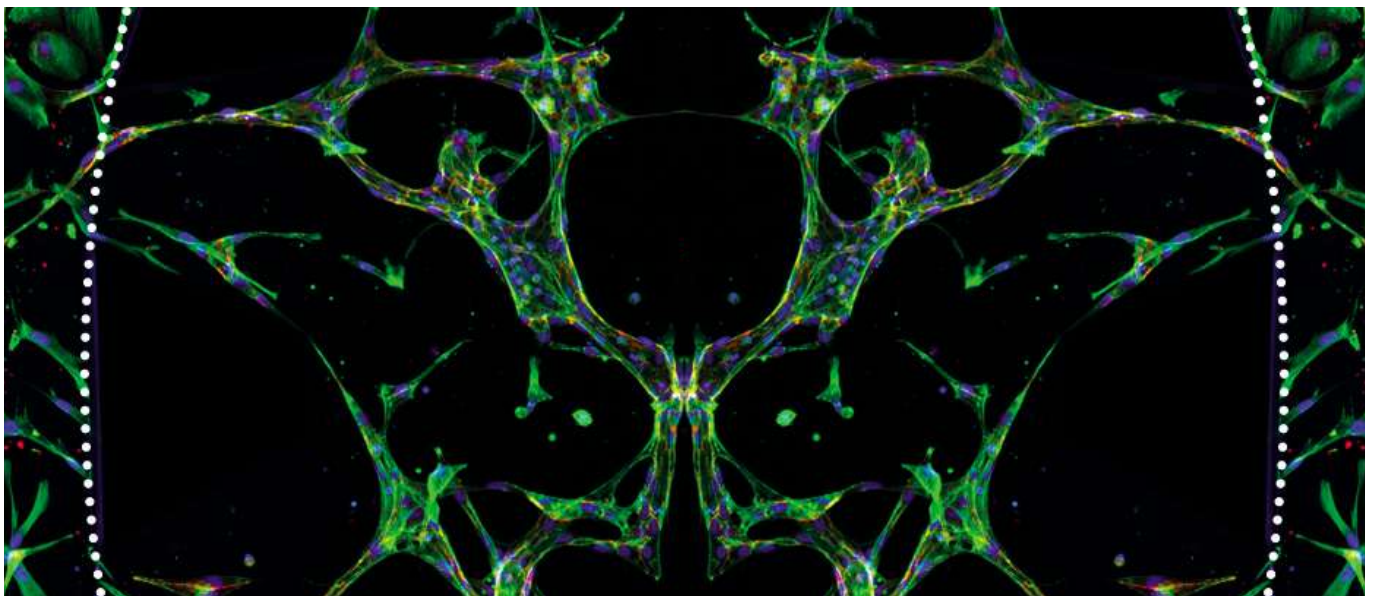
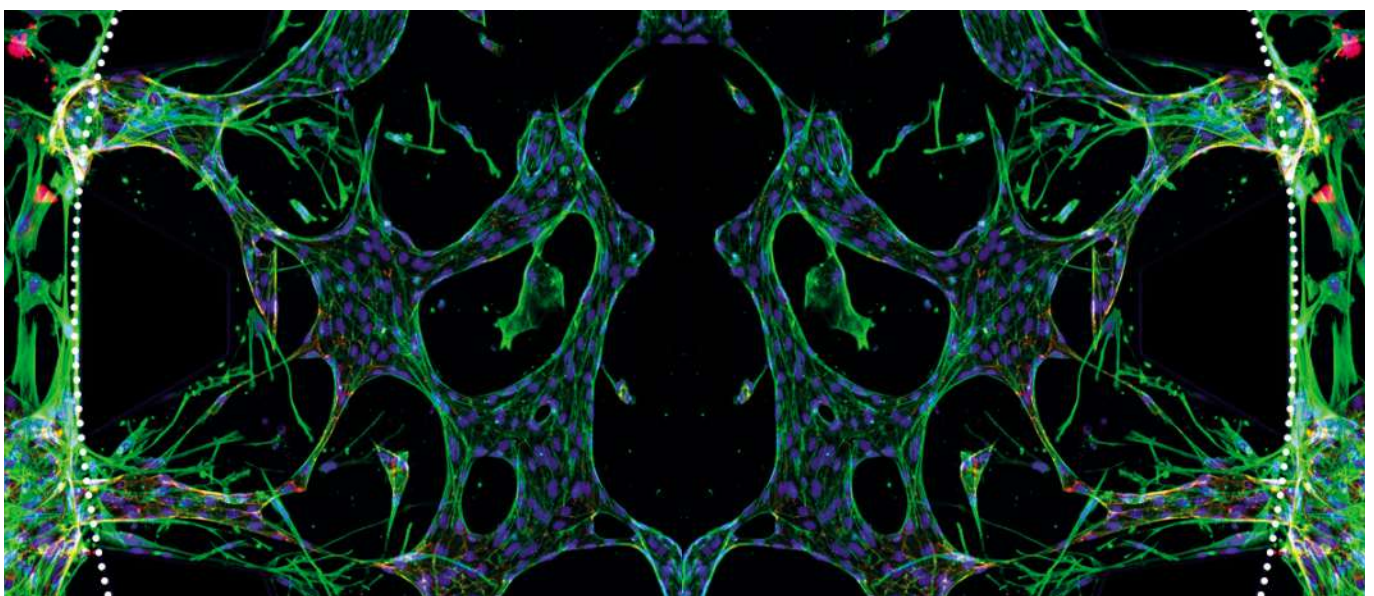


