

Vorm grossen Wissenssprung

Innovation Sie sollen Tierversuche reduzieren und schneller zur wirksamsten Therapie führen. Im Labor gezüchtete Organoide und Tumoroide sind eine grosse Hoffnung für die Medizin der Zukunft. Auch wenn sie noch nicht perfekt sind.

Adrian Ritter

Hat das Tiermodell in Forschung und Medizin ausgedient? Derzeit zeichnen sich für die Zukunft gleich zwei alternative oder zumindest ergänzende «Menschenmodelle» ab. Da wäre einmal der sogenannte digitale Zwilling [1]. Als virtuelle Kopie eines Menschen aus Fleisch und Blut wird er mit allen verfügbaren Daten über sein Alter Ego gefüttert und mit Künstlicher Intelligenz ausgestattet. Damit soll sich etwa voraussagen lassen, welche Krankheiten jemand in Zukunft entwickeln könnte und auf welche Therapien eine Person anspricht.

Ein weiteres Menschenmodell entsteht derzeit in Labors rund um die Welt: Organoide. Diese 3D-Zellkulturen sind aus Stammzellen entwickelte, vereinfachte «Kopien» realer Organe. Forschende lassen inzwischen unter anderem Darm, Leber, Lunge, Prostata und sogar Gehirne als Organoide im Miniaturformat von höchstens einigen Millimetern Durchmesser wachsen. Im Gegensatz zu bisherigen Zellkulturen sind sie dreidimensional, komplexer und damit realitätsnähere Abbildungen von Teilen des menschlichen Körpers. Sie sollen die begrenzte Aussagekraft bisheriger Zellkulturen und Tiermodelle überwinden und versprechen unter anderem neue Einsichten, wie sich Organe entwickeln und Krankheiten entstehen. So wird eine Vielzahl von Erkrankungen heute an Organoiden erforscht – von Infektionskrankheiten bis Autismus, Alzheimer und Parkinson. Ausgehend von Tumorzellen von Patientinnen und Patienten entwickeln sich im Labor gezüchtete Tumoroide zudem zu wichtigen Krankheitsmodellen der Krebsforschung.

Organoide und Tumoroide sind auch für die Medikamentenentwicklung und klinische Medizin von grossem Interesse. Wirkstoffe testen, die individuell passende Therapie bestimmen und Nebenwirkungen von Behandlungen

frühzeitig erkennen, sind nur einige der Ziele, die damit verfolgt werden. Mittels gentechnischer Veränderungen können in Organoiden auch gezielt Krankheiten ausgelöst werden für die Forschung.

Fortschritte bei zystischer Fibrose

Was aber hat die Organoidforschung bis heute bereits an neuen Erkenntnissen geliefert? «Eine der erstaunlichsten Einsichten war, dass Stammzellen sich überhaupt unabhängig von einem Embryo oder Organismus selbstständig organisieren und zu einem Organoid entwickeln können. Das hätte vor 20 Jahren wohl noch niemand für möglich gehalten», sagt der Biomedizin-Ingenieur Matthias Lütolf. Er gehört zu den Pionieren der Organoidforschung in der Schweiz – als Professor an der ETH Lausanne und heute auch als Direktor des Roche Institute of Human Biology.

Ganz konkret habe die Organoidforschung etwa zeigen können, welche Rolle verschiedene Zelltypen bei der Entwicklung und Ausgestaltung des Darmepithels hätten. Bei der Infektionskrankheit ZIKA wiederum konnte anhand von Organoiden geklärt werden, welche Zellen vom Virus beschädigt werden und welche Mechanismen dabei mitspielen. Ein Highlight der bisherigen Organoidforschung sind die Fortschritte bei der personalisierten Behandlung der zystischen Fibrose.

Der niederländische Molekulargenetiker Hans Clevers, einer der Mitbegründer der Organoid-Technologie, konnte zeigen, dass Darmorganoide von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose auf Medikamente sehr ähnlich reagieren wie das echte Organ im Körper [2]. Eine Erkenntnis, die bereits im klinischen Alltag angewandt wird, um die passende Therapie zu finden.



© Djordje Petrovic / Pexels

Biomedizin-Ingenieur Matthias Lütolf: «Der grosse Wissenssprung dank Organoiden steht erst noch bevor.»

