

## Vivek Thacker: Spurensicherung am Tatort der Tuberkulose

Mehr als 140 Jahre nach der Entdeckung des *Mycobacterium tuberculosis* durch Robert Koch, 100 Jahre nach dem Erscheinen von Thomas Manns Roman *Der Zauberberg* und dem Tod von Franz Kafka und fast 80 Jahre nach der Heilung des ersten TB-Patienten durch ein Antibiotikum, ist die Tuberkulose (TB) noch immer nicht besiegt. Das Aufkommen von multi-resistenten Bakterienstämmen und von HIV-Infektionen, die das TB-Risiko vervielfachen, beendeten in den 1980ern Jahren den diesbezüglichen Optimismus zumindest vorläufig und führten zu einem Emporschnellen der Krankheits- und Todeszahlen. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten 2022 schätzungsweise 10,6 Millionen Menschen an TB, die meisten von ihnen in Süd- und Südostasien und Afrika, ungefähr 1,3 Millionen Menschen starben daran. Mehr Opfer als die vorwiegend in den Ländern des Globalen Südens vorkommende TB-Epidemie forderte 2022 nur die COVID-19-Pandemie. „Die Tuberkulose-Forschung hat leider zu selten Zugang zu modernsten Technologien“, sagt Dr. Vivek Thacker. „Das liegt auch daran, dass *M. tuberculosis* ein BSL-3-Pathogen ist und damit alle Versuche mit ihm den Restriktionen der Biosicherheitsstufe 3 unterliegen.“ Am Universitätsklinikum Heidelberg baut er gerade ein Labor für TB-Forschung in einem Hochsicherheitslabor auf. Wenn man modernste Technologien anwende, betont Thacker, dann seien auch in der TB-Forschung große Fortschritte möglich. Das von ihm angewandte Lunge-auf-einem-Chip-System ist eine solche Technologie. Mit ihm ist er der Beobachtung der allerersten Momente einer TB-Infektion jüngst sehr nahe gekommen.

### Ein winziges Tröpfchen

Dieser Moment ereignet sich irgendwo am Ende des Lungenbaums, dessen Äste sich in einem Erwachsenen auf 700 Metern Länge immer feiner verzweigen, um schließlich in rund 300 Millionen Lungenbläschen (Alveolen) zu münden, die sich beim Atmen wie winzige Luftballons aufblähen und zusammenfallen. Die hauchdünne Wand jeder Alveole wird von feinsten Blutgefäßen umschlungen. Durch diese Wand diffundiert Sauerstoff hinüber ins Blut, das im Gegenzug Kohlendioxid abgibt. Die Atemfläche aller Alveolen zusammengenommen ist in einer gesunden erwachsenen Lunge fast so groß wie die Hälfte eines Tennisplatzes. Tuberkulose wird durch Spucketröpfchen übertragen, die Bakterien enthalten. Mit großen Tröpfchen macht die Lunge kurzen

Prozess: Die Flimmerhärchen auf der Schleimhaut ihrer oberen Atemwege treiben sie mit mehr als 1000 Schlägen pro Minute zurück in den Rachen, wo sie verschluckt oder abgehustet werden. Den aller kleinsten Tröpfchen, die nur ein oder zwei Bakterien enthalten, kann sie so leicht aber nicht widerstehen. Sie dringen bis in die Alveolen vor, wo dann der Kontakt eines einzigen *M. tuberculosis* mit einer einzigen Wirtszelle zu einer Infektion führen kann, wenn nicht ein Makrophage des Immunsystems es rechtzeitig abtötet. Einen gewissen Schutz bietet vermutlich auch das spülmittelartige Surfactant, das die Alveolen produzieren, um ihre Oberflächenspannung zu reduzieren und damit das Atmen bei normalem Luftdruck erst zu ermöglichen. An Lebewesen lässt sich diese Vermutung also nicht ohne weiteres überprüfen, weil Surfactant lebensnotwendig ist.

