

# FORSCHUNG

## bekommt mehr Luft

Olivier Guenat tüftelt an einem bahnbrechenden Miniaturmodell der menschlichen Lunge. Es soll helfen, wirksamere Medikamente für **LUNGENKRANKE** zu entwickeln. Und zeitigt dabei erst noch positive Nebenwirkungen: Tiefere Kosten und weniger Tierversuche.

Text Martina Huber Fotos Marco Zanoni

**M**it geschlossenen Augen könnte man es für Schnarchgeräusche halten. Doch wir befinden uns nicht in einem Schlaflabor, und es sind auch keine Patienten, die hier schnarchen. Die Geräusche kommen aus kleinen schwarzen Boxen – Vakuumpumpen, die durch dünne Schläuche daumenlange, durchsichtige Platten «beatmen» (siehe kleines Bild rechts). Diese Minimodelle der menschlichen Lunge bilden das Herzstück im Labor des Forschungszentrums für künstliche Organe der Universität Bern.

Die «atmende Lunge auf Chip» ist das Werk von Olivier Guenat und seinem Team. Sie soll helfen, sichere und effizientere Medikamente für Lungenkranke zu entwickeln. Im Januar wurde Guenat dafür mit einem Ypsomed-Innovationspreis ausgezeichnet. «Mit der künstlichen Minilunge können wir in Zukunft besser verstehen, wie die Lunge funktioniert», sagt Guenat. Der 46-Jährige leitet die Forschungsgruppe zu Technologien der Lungenregeneration am Artorg-Forschungszentrum der Universität Bern und des Inselspitals. «Jede Minute atmen wir zehn- bis fünfzehnmal ein und aus, im Verlauf des Tages ziehen wir 10 000 bis 15 000 Liter Luft in unsere Lungen», so Guenat. «Und doch verstehen wir viele Prozesse in unserem Atemorgan noch nicht und können deshalb viele Lungenkrankheiten nicht erfolgreich behandeln.»

Heute können Forscher die Funktion von Lungenzellen und deren Reaktion auf bestimmte Wirkstoffe nur auf zwei Arten untersuchen: mit Hilfe von Zellkulturen oder im Tierversuch. Das Problem dabei: In einer Petrischale gezüchtete Zellen reagieren, selbst wenn sie von Patienten stam-

men, niemals gleich wie ein echtes Organ. Denn bei einem solchen stehen die Zellen im Verbund mit anderen Zellarten, bilden eine dreidimensionale Struktur und sind durch die Atmung in ständiger Bewegung. Bei Tierversuchen wiederum hat man zusätzlich zu den ethischen Bedenken das Problem, dass Wirkstoffe, die bei Mäusen oder Ratten gut funktionieren, bei Menschen oft nicht den gewünschten Effekt zeigen oder Nebenwirkungen haben, die im Tierversuch nicht auffielen.

Beispiel Lungenfibrose. Bei dieser Krankheit führen Mikroverletzungen des Lungengewebes dazu, dass es zunehmend vernarbt, seine Dehnbarkeit verliert und für Sauerstoff undurchlässig wird. Die genauen Ursachen sind unbekannt. Ohne Behandlung wird die Lunge innert weniger Jahre so stark geschädigt, dass die Betroffenen sterben, sofern sie kein Spenderorgan erhalten. In den letzten Jahren sind erste Medikamente auf den Markt gekommen. Doch diese können die Krankheit nicht heilen, sondern nur ihren Verlauf verlangsamen. Und mehrere potenzielle Medikamente, die bei Mäusen und Ratten vielversprechend waren, zeigten bei Menschen nicht die erhoffte Wirkung.