Schweiz vorne dabei

Insgesamt laufen weltweit derzeit gemäss dem Portal ClinicalTrials rund 130 klinische Studien zu Organoiden [3]. «Die Schweiz ist dabei einer der interessantesten Forschungsplätze weltweit», sagt Matthias Lütolf. Fast jede Universität hierzulande habe inzwischen entsprechende Forschungsgruppen und Labors. Basel beispielsweise sei mit Aktivitäten an verschiedenen Hochschulen und Instituten sowie in der Pharmaindustrie heute ein Hotspot mit weltweiter Ausstrahlung.

Am Universitätsspital Zürich gibt es eine Biobank mit 150 Tumoroiden von 14 verschiedenen Krebsarten.

Zum wichtigsten Anwendungsgebiet hat sich mit den Tumoroiden die Krebsforschung entwickelt. Diesem Gebiet hat sich unter anderem Chantal Pauli verschrieben. Die Pathologieprofessorin am Universitätsspital Zürich verfügt über eine Biobank mit 150 Tumoroiden von 14 verschiedenen Krebsarten. Damit will sie in Zukunft insbesondere Patientinnen und Patienten helfen, bei denen die molekulare Analyse keine Hinweise auf eine wirksame Therapie ergeben hat.

Dazu züchten Chantal Pauli und ihr Team pro Patientin und Patient rund 300 Tumoroide, um sie anschliessend 50 bis 70 Wirkstoffen in unterschiedlicher Dosierung und Kombination auszusetzen. Ist die wirksamste Variante bestimmt, soll sie in Zukunft den Krebskranken ohne unnötige Therapieversuche verabreicht werden – ganz im Sinne der personalisierten Medizin. Noch ist es allerdings nicht so weit. «Wir müssen in klinischen Studien die Wirksamkeit der Methode erst noch weiter nachweisen», so Pauli. Auch die Mechanismen von Resistenzen wollen die Forschenden an den Tumoroiden untersuchen und anschliessend testen, wie sie sich überwinden lassen.

Hybride Intelligenz?

Grosse Hoffnungen in die Organoid-Technologie setzen auch die National Academies of Sciences, Engineering and Medicine in den USA. In einem Bericht beschreiben sie die Chancen, die sich ergeben, mittels Hirnorganoiden beispielsweise bisher schwer behandelbare neurologische und psychiatrische Krankheiten besser verstehen und therapieren zu können [4].

Geradezu nach Science Fiction tönt es im Science Breakthrough Radar der Geneva Science and Diplomacy Anticipator (GESDA) Foundation [5]. Die Stiftung hat sich zum Ziel gesetzt, mögliche zukünftige Entwicklungen in der Wissenschaft zu beschreiben. Im aktuellen Bericht gehen die Autorinnen und Autoren zum Beispiel davon aus, dass es gelingen wird, Hirnorganoiden beschleunigt altern zu lassen, um die Entstehung von sich langsam entwickelnden Krankheiten wie Alzheimer besser zu erforschen. Bis in etwa 25 Jahren könnte es möglich sein, menschliche Organoiden miteinander zu verbinden – und diese zudem mit tierischen Organoiden sowie Robotern und Künstlicher Intelligenz zu kombinieren. Die daraus entstehende «hyb-

ride Intelligenz» werde es erlauben, nachzuvollziehen, wie das Gehirn lernt, und Robotern neue kognitive Fähigkeiten verleihen.

Zudem spricht der GESDA-Bericht Organoiden eine zentrale Rolle zu in der regenerativen Medizin der Zukunft: Bis 2050 könnte die 3D-Fabrikation von komplexen Organen wie Nieren für die Transplantation möglich sein. Zum Vergleich: Forschende insbesondere in Japan arbeiten derzeit an einer künstlichen, transplantierbaren Retina, die bereits in klinischen Studien erprobt wird.

Klar ist, dass die derart vielfältig einsetzbare Organoid-Technologie auch ethische Fragen aufwirft. Damit beschäftigt sich unter anderem das EU-Projekt HYBRIDA [6]. Zudem hat die internationale Gesellschaft für Stammzellforschung das Thema Forschung mit Organoiden in ihre Guidelines aufgenommen [7].