### **Ein Faible für die Biophysik**

Von all dem wusste Vivek Thacker wenig, als er im Alter von nicht einmal 18 Jahren sein Elternhaus in der Millionenstadt Mumbai verließ, um fortan mit einem Commonwealth Trust-Stipendium ausgestattet im beschaulichen Cambridge in England zu studieren. Wenngleich die Tuberkulose in Indien besonders häufig vorkommt, interessierte sie ihn wissenschaftlich kaum. Die Physik schien ihm das ideale Fach zu sein, um seinen Kindheitstraum zu verwirklichen, ein Grundlagenforscher zu werden. Schon das erste Jahr in Cambridge brachte ihn allerdings auch der Biologie näher. Denn der dortige *Natural Sciences Tripos*-Studiengang vermittelte ihm fundierte Kenntnisse in allen drei Naturwissenschaften. „Ich habe gespürt, welche Fülle spannender Ideen und Konzepte die Biologie bietet.“ Dennoch fühlte er sich weiter zur quantitativen Naturwissenschaft hingezogen und spezialisierte sich zielstrebig auf die Physik. Ein Jahr lang verbrachte er als Austauschstudent am Massachusetts Institute of Technology im amerikanischen Cambridge. Dort erkannte er, dass weder Teilchenphysik noch Kosmologie seine Sache sind. „Ich war gut genug, um die Theorie zu verstehen, hätte aber niemals originär neue Ergebnisse zu diesen Gebieten beitragen können.“ An der Biophysik fand er dagegen Geschmack, ihre offenen Fragen entzündeten seinen Forscherdrang. Nach seinem Master-Abschluss bewarb er sich deshalb um die Aufnahme in das Doktorandenprogramm des Physikalischen Instituts der Universität Cambridge - mit Erfolg, so dass er dort im Oktober 2010 unter der Ägide von Prof. Ulrich Keyser seine Doktorarbeit beginnen konnte, in der er sich mit dem physikalischen Verhalten von Makromolekülen in Nanoporen und der selbstgesteuerten Faltung von DNA zu organischen Nanoporen befasste. Auf Dauer habe ihn aber „der Spielzeugcharakter dieser Arbeit“ ein wenig frustriert, erinnert sich Thacker. Schon bald nach seiner Promotion habe er sich entschlossen, „etwas mehr Biologisches“ zu tun. Auch weil

der Einsatz von Nanoporen damals die Entwicklung ultraschneller Sequenzierungstechnologien voranzutreiben begann, glaubte Thacker, gute Chancen für die Einstellung als Postdoktorand in Laboratorien zu haben, in denen neue Verfahren der Einzelzell-Sequenzierung angewandt wurden. Das war jedoch ein Trugschluss. Als Physiker mit wenig Erfahrung in Zellbiologie blitzte er mit seinen Bewerbungen in der Regel ab. „Also habe ich meine Suche auf die Mikrobiologie ausgedehnt.“ So fand Vivek Thacker eine Stelle bei Prof. John McKinney am *Global Health Institute* der *École Polytechnique Fédérale* in Lausanne. „Er war aufgeschlossen genug, meinen wissenschaftlichen Hintergrund für sein Labor in Betracht zu ziehen. Dafür bin ich ihm dankbar.“

### **Ein Chip zur Simulation der TB-Infektion**

McKinneys Aufgeschlossenheit lag auch daran, dass er einen Physiker mit biologischem Interesse wie Vivek Thacker gut gebrauchen konnte. Denn in einem seiner Forschungsschwerpunkte widmet er sich der erstaunlichen Hartnäckigkeit, mit der manche Bakterien dem Immunsystem und antibiotischer Therapie trotzen. Die Gründe dafür erforscht er an *M. tuberculosis* als Modellsystem. Einige Zeit, bevor er Thacker einstellte, war es Forschern am *Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering* der Harvard-Universität gelungen, einen Biochip herzustellen, auf dem sich das Geschehen an der Grenzfläche zwischen den Lungenbläschen und den sie umgebenden Kapillaren simulieren ließ. Als Biophysiker war Thacker der ideale Postdoktorand, um die Lunge-auf-einem-Chip-(LoC)-Technologie in McKinneys Gruppe zu integrieren. „Wir waren das erste Labor, das in der Lage war, den Chip für die Erforschung der Tuberkulose einzusetzen.“ Dies unter reproduzierbaren Bedingungen auf der Biosicherheitsstufe 3 zu tun, ist eine große Leistung. Zusammen mit Forschenden des Start-ups *Emulate*, das sich inzwischen aus dem *Wyss Institute* ausgegründet hatte, passte Thacker deren Technologieplattform so an, dass er darauf die Interaktion von Tuberkulosebakterien mit Zellen ihres Wirts während des Atmens in einer räumlichen und zeitlichen Auflösung nachvollziehen konnte, die ihm in Tierversuchen niemals erreichbar gewesen wäre.

