

Quo vadis Organchip ? wie steht es um neue Ersatzmethoden zum Tierversuch?



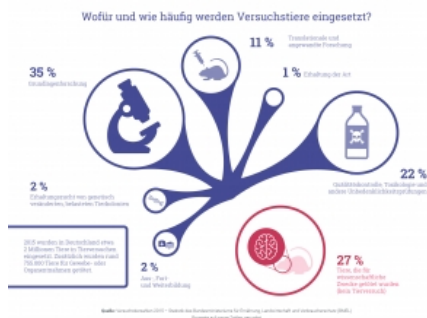
Multi-Organchips sollen dabei helfen, Tierversuche langfristig zu ersetzen. Zunehmend verbreitet sich die Euphorie, zum Testen der Sicherheit von Medikamenten und Chemikalien in Zukunft nicht mehr auf Tiere angewiesen zu sein. Doch wo stehen wir aktuell in der Entwicklung solcher in vitro Methoden und welche Versuche lassen sich damit überhaupt potentiell ersetzen? **Prof. Thomas Korff ist Herz- und Kreislaufphysiologe an der Universität Heidelberg. Für die Entwicklung neuer 3R-basierter Methoden in der Erforschung von Blutgefäßerkrankungen erhielt er 2014 den Ursula M. Händel-Tierschutzpreis der DFG. Für ?Tierversuche verstehen? gibt er eine Einschätzung zum Stand der Entwicklung der ?on-a-chip?-Technologien.**

Aus welchem Grund sollte die Wissenschaft auf Tierversuche verzichten? Und welche Voraussetzungen müssten gegeben sein, damit Ersatzmethoden diese ersetzen können.

Thomas Korff: Ohne jede Frage wird jeder Wissenschaftler zustimmen, dass Tierschutz dann optimal umgesetzt ist, wenn man bei der Forschung auf Tiere verzichten kann. Insofern sind alle Entwicklungen zu begrüßen, die den Einsatz von Versuchstieren minimieren. Dazu zählen insbesondere die ?on-a-chip?-Techniken. Auf der anderen Seite ist aus ethischen Gesichtspunkten zu berücksichtigen, dass ein Testverfahren für den Menschen eine ausreichende Sicherheit generieren muss ? beispielsweise im Bereich der Produkttestung. Insofern stellt sich für den Einsatz neuer Methoden die ethisch relevante Frage, ob oder wann die ?on-a-chip?-Techniken unser Organsystem mindestens genauso gut abbilden, wie es Tierversuche können.

Aus welchem Grund werden Ersatzmethoden nicht noch häufiger eingesetzt?

Korff: Solange der Gesetzgeber Tierversuche zum Testen der Sicherheit medizinischer Produkte vorschreibt, wie etwa bei Antikörpern, ist ein Einsatz der ?on-a-chip?-Techniken nicht möglich. Die öffentliche Diskussion zu diesem Thema ist häufig sehr verwirrend, weil die Ursache für den Einsatz von Versuchstieren außer Acht gelassen wird. Denn der Gesetzgeber schreibt viele der häufig kritisierten Tierversuche vor. Des Weiteren muss bei der Beurteilung des Einsatzes der ?on-a-chip?-Techniken deren Wirtschaftlichkeit berücksichtigt werden, denn die Einführung der Technik ist teuer. Im Bereich der kommerziellen Produkttestung ist dies weniger ein Problem. Denn die Kosten können über den Endpreis an einen Kunden weitergegeben werden.



Wofür und wie häufig werden Versuchstiere verwendet?

In den Lebenswissenschaften handelt es sich bei allen Verfahren zur Gewinnung wissenschaftlicher Erkenntnisse ohne Einbeziehung des menschlichen Organismus immer nur um Modelle. Ein Modell kann nie alle Aspekte des menschlichen Organismus abbilden. Hinsichtlich der Nutzbarkeit der 'on-a-chip'-Techniken als Ersatzmethode zum Tierversuch ist die Frage also, wann sie eine Organfunktion nicht schlechter abbildet als ein lebender Organismus. Einige sind der Meinung, dass das teilweise schon heute der Fall ist. Aufgrund der Komplexität eines lebenden Organismus kann diese Frage meines Erachtens jedoch niemand seriös beantworten.