Tag 3



Tag 5



In der naturnahen Mikroumgebung («Lung on Chip») bilden sich endotheliale Mikrokapillaren aus, wie man sie in der Lunge findet.

Tag 7

Der atmende Chip

Ein neues Medikament durchläuft verschiedene Entwicklungsphasen, bis es die Behörden für den Verkauf zulassen und Menschen es einnehmen dürfen. Ein frühes Stadium der Entwicklung ist die präklinische Phase: Forschende testen Wirkstoffe an Zellkulturen oder Tieren. Beide Testmethoden bleiben lediglich Annäherungen an die Funktionen des menschlichen Körpers. Ideal wäre eine Testmethode, welche die Physiologie des Menschen exakt nachbildet. Eine Forschungsgruppe des Inselspitals und des ARTORG Center verfolgt dieses Ziel seit drei Jahren.

Herkömmliche Zellkulturen bestehen aus einem einschichtigen «Rasen» einer einzigen Zellsorte. Solche Zellkulturen sind ein statisches System. Im Gegensatz dazu ist ein menschliches Organ ein dynamisches System: Da wird durchblutet, bewegt, kommuniziert, gestorben und regeneriert. Um so ein System zu imitieren, benötigt man verschiedene Zellsorten, die wie ein «echtes» Organ zusammenarbeiten. Da die Bedingungen in gebräuchlichen Zellkulturen nicht denjenigen in einem Lebewesen entsprechen, braucht es oft noch Tierexperimente. Im Tiermodell können die Forschenden untersuchen, wie sich ein Wirkstoff in einem lebenden Organismus verhält. Tierversuche stellen ebenfalls nur eine Annäherung an die menschliche Physiologie dar. Die Lösung wäre ein winziges Organsystem, auf dem man nicht nur Substanzen testen, sondern auch Krankheiten simulieren und verstehen könnte.

zwischen Prof. Geiser und dem Physiker Prof. Olivier Guenat entstanden. Er ist Leiter der Abteilung Lung Regeneration Technologies am ARTORG Center der Universität Bern. Mit den beiden Wissenschaftlern traf enormes Wissen aus der Lungenmedizin auf grosse Erfahrung in Mikrofluidtechnik. Die Idee einer künstlichen Lunge auf einem Chip verdichtete sich bald zu mehreren Forschungsprojekten. Seit dem Start im Jahr 2010 macht das Projekt ordentliche Fortschritte. In wöchentlichen Projektbesprechungen diskutieren die Forschenden die Resultate und besprechen das Vorgehen. Die Diskussionen helfen den Physikern, die medizinischen Probleme zu verstehen, sowie den Medizinerinnen, die technischen Herausforderungen zu erkennen. Nach etwa drei Jahren Forschungs- und Entwicklungsarbeit halten die Wissenschaftler nun ein erfolgsversprechendes Modell in den Händen.