Realistisch bleiben

Falls es möglich wird, Organoiden zu kombinieren und gar mit Künstlicher Intelligenz zu verbinden, wird sich der Mensch dann eines Tages gänzlich im Labor nachbauen lassen? Matthias Lütolf und Chantal Pauli warnen vor einem Hype rund um Organoiden. «Wir sollten realistisch bleiben. Auch in anderen boomenden Forschungsbereichen, vor 25 Jahren etwa beim Tissue Engineering, gab es grosse Versprechungen», sagt Lütolf. «Da war bisweilen zu hören, bis 2005 werde man im Labor eine funktionierende Leber herstellen können. Das haben wir bis heute nicht.»

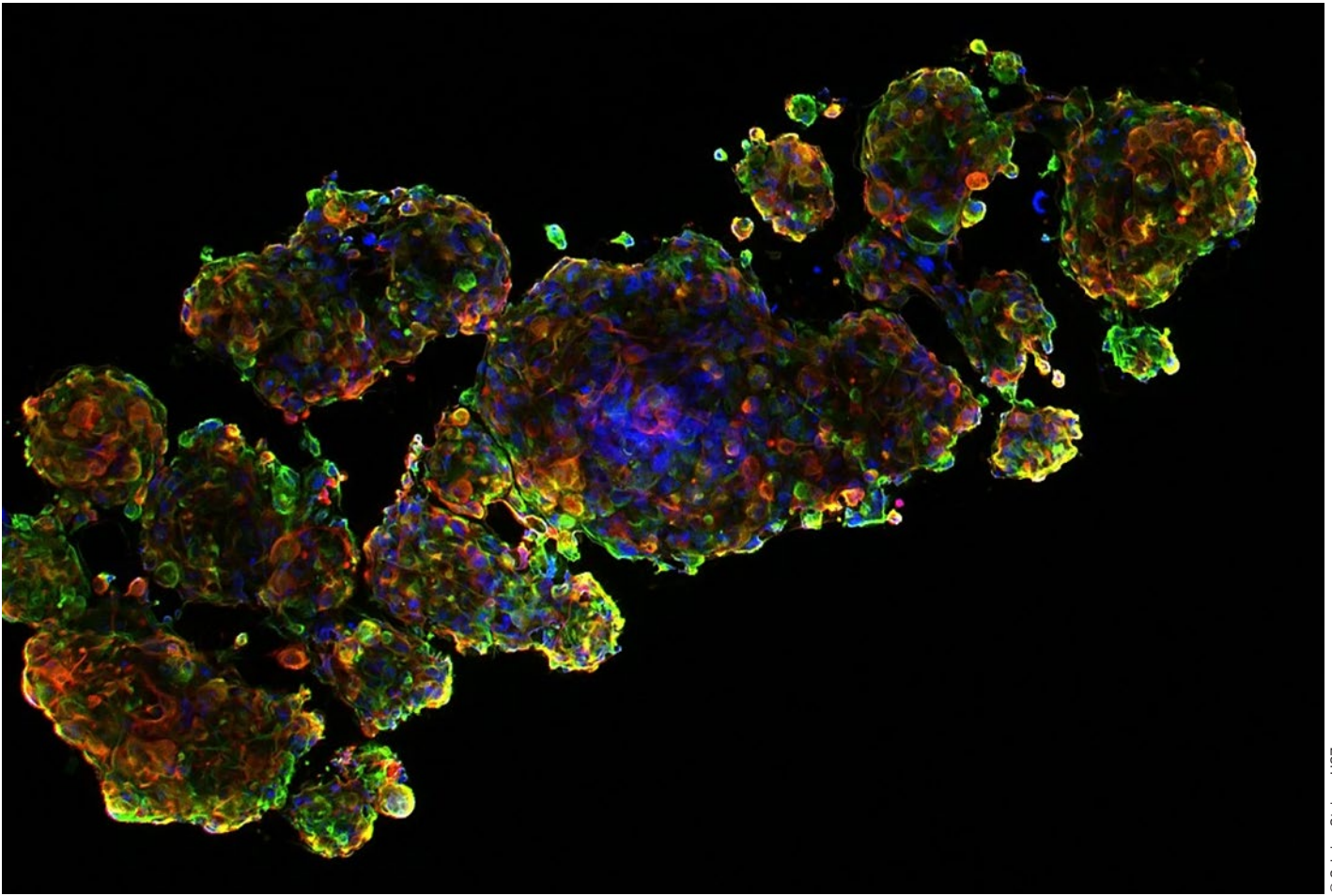
Nur schon ein einzelnes, realitätsnahes Organ zu entwickeln sei unglaublich komplex. Unterschiedliche Organoiden miteinander zu verbinden sei zwar in der Zukunft vorstellbar – und auch interessant, um etwa die Interaktion von Hirn und Darm zu simulieren. «Auf dem Weg dorthin ist aber noch viel Grundlagenarbeit nötig. Dass es je möglich sein wird, den menschlichen Organismus in seiner Gesamtheit zu modellieren, bezweifle ich stark», sagt Lütolf.