Wie beurteilen sie die Entwicklung sogenannter Organ-Chips (organ-on-a-chip) oder gar Multi-Organ-Chips (body-on-a-chip/human-on-a-chip)?

Korff: Die Entwicklung dieser Techniken ist aus ethischen Gründen verpflichtend. Im Bereich der Produkttestung jedoch nicht in der Grundlagenforschung. Lassen sie sich sowohl wirtschaftlich als auch sicherheitstechnisch gut umsetzen. Zurzeit wird durch Einsatz moderner Fertigungsmethoden und Nutzung fortgeschrittener Werkstoffe wie Nanotechnologie, 3D-Druck oder Biopolymere die Komplexität der 'on-a-chip'-Techniken vergrößert. Um allerdings in solchen hochkomplexen Systemen die Dynamik von deren Funktionen zu überprüfen, wird es weitere Jahrzehnte an Forschungsarbeit benötigen.

Worin bestehen denn die Schwierigkeiten?

Korff: Es kommt ganz auf den Bereich an. Hirnfunktionen oder Kardiovaskuläre Funktionen und deren Erkrankung, z.B. Arteriosklerose, können in vitro nicht dargestellt werden. Hingegen ist es sehr gut möglich einzelne Details wie die Neubildung von Kapillaren, oder den Stoffwechsel von Leberzellen in vitro und mit 'on-a-chip'-Techniken zu untersuchen. Die Einsatzfähigkeit eines solchen Modells hängt nicht nur davon ab, ob es wissenschaftlich zweifelsfrei gesichert ist, sondern auch von den gesetzlichen Rahmenbedingungen. Seit einigen Jahren existieren Multi-Organ-Modelle, die beispielsweise als maßgeschneiderte Lösung zum Testen der Aufnahme und der Verstoffwechslung von Medikamenten dienen können, die oral, also über den Mund, eingenommen werden. Solche zur konkreten Wirkstofftestung eingesetzten Analyseverfahren können jedoch betrachtet man die aktuellen Tierversuchszahlen nur den kleineren Anteil von Tierversuchen ersetzen. Im Bereich der Grundlagenforschung fristet der Einsatz solcher 'on-a-chip'-Techniken noch ein Nischendasein.

Welche Entwicklungen zeichnen sich ab?

Korff: Im Bereich der Grundlagenforschung werden 'on-a-chip'-Techniken künftig wohl nur vereinzelt eingesetzt. Im Bereich der Testung von Produkteigenschaften werden sich Multi-Organ-Modelle je nach Wirtschaftlichkeit, Einsatzmöglichkeit und gesetzlichen Vorgaben nach und nach gegenüber Tierversuchen durchsetzen. In Europa ist außerdem der Druck durch den Gesetzgeber vorhanden, der diesen Trend weiter beschleunigen könnte. Allerdings ist es entscheidend, dass sich im Rahmen der Entwicklung Standardisierungen durchsetzen. Denn wenn jedes Testlabor humane Zellen anderer Spender verwendet oder unterschiedliche Protokolle zur Herstellung von Geweben aus selbsterzeugten Stammzellen und dazu noch andere Multi-Organ-Modelle einsetzt, ist im Gegensatz zum Tierversuch keine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegeben. Dieser Aspekt dürfte die entscheidende Schwierigkeit für die weitere Entwicklung der 'on-a-chip'-Modelle darstellen. Diesen Punkt kann ich gar nicht genug betonen: Ein Tiermodell hat eine gewisse Stabilität (z.B. genetische), die die Vergleichbarkeit von Ergebnissen begünstigt. Solange keine entsprechenden Standards für die 'on-a-chip'-Techniken entstehen, verzögert sich deren Entwicklung.