Von der Idee zur Realität

Prof. Thomas Geiser, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Pneumologie im Inselspital, stellte sich vor einigen Jahren die Frage: «Kann man eine funktionierende Minilunge aus Zellkulturen bauen?» Der Ursprung der Idee, eine Minilunge zu bauen, lag im Mangel an Spenderorganen in der Schweiz. Für kranke Nieren und Herzen gibt es künstliche Alternativen zu einem Spenderorgan, nicht so für die Lungen. Sie lassen sich nicht durch eine Maschine ersetzen. Prof. Geiser und seinen Kollegen war klar, dass das Projekt «Minilunge» nur in Kooperation mit anderen Wissenschaftlern Wirklichkeit werden kann. So ist die Partnerschaft

Lung on Chip

Die menschlichen Lungen übernehmen die Aufgabe, Sauerstoff (O_2) aus der Atemluft ins Blut und Kohlendioxid (CO_2) aus dem Blut in die Ausatemluft zu bringen. Um das zu leisten, braucht es Millionen von Lungenbläschen (Alveolen) sowie winzige Blutgefässe (Kapillaren). Zwischen den luftgefüllten Alveolen und den blutgefüllten Kapillaren bewegen sich die beiden Atemgase O_2 und CO_2 durch mehrere Zellschichten (Luft-Blut-Schranke). Die Strecke, welche die Atemgase überwinden müssen, beträgt etwa 2 Mikrometer. Das entspricht gerade mal zwei Millionstel eines Meters. Die Forschenden des Inselspitals und des ARTORG Center machten sich daran, genau diese Konstruktion nachzubauen: die atmende Lunge auf dem Chip («Lung on Chip»). Es handelt sich um ein Mikrofluidiksystem, das aus haarfeinen Kanälen besteht. In den Kanälen werden Lungenzellen auf beiden Seiten einer Membran angesiedelt, die der Luft-Blut-Schranke einer menschlichen Lunge gleichkommen. Auf der einen Seite des Zellverbandes ist Luft, auf der anderen Seite eine Flüssigkeit, welche das Blut imitiert. Um auch die Atmung in der Chip-Lunge zu simulieren, wird mithilfe eines Vakuums die Membran bewegt. Die Zellen der Chip-Lunge bewegen sich im selben Rhythmus wie

«Mit der Chip-Lunge können viele Tierversuche eingespart werden. In Zukunft werden verschiedene Organe auf einem einzigen Chip zur Verfügung stehen, um die systemischen Wirkungen von Medikamenten zu beobachten.»

Prof. Olivier Guenat, Leiter Lung Regeneration Technologies, ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, Universität Bern

die Alveolen bei einem atmenden Menschen. Dieses System kommt der menschlichen Atmung sehr nahe. Normale Lungenfunktionen, Lungenkrankheiten, aber auch die Wirkung von Medikamenten lassen sich mit der Chip-Lunge viel besser erforschen, als das mit herkömmlichen Zellkulturen der Fall ist. Die Zellen im Mikrofluidiksystem stammen zurzeit noch aus standardisierten Zellkulturen. Die Forschenden verfolgen nun das Ziel, diese Zellen durch Patientenzellen zu ersetzen. Die Entwicklung der Chip-Lunge geht klar in Richtung personalisierte Medizin.

Gesunde und kranke Lungen verstehen

Krankheiten wie die Vernarbung der Lungen (chronische Lungenfibrose) könnten mit der Chip-Lunge wesentlich besser verstanden werden. Man vermutet zurzeit, dass die Vernarbung infolge einer abnormalen Wundheilung entsteht. Das führt mit den Jahren zu einem Verlust der Lungenfunktion, der nicht mehr zu korrigieren ist. In den Mikrokanälen der Chip-Lunge siedeln die Forschenden Lungenzellen an, die sie danach «vernarben» lassen. Durch die Mikrokanäle strömen dann Substanzen an den Zellen vorbei, die eventuell eine Vernarbung verhindern könnten. Den Prozess der Heilung können die Forschenden direkt beobachten. Für Patientinnen und Patienten mit einer Lungenfibrose könnten diese Untersuchungen eines Tages die Heilung bedeuten. Ein anderes Forschungsgebiet für den Einsatz der Chip-Lunge ist der Einfluss von Luftschadstoffen auf das Lungengewebe. Bei jedem Atemzug atmen wir winzige Schmutzteilchen ein. Manche davon, wie die im Zigarettenrauch, schädigen die Lungen dauerhaft. Solche Schmutzteilchen könnte man in die Chip-Lunge geben und beobachten, was mit den Lungenzellen passiert. Nehmen die Lungenzellen die Partikel auf? Wie werden sie danach verarbeitet und wie verändern sie die Zellen? Solche sowie viele weitere Fragen liessen sich mit Tests in der Chip-Lunge beantworten. Die Pharmaforschung verwendet nach wie vor einschichtige Zellkulturen. Damit wird die Wirkung von potenziellen Medikamenten getestet. Diese Systeme sind aber weit entfernt von der menschlichen Physiologie. Darum braucht die Forschung ein Prüfsystem, das menschliche Organe perfekt imitiert. Mit der Chip-Lunge können