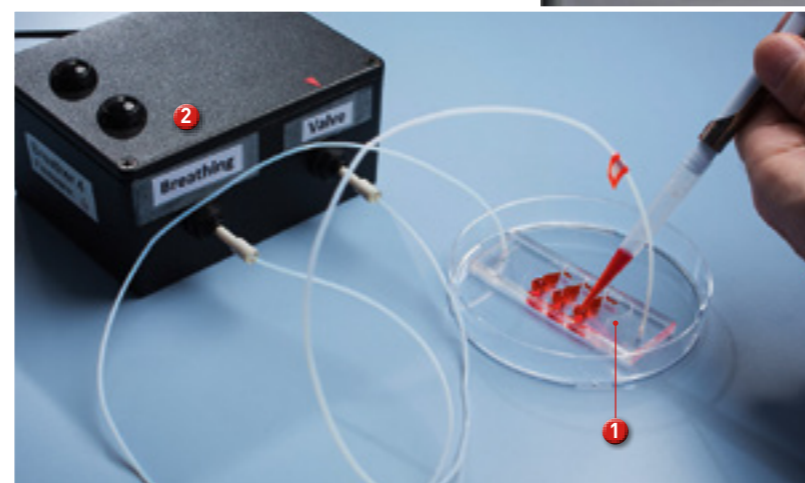
### Von der Physik zur Medizin

«Bei der Entwicklung neuer Medikamente fallen neun von zehn Stoffen, die im Tierversuch funktionierten, in den klinischen Studien am Menschen durch», sagt Olivier Guenat. Das bedeutet für Pharmafirmen in vielen Fällen zehn bis fünfzehn Jahre vergebliche Forschung. Die Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten wie Lungenfibrose wird dadurch für die Firmen weniger interessant.

«Wir brauchen unbedingt ein Modell der Lunge, das nicht wirksame Stoffe schon viel früher erkennen lässt», sagt Olivier Guenat. Das würde nicht nur die Entwicklungskosten von Medikamenten um ein Vielfaches senken, sondern auch die Zahl der Tierversuche (siehe Seite 72).

Guenat tüftelt seit nunmehr vier Jahren an der «Lunge auf Chip». Eng mit ihm zusammen arbeiten Fachärzte des Berner Inselspitals sowie ein Team von Biologen und Maschinenbau- und Elektroingenieuren. Guenat selbst hat Elektrophysik und »»