Welches Potential haben (Multi-)Organ-Chips hinsichtlich der 3R (Reduce, Replace, Refine)?



Wofür steht das 3R-Prinzip bei Tierversuchen?

Korff: Grundsätzlich können Multi-Organ-Chips einige Tierversuche ersetzen. Solange ein gut definiertes und etabliertes Modell existiert, das zur Erfassung bestimmter Parameter auch gesetzlich anerkannt ist, hat es immer ein großes Potenzial, einen Tierversuch zu ersetzen. Insbesondere auch dann, wenn es sich wirtschaftlich rechnet. Das gilt auch für die Grundlagenforschung, wenn solche Modelle zum Beispiel in Vorversuchen verwendet werden. Damit können die Parameter eingegrenzt werden, die gegebenenfalls später im Tierversuch untersucht werden sollen. Beispielsweise kann ein [von uns entwickeltes Verfahren](#) eingesetzt werden, um grundsätzlich zu überprüfen, ob und bei welcher Konzentration bestimmte Substanzen Kapillarbildung fördern oder behindern. Auf Basis dieser Ergebnisse können bereits einige Tierversuche entfallen.

Selbst wenn sich die aktuellen technischen Hürden solcher Chips überwinden lassen ? sehen sie auch grundsätzliche Probleme, mittels eines künstlichen Miniatursystems die Physiologie des Menschen hinreichend abzubilden?

Korff: Es ist grundsätzlich nicht möglich, die individuelle Physiologie eines Menschen mit Hilfe eines Modells hinreichend abzubilden. Um ethischen Standards bei der Produkttestung gerecht zu werden, bedeutet 'hinreichend', dass sich mit einem Modell alle für die Sicherheit eines Individuums notwendigen Parameter testen lassen. Dies ist selbst per Tierversuch nur bedingt möglich. Insofern besteht das Problem, zu definieren, wann man bei einem Modell annehmen kann, dass es vergleichbar mit einem lebenden Organismus ist. In Anbetracht der juristischen, politischen und ethischen Tragweite einer solchen Festlegung, wird die Entscheidungsfindung ein äußerst schwieriges Unterfangen.

Auf der einen Seite werden 'on-a-chip'-Techniken gegenüber einem Tiermodell immer reduktionistisch sein und nur bestimmte Parameter abbilden können. Auf der anderen Seite haben sie den Vorteil, dass humane Zellen untersucht werden. Was ist nun entscheidender? Ich denke, dass dies niemand sicher sagen kann. Grundsätzlich sehe ich ein ethisches Problem darin, Reaktionen eines hochkomplexen individuellen Systems wie dem menschlichen Organismus auf Basis eines vereinfachten Modells vorherzusagen. Vergleichbar ist das beispielsweise mit einer Wettervorhersage, die angibt, dass es innerhalb des nächsten Jahres für Heidelberg kein Hochwasser geben wird. Ähnlich verhält es sich, wenn ich mit einem reduktionistischen 'on-a-chip'-Modell eine unerwünschte Nebenwirkung eines Medikaments ausschließe.

Darüber hinaus: wenn ich ein System habe, das die Komplexität des menschlichen Organismus adäquat abbildet (also inkl. neuronaler Funktionen) kann ich dann noch sicher sein, dass das System nicht empfindungsfähig ist?

Welchen Anteil können diese Techniken an der Reduzierung von Tierversuchen haben?