Wissenschaftler eine Vielzahl von Substanzen erproben. Die Zellen reagieren auf die zu prüfenden Stoffe wie eine Minilunge. In der Chip-Lunge lassen sich zum Beispiel auch Tumorzellen ansiedeln. Damit könnte man Krebsmedikamente in nützlicher Frist auf ihre Wirksamkeit prüfen. Bei dieser Anwendung gilt es zu verhindern, dass aufgrund der Resultate aus den Tests mit der Chip-Lunge falsche Therapieentscheidungen getroffen werden. Deshalb muss das Mikrofluidik-System seine Alltagstauglichkeit zuerst beweisen. Bevor man es breit einsetzen kann, müssen die Forschenden noch viel Arbeit investieren.

«Die ‹Lung on Chip›-Technologie hat eine grosse Zukunft vor sich: nicht nur zum Verständnis von verschiedenen Lungenkrankheiten, sondern auch für die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten!»

Prof. Thomas Geiser, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Pneumologie

Hin zur personalisierten Medizin

Ein Problem im ärztlichen Alltag ist der unterschiedliche Erfolg medikamentöser Therapien bei Patienten, die an derselben Krankheit leiden. Behandelt ein Arzt zwei Patienten mit demselben Medikament, so kann es sein, dass der eine Patient gesund wird und der andere krank bleibt. Das hat mit der genetischen Vielfalt der Menschen zu tun. Heute ist es üblich, dass ein Arzt die Medikamente für die Patienten aufgrund von Erfahrungen auswählt. Ob eine Behandlung wirkt, weiss allerdings niemand im Voraus – man behandelt und schaut, ob die Krankheit verschwindet. Durch das Warten und Beobachten verstreicht oft wertvolle Zeit. Ideal wäre eine Behandlung, die auf jeden Patienten massgeschneidert wird – die personalisierte Medizin. Personalisierte Medizin bedeutet, dass man zum Beispiel Medikamente bereits vor der Therapie an kranken Zellen des Patienten individuell prüft. Im Fall einer Lungenkrankheit würde man einige Lungenzellen des Patienten in der Chip-Lunge wachsen lassen. So entsteht ein Modell der kranken Lunge des Patienten. Der Arzt würde zuerst an diesem Modell testen, welches Medikament am besten wirkt, und könnte