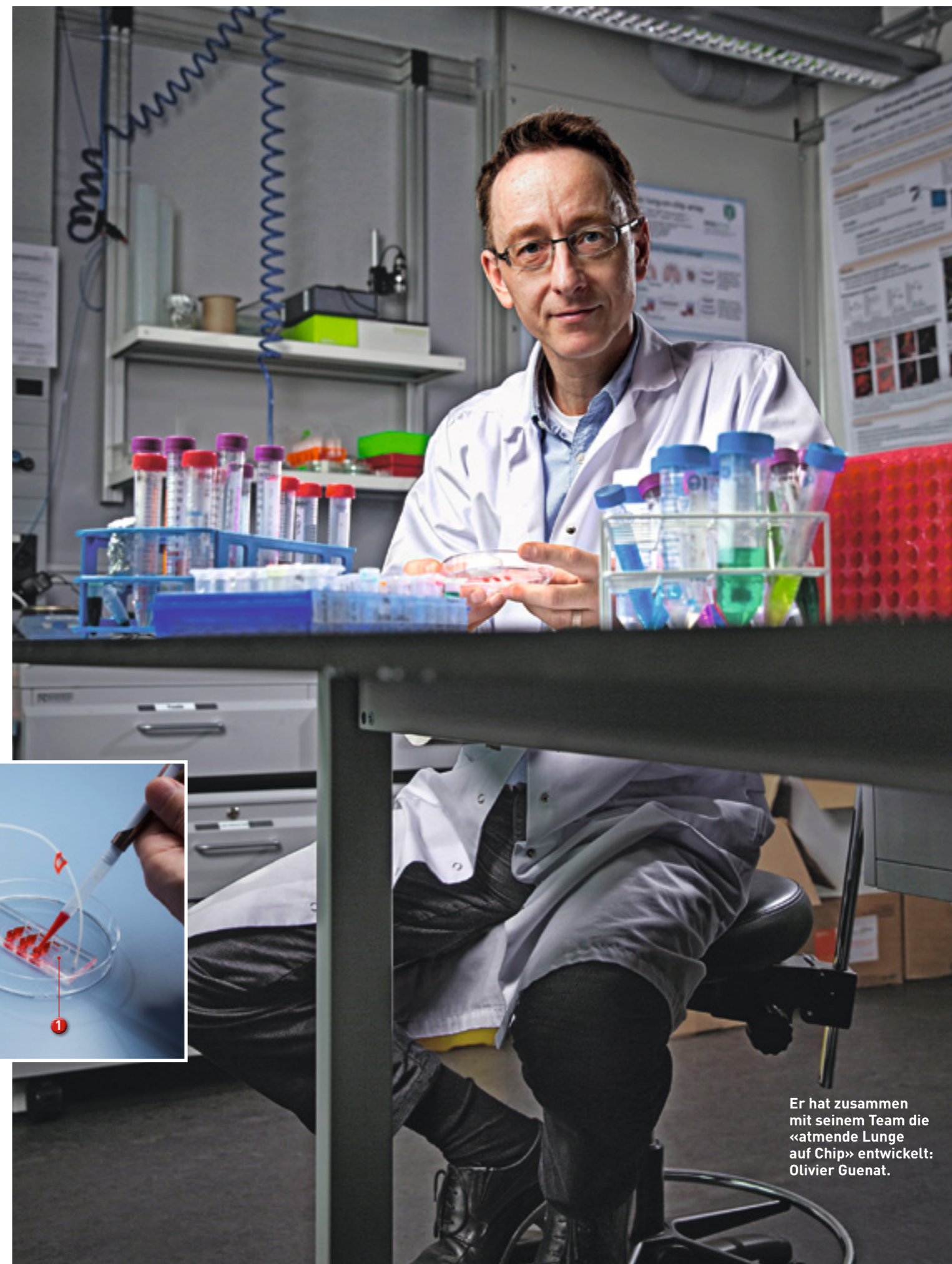
### DIE MINILUNGE



#### So funktioniert die «Lunge auf Chip»:

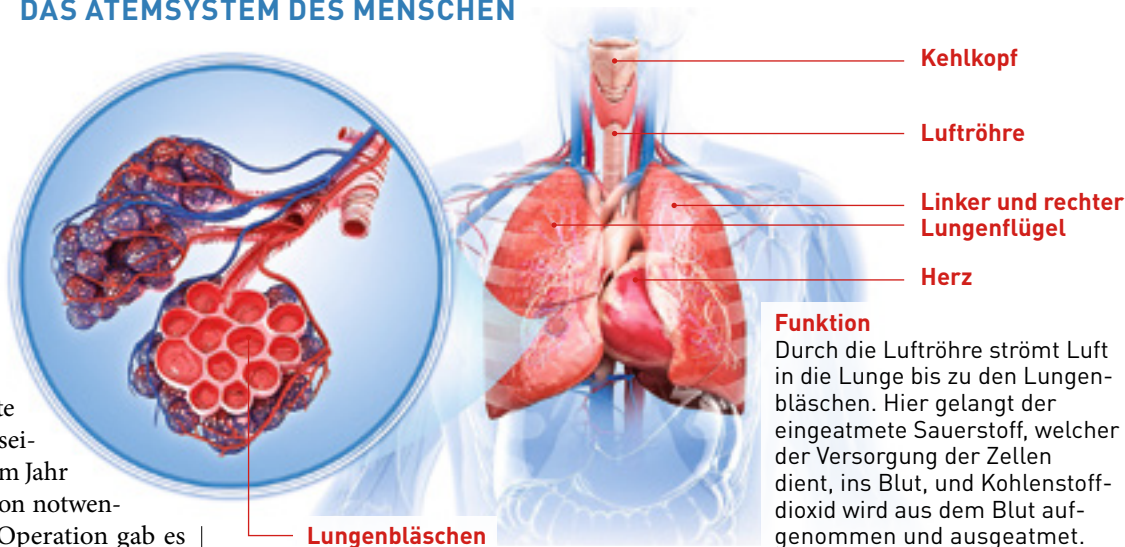
1. Mit der Pipette werden menschliche Lungenzellen und ein Nährmedium auf den Chip aufgebracht.
2. Die Vakuumpumpe saugt alle 5 Sekunden Luft durch die Schläuche und dehnt so im Atemrhythmus die hauchdünne Membran, auf der die Lungenzellen wachsen – ähnlich der realen Situation von Lungenbläschen.

Er hat zusammen mit seinem Team die «atmende Lunge auf Chip» entwickelt: Olivier Guenat.





## DAS ATEMSYSTEM DES MENSCHEN

**Funktion**

Durch die Luftröhre strömt Luft in die Lunge bis zu den Lungenbläschen. Hier gelangt der eingeatmete Sauerstoff, welcher der Versorgung der Zellen dient, ins Blut, und Kohlenstoffdioxid wird aus dem Blut aufgenommen und ausgeatmet.

Nanotechnologie studiert. Zur medizinischen Forschung brachte ihn eine Krankheit, die seine Leber zerstörte und im Jahr 2000 eine Transplantation notwendig machte. Nach der Operation gab es Komplikationen, Guenats Immunsystem stiess das neue Organ zunächst als Fremdkörper ab. Er verbrachte mehrere Monate im Inselspital – und freundete sich dabei mit dem behandelnden Leber spezialisten Jean-François Dufour an. Als er ihn einmal im Labor besuchte, merkte Guenat sofort: Gewisse Technologien, mit denen er am Institut für Mikrotechnik in Neuenburg arbeitete, wären mit ein paar Anpassungen auch für die Medizin sehr nützlich.