Korff: Meines Erachtens sind die Modelle noch weit davon entfernt, langfristige Effekte in komplexen Systemen adäquat zu imitieren. Diese Modelle haben also auch Grenzen. Zellschädigungs- oder Zellfunktionstests auf Basis der 'on-a-chip'-Techniken werden sicherlich dazu beitragen, die Versuchstierzahlen zu reduzieren. Solange aber zentrale Funktionen wie Herz- oder Kreislauf-Parameter wie systemischer Blutdruck, Herzfunktion oder basale Hirnfunktionen wie etwa Kreislaufregulation, Atmung, Nahrungsaufnahme oder Verhalten von den in vitro-Modellen nicht adäquat dargestellt werden können, sind im Rahmen der Wirkstofftestung weiterhin Tierversuche notwendig. Die im Tierversuch erfassten Parameter sind bestimmt nicht in jedem Fall aussagekräftiger, denn immerhin ist auch das Tier nur ein Modell für den menschlichen Körper. Gut möglich ist jedoch, dass es einen entscheidenden Hinweis auf eine unerwünschte Nebenwirkung gibt, den die 'on-a-chip'-Technik nicht zeigen würde. Somit

ist es meiner Auffassung nach im Moment ethisch nicht verantwortbar, Tierversuche vollständig zu ersetzen.

Auch im Rahmen der Grundlagenforschung wird man ?neue? Funktionen oder Zusammenhänge eher in komplexeren Systemen ? also Tieren ? untersuchen können als in künstlich erschaffenen Modellen. Die Komplexität der Physiologie eines lebenden Organismus kann in vitro noch nicht ausreichend abgebildet werden. Im Gegenteil: Es wäre gefährlich und ethisch unverantwortbar, zu behaupten, ein künstlich erschaffenes Zellsystem bildet hinreichend die gesamte Physiologie eines Menschen ab.

Wie plausibel ist ein ?human-on-a-chip?, einerseits zum Testen/Screening von Arzneistoffen und anderen Chemikalien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit und andererseits für die biomedizinische Forschung?

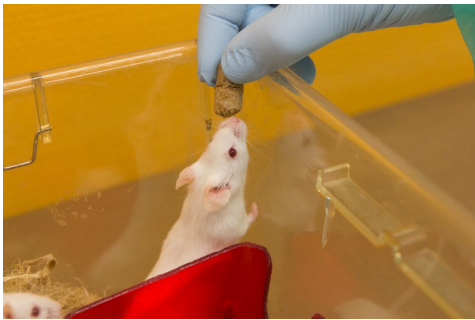


Foto: Boris Jerchow / MDC

Korff: Das Testen von Stoffen hinsichtlich einzelner definierter Parameter wie Zellschädigung oder Metabolismus ist genau der richtige Einsatzbereich für ?on-a-chip?-Techniken. Sofern eine ausreichende Standardisierung erfolgt, sind entsprechende Verfahren dazu in der Lage, in diesem Bereich Tierversuche zu ersetzen. Über diese Parameter hinausgehende Aussagen sind jedoch nur schwer möglich. Beispielsweise kann sicherlich mit Hilfe solcher Techniken festgestellt werden, ob eine Substanz geeignet ist, die Insulinproduktion von Zellen in der Bauchspeicheldrüse zu stimulieren, ohne Leberzellen zu schädigen. Ob diese Substanz jedoch das Bewusstsein eintrübt oder langfristig zu einer Minderung des Auswurfvolumens des Herzens beiträgt, kann so nicht überprüft werden.

Aufgrund ihres speziellen Einsatzgebietes können ?on-a-chip?-Techniken im Rahmen biomedizinischer Forschung vor allem zur Aufklärung von Mechanismen im Bereich der Zellphysiologie beitragen. Für offen gestaltete Forschungsansätze wie bei der Untersuchung der funktionellen Bedeutung eines Gens im Rahmen eines komplexen Organismus ? dies wird zurzeit mit Hilfe [genetisch veränderter Mäuse](#) untersucht ? eignen sie sich jedoch nicht. Da die meisten Parameter komplexerer Organfehlfunktionen nicht in vitro darstellbar sind, wie etwa bei Herzinfarkt, Alzheimer oder Diabetes, ist zum jetzigen Zeitpunkt ein breiter Einsatz der ?on-a-chip?-Techniken im Bereich der biomedizinischen Forschung nur schwer vorstellbar.

Weiterführende Links

[Multi-Organ-Chips - ein vollständiger Ersatz für Tierversuche?](#)