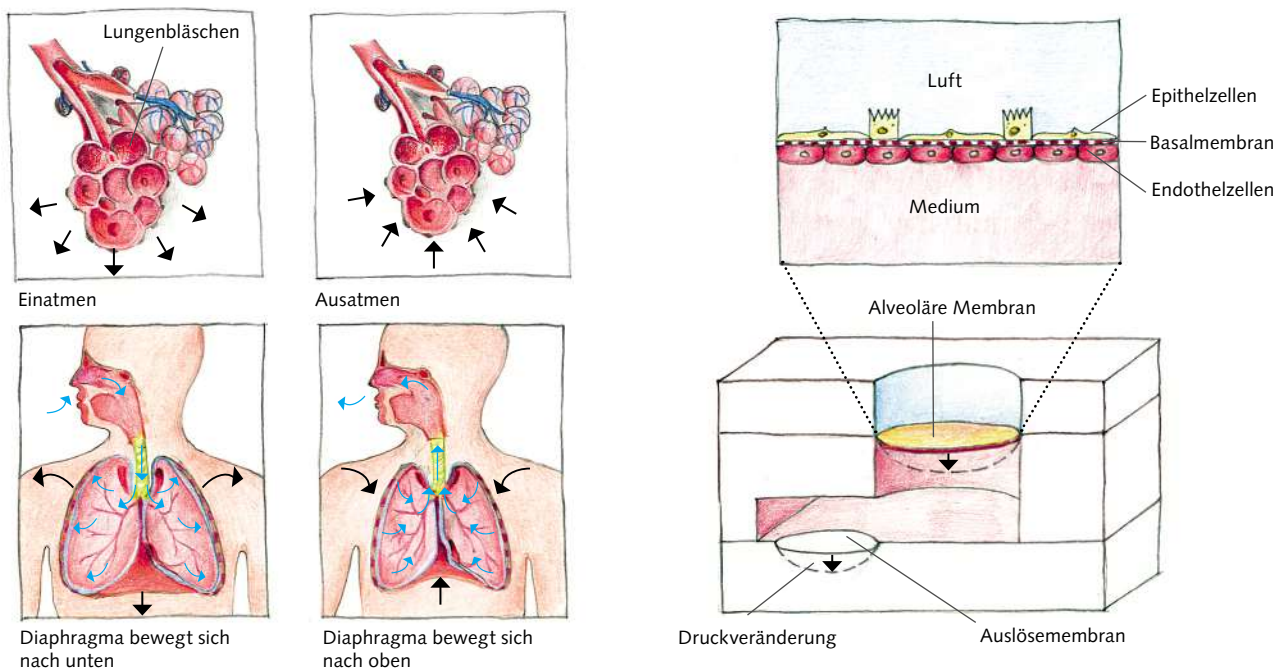
somit dem Patienten die ideale Therapie verordnen. Bei Patienten mit einer chronischen Krankheit wie der Lungenfibrose steht genügend Zeit zur Verfügung, um mögliche Therapien sorgfältig zu testen. Dasselbe gilt auch für Lungenkrebs: Es ist besser, Zeit für die Tests zu investieren, um dann die Behandlung mit den effektivsten Medikamenten zu starten. Ob eine Chemotherapie wirksam ist oder nicht, sieht man heute erst nach mehreren Wochen bis Monaten. So eine Verzögerung kann für den Patienten ein böses Ende nehmen. Dank der Chip-Lunge könnte der Arzt bereits nach wenigen Tagen bis maximal zwei Wochen wissen, ob ein Medikament wirkt. Dieser Ansatz wird in enger Zusammenarbeit zwischen Prof. Guenat und einer Forschungsgruppe unter der Leitung von Prof. Ralph Alexander Schmid, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Thoraxchirurgie, verfolgt.

The Future is bright

Forschende der Universitätsklinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie im Inselspital sowie des ARTORG Center arbeiten bereits mit verschiedenen

Stammzellen. Diese könnten in Zukunft bei Patienten mit einer zerstörten Lunge (zum Beispiel einer Raucherlunge) als Therapie eingesetzt werden. Erste Resultate der Experimente zeigen, dass Stammzellen bei der Heilung solcher Krankheiten helfen können. Mikrofluidik-Systeme könnten bei der Erforschung von Stammzelltherapien grundsätzlich eine bedeutende Rolle spielen.

Eine Weiterentwicklung der Chip-Lunge stellt der Multi-Organ-Chip dar. Das ist ein Chip, auf dem einige Miniorgane als System arbeiten; gerade so wie die Organe im menschlichen Körper. Auf einem Chip würden zum Beispiel Lungen, Herz und Nieren zusammenarbeiten. Das wäre ein enormer Fortschritt für das Verstehen von gesunden sowie kranken Organsystemen. Bis das allerdings Wirklichkeit wird, dürften noch einige Jahrzehnte verstreichen. Schon fast wie Science-Fiction hört sich der nächste Schritt an: Wenn man in der Lage wäre, mehrere Organe zusammen auf einem Chip funktionieren zu lassen – wie weit sind wir dann entfernt vom «Man on Chip»? Die technischen Voraussetzungen und die Materialien für solche Modelle stehen bereit.



Der Natur nachempfunden: Ähnlichkeit der Atemmechanik in der Lunge (Kontraktion des Diaphragmas) und der Auslösemechanik in der «Lung on Chip».