Organoiden beruhen auf einem biologischen Ansatz und setzen auf die Selbstorganisation der Stammzellen in einer Nährlösung.

Organoiden verfeinern

Für Matthias Lütolf und Chantal Pauli ist klar: Organoiden sind noch keine perfekten Kopien von Organen oder Krankheiten. Es fehlt ihnen noch weitgehend an Stoffwechsel, Blutgefässen, Immunzellen oder je nach Organoid etwa an einem Mikrobiom. Zudem sind gewisse Organoiden zeitlich nur begrenzt überlebensfähig. Hirnorganoiden etwa erreichen derzeit erst den Stand eines Fötusgehirns.

«Wir müssen die Organoid-Technologie weiter verfeinern», sagt Lütolf. Das sei zum Beispiel mit Bioengineering möglich. Zudem werde die Organoid-Technologie zunehmend mit dem Ansatz Organ-on-a-Chip verschmelzen, sind sich Matthias Lütolf und Chantal Pauli einig. Organoiden beruhen auf einem biologischen Ansatz und setzen auf die Selbstorganisation der Stammzellen in einer Nährlösung. Die Organ-on-a-Chip-Technologie stammt aus der



© Sabrina Steiner, USZ

Im Labor gezüchtete Tumoroiden als Krankheitsmodelle für die Krebsforschung. Im Bild: Tumoroiden von Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Mikrotechnologie. Auf dem Chip lassen sich Umweltfaktoren besser simulieren und das Wachstum der Zellen besser kontrollieren. «Die beiden Ansätze lassen sich gut kombinieren, indem man Organoide in Zukunft direkt auf Chips wachsen lässt», sagt Chantal Pauli.

Keinen Hype betreiben, aber durchaus hoffnungsvoll in die Zukunft blicken, so das Motto der beiden Forschenden. Sie sind zuversichtlich, dass es gelingen wird, Organoide beispielsweise um Blutgefässe und Bestandteile des Immunsystems zu erweitern. In Zukunft werden sich gemäss Chantal Pauli vermutlich fast alle Krankheiten in Organoiden modellieren lassen: «Sie sind der Weg der Zukunft, wenn es darum geht, die passende Therapie zu finden.»

Der Mensch als Hauptmodell

«Der grosse Wissenssprung dank Organoiden steht erst noch bevor», sagt Lütolf. Er geht davon aus, dass sich Organoide in den Labors weltweit durchsetzen: «Neben der Fruchtfliege, der Maus und anderen Modellorganismen wird der Mensch dank Organoiden in Zukunft in Biologie und Medizin ein wichtiges Modell sein.» Daraus ergäben sich vielversprechende Möglichkeiten: Tierversuche reduzieren, Therapien verbessern und personalisieren und die Entwicklung neuer Medikamente beschleunigen.

Das Ziel von Matthias Lütolf und seinem Institut: Die Organoide breit nutzbar machen für die Arzneimittelforschung. Um neue Krankheitsmodelle zu entwickeln, neue biologische Erkenntnisse zu gewinnen und in Zukunft

schon sehr früh abschätzen zu können, welche Wirkstoffe vielversprechend sind.

Chantal Pauli verfolgt derweil am Universitätsspital Zürich ebenfalls eine Vision: In Zusammenarbeit mit dem Start-up PreComb möchte sie das weltweit erste klinisch zugelassene, vollautomatisierte Gerät entwickeln, das Wirkstoffe an Tumoroiden testet – und damit die Therapieentscheidung unterstützt [8]. Der Prototyp des Geräts steht bereits in ihrem Labor. Noch 2023 soll damit die erste klinische Studie starten. Bisher hat sie Wirkstoffe, die den Krebskranken verabreicht werden, parallel dazu an Organoiden getestet, um die Methode zu validieren. Bald aber soll es anders laufen: Wirkstoffe zuerst am jeweiligen Organoid eines Patienten oder einer Patientin testen, um anschliessend den Betroffenen direkt die wirksamste Behandlung anbieten zu können.



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code