### **Zwei bemerkenswerte Einsichten**

Ein LoC besteht aus einem winzigen Kästchen mit einer Mittel- und zwei Seitenkammern. Quer durch die Mittelkammer spannt sich eine 40 Mikrometer dünne poröse Membran, die oben mit alveolaren Epithel- und unten mit Endothelzellen dicht beschichtet ist. Über eine den Seitenkammern anliegende Vakuumpumpe wird sie gedehnt und wieder entspannt wie die Haut eines Lungenbläschens. Über der Membran strömt Luft, unter ihr eine blutähnliche Flüssigkeit. Der Luftseite des Chips

fügte Thacker nun einige Makrophagen zu, die dort auch unter natürlichen Bedingungen nur in geringer Anzahl patrouillieren. „*M. tuberculosis* über den Luftstrom einzubringen, wie es der Natur entspricht, ist aus Sicherheitsgründen ein Wagnis.“ Über den kurzzeitigen Kontakt mit einer bakterienhaltigen Flüssigkeit habe man die Infektion deshalb künstlich gesetzt. Was dann im LoC-System geschieht, beobachteten Thacker und sein Team über ein darauf gerichtetes Mikroskop. Mit dessen Lebendzellaufnahmen im Zeitraffertempo haben sie bislang schon zwei bemerkenswerte Einsichten zu Tage gefördert. Indem sie die Surfactant-Produktion der alveolaren Epithelzellen auf dem Chip veränderten, bestätigten sie zum einen erstmals die Hypothese einer Schutzfunktion von Surfactant: Zellen, die viel davon produzierten, wehrten das Wachstum von TB-Bakterien meist ab, Zellen, denen es daran mangelte (wie es etwa bei Rauchern vorkommt), erlagen ihm dagegen oft schnell<sup>1</sup>. Zum anderen gelang es ihnen, in gestochenen scharfen Fotos zu dokumentieren, wie TB-Bakterien in den ersten Momenten der Infektion die Immunabwehr unterlaufen können<sup>2</sup>.

### **Die Strangulation des Kerns der Immunzelle**

*M. tuberculosis* gehört zu den Bakterienarten, die einen intrazellulären Lebensstil pflegen, wie Thacker es ausdrückt. „Es besitzt eine einzigartige Fähigkeit, sich in Wirtszellen zu verstecken und Gewebe dauerhaft zu bewohnen.“ In den allermeisten Fällen halten sich TB-Bakterien hartnäckig, fügen ihren Wirten aber keinen nennenswerten Schaden zu. Die befallenen Zellen werden in der Regel von Abwehrzellen des Immunsystems umschlossen und in relativ harmlose Knötchen (Tuberkeln) verkapselt. So ist zwar wahrscheinlich ein nicht unerheblicher Teil der Weltbevölkerung *M. tuberculosis* auf diese Weise ausgesetzt. Aber nur relativ wenigen Infektionen bricht unter bestimmten Bedingungen irgendwann die gefährliche Krankheit hervor, die nach und nach das Lungengewebe zerstört und es die Betroffenen in blutigen Fetzen aushusten lässt. Die Infektiosität von Tuberkulosebakterien wird durch ihre Fähigkeit begünstigt, sich in dichten Strängen miteinander zu verflechten. Das ist seit vielen Jahrzehnten bekannt. Welche Rolle diese Stränge bei einer Infektion spielen könnten, blieb jedoch unklar. Ihre hochgeordnete Struktur habe ihn von Anfang an fasziniert, sagt Vivek Thacker. „Ich fragte mich, warum die Bakterien in den Aufbau dieser Struktur so viel Energie stecken.“ Eine Antwort: So wird die Struktur fest genug, um den Kern der überfallenen Zelle zu knebeln. Zwar kann ein einzelnes TB-Bakterium sowohl in eine Epithelzelle als auch in einen Makrophagen eindringen, bevorzugt aber offenbar letztere. Indem es sich darin vermehrt, dreht es aus seinesgleichen einen Strick, der die Immunzelle durch Kernkompression daran hindert, normal zu funktionieren und

