

Neue Test-Plattform für Herzsicherheit von Medikamenten

MHH-Forschende entwickeln Vorhersagemodell für Kardiotoxizität auf Basis von Herzorganoiden für eine sicherere Medikamentenentwicklung.

Medikamente haben nicht selten unerwünschte Nebenwirkungen auf das Herz. Zu diesen kardiotoxischen Wirkstoffen zählen sowohl spezielle Herz- und Blutdruckmittel selbst als auch Arzneien wie Schmerzmittel, Antibiotika oder Antidepressiva. Bevor ein neues Medikament auf den Markt kommt, ist daher eine Prüfung der Herzsicherheit erforderlich. Bislang stützt sich diese auf Tiermodelle oder stark vereinfachte Tests in Zellkultur, die häufig keine verlässlichen Vorhersagen über die Auswirkungen auf den Menschen zulassen. Dadurch steigt das Risiko von arzneimittelinduzierten Arrhythmien und die Medikamentenentwicklung verzögert sich. Hier setzt das Projekt HEARTCORE an. Ein internationales Forschungsteam um Prof. Dr. Robert Zweigerdt, Zellbiologe und Leiter einer Arbeitsgruppe an den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), will nun eine Plattform für Kardiotoxizitätstests entwickeln, die ohne Tierversuche auskommt und gleichzeitig genauere Vorhersagen von Arzneimittelreaktionen ermöglicht. Das Projekt wird von der Europäischen Union in der Förderlinie EIC Pathfinder Open mit insgesamt rund drei Millionen Euro gefördert.

Neue Prognosemodelle dringend benötigt

„Das Herz hat einen hohen Energieumsatz und reagiert auf medizinische Wirkstoffe oft empfindlicher als andere Organe“, erklärt Professor Zweigerdt. „Um unerwünschte Nebenwirkungen neuer Medikamente in einer möglichst frühen Phase ihrer Entwicklung vorhersagen zu können, benötigen wir dringend neue Prognosemodelle.“ Die Forschenden setzen dafür auf von ihnen entwickelte und patentierte 3D-Systeme aus menschlichem Gewebe, sogenannte Herzorganoide (heart-forming organoid, HFO). Diese nur wenige Millimeter großen Mini-Organe bestehen aus drei becherförmigen Schichten und umfassen ähnlich wie in der Embryonalentwicklung die Anlagen des Herzens, der Vorläufer für Leber und Lunge und der Blutgefäße sowie Vorläuferzellen des Sinusknotens, der im reifen Herzen als elektrischer Taktgeber die Herzfrequenz maßgeblich bestimmt.

Integriertes Elektrodennetz für Mini-EKG-Messung

Im Projekt HEARTCORE werden die Mini-Herzen nicht in einer Laborschale, sondern in einem zweischichtigen 3D-Mesh-Mikroelektrodenarray (Mesh-MEA) wachsen. Dieses mikroskopisch kleine Elektrodensystem ist hochflexibel und wie ein hauchdünnes Spinnennetz aufgebaut. Die Organoide wachsen um und durch dieses Netz, so dass es komplett in das Organoid integriert wird. So lässt sich die elektrische Aktivität des HFO nicht nur von der Oberfläche ableiten, sondern direkt aus dem Gewebeinneren. Die Zellen werden dabei nicht beschädigt und können weiterhin ungehindert Nährstoffe und Sauerstoff aufnehmen. „Viele Wirkstoffe beeinflussen die elektrische Erregbarkeit des Herzens“, erklärt Dr. Lika Drakhlis, Stammzellbiologin und Leiterin einer Nachwuchsgruppe am LEBAO. „Mit der Mesh-MEA-Plattform wollen wir über eine Art Mini-EKG die Kardiotoxizität testen und Arzneimittelreaktionen vorhersagen.“ Zudem wollen die Forschenden eine laserbasierte Optoporation in die Mesh-MEA integrieren. Bei dieser Methode schießt ein Laserstrahl über ein spezielles Mikroskop winzige, zeitlich begrenzte Poren in die Zellmembran der Herzorganoide. Die

Optoporation liefert zusätzlich elektrische Signale aus dem Zellinneren. Der Vorgang dauert nur wenige Minuten, dann schließt sich das Loch in der Zellmembran wieder von selbst.

Künftig digitale Vorhersage möglich?

„HEARTCORE entwickelt die weltweit erste integrierte Plattform, die 3D-Organoiden des menschlichen Herzens, mehrschichtige Netz-MEAs, Laser-Optoporation und KI-gestützte Risikovorhersage kombiniert – und damit 3D-Elektroaufzeichnungen von menschlichem Herzgewebe ermöglicht“, sagt Prof. Zweigerdt. So sollen nicht nur die Genauigkeit der Vorhersagen über die Wirkung und Nebenwirkung neuer Medikamente drastisch verbessert, sondern auch Kosten und Zeiträume der Arzneimittelentwicklung verkürzt werden. Die gesammelten Daten sollen zudem mit Hilfe von KI in ein virtuelles Berechnungsmodell einfließen, das künftig eine digitale Vorhersage über unerwünschte Nebenwirkungen auf das Herz erlaubt – ganz ohne Laboruntersuchungen. „Dann würde eine Computersimulation bereits ausreichen, um die Medikamentenwirkung auf biologische Prozesse im Herzen abzubilden und vorherzusagen“, stellt der Zellbiologe fest. Das Potenzial der Plattform geht über die Kardiologie hinaus. Sie könnte auf andere erregbare Gewebe und Organe ausgeweitet werden, bei denen die Elektrophysiologie eine zentrale Rolle spielt – wie etwa das Gehirn.

Das Projekt HEARTCORE wird von der MHH koordiniert. Das Konsortium umfasst eine weitere Universität, ein anwendungsorientiertes Forschungsinstitut und zwei Unternehmen: die Universität Politècnica de València, das NMI – Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, die Multi Channel Systems GmbH (MCS) und die Foresee Biosystems (FBS).

Stichwort Herzorganoid

Herzorganoide sind Mini-Herzen, die aus humanen pluripotenten Stammzellen (hPSC) entstehen. Das sind Zellen, die sich in Kultur unbegrenzt vermehren und jeden beliebigen Zelltyp ausbilden können. Mit Hilfe biologischer oder chemischer Signale lassen sich die hPSC so steuern, dass sich dreidimensionale Zellaggregate entwickeln. „Heart-forming organoids“ (HFO) gehen über einfache Herzorganoide hinaus: Sie sind komplexe Gebilde aus mindestens sieben verschiedenen, klar strukturierten Zell- und Gewebetypen. Anders als Einzelgewebe-Organoiden bilden die HFO als Multi-Gewebe-Organoiden die gleichzeitige Entwicklung von Herz, Gefäßen und Vorderdarm in der menschlichen Embryonalentwicklung ab. Da Krankheiten und pharmakologische Behandlungen in der Regel mehrere Organe gleichzeitig betreffen, sind HFO besonders geeignet, um deren mögliche Auswirkungen auf zahlreiche Gewebe gleichzeitig und besser kontrolliert zu untersuchen.

SERVICE:

Weitere Informationen zum Projekt HEARTCORE finden Sie [hier](#).

Text: Kirsten Pötzke