut strömen in der Mitte

Ingber beschreibt, wie in der Mitte des Lungen-Chips in dem zweigeteilten Kanal oben Luft über die Lungenzellen und unten eine blutähnliche Flüssigkeit entlang der Kapillarzellen strömen. Der Luft ließen sich inhalative Aerosole beimischen, dem „Blut“ der Wirkstoff eines intravenös gegebenen Medikaments, fährt er fort, „bevor wir beispielsweise untersuchen, ob sich in dem so behandelten Lungenmodell die Zahl der Krankheitskeime verringert hat oder ob sich krankhafte Veränderungen in den Lungenzellen heilen lassen, die wir zuvor an dem Lungenmodell herbeigeführt haben“. Und auch schädliche Einflüsse ließen sich an dem zweigeteilten Kanal des Lungen-Chips studieren, so etwa, wenn Zigarettenrauch über die Lungenzellen des oberen Kanals geblasen werde.

Ingber entwickelt Organ-Chips mit unterschiedlichen Zellen: Neben der Lunge wird beispielsweise auch der menschliche Darm nachgebildet. Dessen Peristaltik wird im Prinzip auf ähnliche Weise modelliert wie die Atembewegungen auf den Lungen-Chips. Auf einem Dünndarm-Chip, dessen Zellen genau wie im menschlichen Körper kleine Ausstülpungen (sogenannte Villi) ausbilden, können auch noch die Bakterien der Darm-

flora zugefügt werden, die an der Aufnahme von Arznei- und anderen Stoffen beteiligt sind. So stellt jedes einzelne Organ die Wissenschaftler vor spezielle Herausforderungen: Sie müssen die Immunantwort des Knochenmarks ebenso modellieren wie den Stoffwechsel in der Leber, die Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse und die Ausscheidungsprozesse in der Niere.

Die Organ-Chips könnten damit realistische Modelle liefern, an denen neue Medikamente getestet werden, folgert Ingber. Überdies eröffneten sie die Möglichkeit, deren Wirkung auf bestimmte Bevölkerungsgruppen zu untersuchen, seien es nun Frauen, Asthmakranke, alte Menschen oder Hispanoamerikaner – einfach, indem ausschließlich deren Zellen auf die Chips aufgebracht würden. Und dieses Vorgehen lasse sich auf die Spitze treiben: So könnten personalisierte Modelle aus den Zellen von Patientinnen und Patienten entstehen, in denen eine für sie maßgeschneiderte Behandlung getestet werden kann.

Zustimmung aus Industrie und Politik

Nachdem Ingber in seinem Vortrag den aktuellen Stand der Wissenschaft dargestellt hat, nehmen die anderen Mitglieder des Podiums dazu Stellung: Stefan Albrecht, der die Forschungsabteilung der Frankfurter Pharmaunternehmens Merz leitet, kommentiert Ingbers Ergebnisse aus der Industrieperspektive: „Diese Technik der Organ-Chips ist sehr wichtig und gibt uns wertvolle Anregungen.“ Als etwa vor einigen Jahren der auf Zellkulturen basierende In-vitro-Test für die Wirkstärke und Stabilität von Botulinumtoxin zugelassen wurde – und zwar sowohl von der US-amerikanischen FDA als auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte –, konnte Merz noch nicht auf Ingbers

Ergebnisse zurückgreifen. Für die Zukunft zeigt sich Albrecht aber dafür offen, auch Organ-Chips einzusetzen, um bei Medikamenten-Tests so weit wie möglich auf Tierversuche zu verzichten.

Auch die Tierschutzbeauftragte des Landes Hessen, Madeleine Martin, lobt Ingbers Ansatz: „Es ist unerlässlich, dass für diese Forschung genug Geld zur Verfügung gestellt wird.“ Ausdrücklich erwähnt sie den hessischen Ministerpräsidenten Bouffier. Auch ihm liege das Thema am Herzen, und er bedaure, dass er wegen der damaligen schwarz-grünen Koalitionsverhandlungen nicht an der Veranstaltung im Goethe-Haus teilnehmen könne.

Im Anschluss an die Perspektiven von Industrie und Politik nimmt noch Maike Windbergs Stellung, die an der Goethe-Universität die Professur für Pharmazie mit dem Forschungsschwerpunkt „Komplexe Zell- und Gewebemodelle als Alternative zum Tierversuch“ innehat: Sie betont, dass Ingbers Forschung wesentlich dazu beitrage, die „3R-Strategie“ voranzubringen, also „reduction, refinement, replacement“ (Verringerung, Verfeinerung, Ersatz) von Tierversuchen. Vom kommenden Sommersemester an seien Praktikumsversuche an Alternativmodellen ein wichtiger Teil in der Ausbildung der Frankfurter Pharmaziestudierenden.

Stefanie Hense