warnende Botenstoffe zu bilden. Wie die Struktur zusammengehalten wird, ist noch nicht ganz verstanden, aber offenbar bezieht sie die Energie aus der gespeicherten hydrophoben Anziehungskraft der Lipide ihrer äußeren Membranen während der Zusammenlagerung. Thacker hat mit diesen Befunden nicht nur erheblich dazu beigetragen, die „Immunflucht“ von *M. tuberculosis* zu erklären, sondern auch dessen häufige Toleranz gegenüber Antibiotika. Ähnlich wie Biofilme anderer Bakterienarten im extrazellulären Raum Antibiotika den Zugriff erschweren, tun es dessen Biostränge in der Wagenburg der infizierten Zelle.

### **Vielversprechende Perspektiven in Heidelberg**

Trotz der bisherigen Erfolge habe seine Lunge-auf-einem-Chip noch einen langen Weg weiterer Entwicklung vor sich, sagt Thacker. „Wir sind noch nicht auf der Entwicklungsstufe, auf der wir das Infektionsgeschehen beim Menschen in seiner ganzen Komplexität abbilden können.“ Eine Limitation des LoC-Modells sei zum Beispiel, dass es flach sei, die Lunge aber in Wirklichkeit in Ballons atme. „Wir werden in parallel dazu weiterhin Tiermodelle einbeziehen müssen.“ Außerdem wolle man herausfinden, was die Stränge des TB-Bakteriums nicht allein mit dem Zellkern, sondern mit den anderen Organellen anstellten, wenn sie erst einmal 30 oder 40 Prozent des Zellvolumens eingenommen hätten. All das gehört zu den Aufgaben, die auf Vivek Thackers Agenda stehen, seitdem er im Oktober 2023 eine eigene Forschungsgruppe am Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg leitet. Dort ist er besonders angetan von der Möglichkeit, mit modernsten bildgebenden Verfahren zu untersuchen, wie genau die TB-Bakterien in einem Strang miteinander verknüpft sind. „Wenn wir das wissen, können wir sie leichter voneinander trennen und damit besser für Antibiotika zugänglich machen.“ Es gebe viele TB-Patienten, sagt Thacker, deren Lungen auch nach einer erfolgreichen Antibiotika-Behandlung noch schwer geschädigt seien. „Wir müssen Wege finden, die Bakterien schneller zu entfernen und dabei auch die Lungenfunktion zu verbessern.“ Er wisse natürlich, dass das seit langem versucht werde. „Aber ich bin optimistisch, dass unsere Forschung dabei helfen wird, wirksamere Therapien gegen die Tuberkulose zu entwickeln.“ Ein guter Grund für die Aventis Foundation, ihn auf seinem Weg zu einer unbefristeten Professur mit ihrem Life Sciences Bridge Award zu unterstützen.

---

<sup>1</sup> V.V. Thacker, N. Dhar, K. Sharma, R. Barrile, K. Karalis, and J.D. McKinney. A lung- on-chip infection model of early *M. tuberculosis* infection reveals an essential role for alveolar epithelial cells in controlling bacterial growth. *eLife* 2020; 9: e59961

---

<sup>2</sup> R Mishra, M Hannebelle, VP Patil, A Dubois, C Garcia-Mouton, G Kirsch, M Jan, K Sharma, N Guex, J Sordet-Dessimoz, J Perez-Gil, M Prakash, GW Knott, N Dhar, JD McKinney, and VV Thacker. (senior, corresponding author). Mechanopathology of biofilm-like M. tuberculosis cords. *Cell* 186(23), 5135-5150.e28, 2023.