**Patentierete Forschung**

Bald darauf entwickelte er gemeinsam mit Dufour Mikropipetten für bis dahin noch nicht mögliche Messungen an Leberzellen. Seither blieb er mit seiner Forschung immer nah an der Medizin – etwa an der Harvard Medical School in Boston, an der Ecole Polytechnique in Montreal und seit 2010 am Artorg-Zentrum in Bern. 2013 war es so weit: Guenat und sein Team reichten beim Patentamt den ersten Prototyp der «Lunge auf Chip» ein. Das Spezielle an diesem Chip aus Kunststoff: Die darauf angesiedelten Lungenzellen lassen sich im Atemrhythmus dehnen und sind auf einer Seite der Luft, auf der anderen

«Im Verlauf des Tages ziehen wir bis zu 15 000 Liter Luft in unsere Lungen.»

Olivier Guenat, Forscher

einem Nährmedium ausgesetzt, das dem Blut entspricht. «Das kommt der realen Situation in den Lungenbläschen viel näher als bisherige Zellkulturen.»

Durch die regelmässige Dehnung verändert sich das Verhalten der Lungenzellen tatsächlich. Dies zeigen Studien von Guenats Doktoranden. Sie siedelten auf dem Chip menschliche Epithel- und Endothelzellen an, die in den Lungenbläschen Sauerstoff, aber auch Luftschadstoffe in unser Blut passieren lassen. Dann gaben sie unterschiedlich grosse Moleküle auf die Oberseite der Zellen. Dabei zeigte sich: Wurden die Zellen im Atemrhythmus gedehnt, liessen sie vor allem kleine Partikel in viel grösseren Mengen ins darunterliegende Nährmedium passieren, als wenn sie nicht gedehnt wurden. Solche

Erkenntnisse sind etwa im Zusammenhang mit Luftschadstoffen relevant. Olivier Guenat: «Je genauer wir wissen, welche Partikel aus der Luft in welchen Mengen in unser Blut gelangen können, desto besser können wir deren Schädlichkeit einschätzen und sinnvolle Grenzwerte festlegen.» Laut dem jüngsten Bericht «Luftverschmutzung und Gesundheit» des Bundesamtes für Umwelt sterben in der Schweiz jedes Jahr rund 3000 Personen an den Folgen von Luftverschmutzung, 300 davon wegen Lungenkrebs.

**Weltweites Interesse**

Auch zur gezielteren Behandlung von Lungenkrebs könnte die «Lunge auf Chip» dereinst beitragen. Die heute gängigen Medikamente sind nicht bei allen Erkrankten gleich wirksam. Statt Patienten zu behandeln und erst nach ein paar Wochen zu merken, ob das eingesetzte Mittel tatsächlich hilft, könnte man Krebszellen des Patienten auf dem Chip kultivieren und bereits dort herausfinden, welches Präparat am besten wirkt. Derzeit forschen Guenat und sein Team aber vor allem zur Lungenfibrose: Sie fügen dem auf dem Chip gezüchteten Lungengewebe künstlich Verletzungen zu und beobachten, wie diese mit und ohne Dehnung und unter Zugabe verschiedener Wirkstoffe heilen. Es scheint, dass die Dehnung des Gewebes den Heilungsprozess verlangsamt.

Ein Team um Guenat ist zudem daran, ein Start-up auf die Beine zu stellen: AlveoliX soll den Chip perfektionieren und zur Marktreife bringen. Laut Guenat haben bereits mehrere in- und ausländische Pharmakonzerne ihr Interesse an einer Zusammenarbeit angemeldet. ●

**NACHBAU VON ORGANEN REDUZIERT TIERVERSUCHE**

**Studien mit Chips**, auf denen menschliche Organe nachgebaut werden, bieten gegenüber Tierversuchen drei Vorteile: Ihre Ergebnisse, so hoffen die Forscher, sind besser auf den menschlichen Körper übertragbar. Sie verringern die Anzahl

der Versuchspersonen in nachfolgenden klinischen Studien. Und sie reduzieren die Zahl der Tierversuche: 2013 wurden in der Schweiz über **590 000 Tiere** für Versuche eingesetzt, 80 Prozent davon waren Labornagetiere (u. a. Mäuse, Ratten). Die

meisten von ihnen erlitten dadurch kein oder nur geringes Leid – etwa bei Fütterungsstudien. Über **11 000 Tiere** mussten jedoch für qualvolle Versuche herhalten. Im Bereich Kosmetika oder Tabakwaren wurden keine Tiere eingesetzt.