

Hoffnung für Glatzenträger und Versuchstiere

Berliner Forscher haben das weltweit erste Haarfollikel aus Stammzellen gezüchtet. Das macht nicht nur Glatzenträgern Hoffnung.



FOTO: PICTURE-ALLIANCE / DENKOU IMAGES/DENKOU IMAGES

Wenn sich die Haare lichten, sind manche Männer schier verzweifelt. Ein Hut macht es aber nicht immer besser

Weltweit sind mehrere Hundert Millionen Menschen vom Haarausfall betroffen. Aus Kostengründen sind gerade die Kliniken in Osteuropa und in der Türkei voll mit Männern aus Westeuropa, die sich Haare auf die kahlen Stellen ihres Kopfes transplantieren lassen.

Biotechnologen der Technischen Universität Berlin (TU) haben jetzt das weltweit erste Haarfollikel samt Haar im Labor gezüchtet.

BUCH-TIPP



Gefahren der Medizin bei buecher.de:
"Was Ärzte Ihnen nicht erzählen"

ANZEIGE

Als Haarfollikel wird das Organ bezeichnet, an dessen unterem Ende das Haar gebildet wird. Der aus körpereigenen Stammzellen im Labor gezüchtete Follikel ist zwar noch etwas dünner als ein normales Kopfhaar, wird in Zukunft aber nicht nur zur Implantation von neuem Haupthaar und der Erforschung des Haarausfalls dienen, sondern er wird auch schon bald Millionen von Tierversuchen überflüssig machen.

So werden bei der häufigsten Methode, der sogenannten Eigenhaartransplantation, Anteile der noch vorhandenen Haare so versetzt, dass sich eine gleichmäßigere Verteilung auf dem Kopf ergibt. Dabei wird die eigentliche Problematik, nämlich die genetische Veranlagung zum Haarausfall, letztlich nicht verändert, sondern die vorhandenen Haare werden nur regelmäßiger verteilt. Der programmierte Haarverlust lässt sich so nicht langfristig aufhalten.

Einem Team von Biotechnologen und Medizinern um Professor Roland Lauster ist es jetzt gelungen, künstliche Haarfollikel im Labor zu züchten. Diese Haarfollikel können schon jetzt als Testsysteme für die Erforschung der Ursachen des Haarausfalls zur Verfügung gestellt werden. Doch Lauster sieht in naher Zukunft auch sehr gute Chancen, die aus dem Eigenhaar gezüchteten Follikel in kahlen Schädeln der vom Haarausfall geplagten Männer zu implantieren.

Dazu müssen aber, wie bei allen medizinischen Neuentwicklungen, zuerst noch klinische Studien durchgeführt werden, die eine Gefährdung des Menschen ausschließen und eine Wirksamkeit der Haarverpflanzung reproduzierbar nachweisen. „Die Vorbereitungen dazu sind schon im Gange“, sagt Lauster.

Neben der Untersuchung von Haarwachstum, Haarstruktur- und Pigmentierung können an diesen Haarfollikeln auch die Wirksamkeit von Substanzen sowie deren toxische Nebenwirkungen getestet werden. Denn die Haut ist für Nanopartikel eigentlich fast undurchlässig – mit einer Ausnahme: dem Weg über die Haarfollikel. Deshalb bedient die neue Erfindung auch einen gigantischen Markt: die Untersuchung von neuen Kosmetika, Cremes und Salben. Denn die rasante Entwicklung von immer neuen pharmazeutischen Wirkstoffen ließ die Anzahl der Tierversuche in den letzten Jahren exponentiell ansteigen. „Seit 1950 ist die Entwicklung von neuen Chemikalien um das 500-Fache gestiegen, ebenso wie die Tierversuche zur Zulassung derselben“, sagt Lauster.

Hinter verschlossenen Labortüren



FOTO: PA

Über 12 Millionen Tiere werden in der EU jedes Jahr in Tierversuchen eingesetzt. Der Sinn bestimmter Tierversuche ist oft nicht eindeutig erkennbar.

Um diese enorme Anzahl an Leid schaffenden Tierversuchen einzudämmen, ist eine künstliche Haut samt den Haarfollikeln ideal, da sie in einer Vorphase schon die meisten Tierversuche überflüssig macht. Denn wenn der Haarfollikel mit einer toxischen Substanz in Kontakt kommt, würde er einfach eingehen. Man brauchte sie also nicht mehr an Tieren auszuprobieren.

Die Kosmetische Industrie darf in der EU sowieso seit 2009 Wirkstoffe, die einmalig angewendet werden, nicht mehr durch Tierversuche testen, und ab 2013 werden die Tierversuche auch für alle Wirkstoffe, die mehrfach am Menschen angewendet werden, verboten sein. „Da wäre eine im Labor gezüchtete Haut samt Follikel natürlich ideal“, sagt Lauster.

Doch der Professor, der mit einem der schillerndsten Figuren der Biotechnologieszene, dem Mediziner Uwe Marx, zusammenarbeitet, will noch weiter hinaus: Die beiden Forscher wollen bis 2013 nicht nur den Haarfollikel als Testsystem etablieren, sondern auch noch andere Miniorgane wie eine kleine Leber, eine Mininiere und etwas Knochenmark züchten. Diese werden dann in einen Multiorgan-Biochip gesetzt und sollen so eine schnelle und sichere Methode darstellen, Kosmetika und pharmazeutische Wirkstoffe auf ihrem Weg zur Zulassung zu prüfen.

Dieser vom Fraunhofer-Institut für Werkstoff- und Strahltechnik (IWS) entwickelte Chip ermöglicht die Versorgung von Zellen und Organoiden in einem geschlossenen Mikrokreislauf. „Große Systeme, wie eine komplette Leber oder eine Niere, nachzubauen hat bis jetzt noch nie richtig funktioniert, Miniorgane aber schon“, erklärt Lauster. „Denn kleine Organe kann man relativ einfach über das umgebende Medium mit Nährstoffen versorgen, wogegen man für große Organe ein ganzes Blutsystem aufbauen muss.“

In den Kammern des Chips, die nur mikroliterklein sind, schaffen die Wissenschaftler ein Milieu, wie es auch in den kleinen Organeinheiten herrscht. Dafür haben sie die Kammern mit einem Röhrensystem verbunden, mit dem sie den Blutstrom simulieren. In diesem Ambiente sollen sich die jeweiligen Stammzellen so wohlfühlen, dass sie das machen, was sie in der Organogenese des normalen Organismus sowieso tun: nämlich auf bestimmte Weise zu kommunizieren, sich zu organisieren und so dann ein Organ aufzubauen.

„In Zukunft wäre dann eine Großdurchsatztechnik, also bis zu hundert solcher Mikrochips aneinandergereiht, ideal, um die toxischen Wirkungen von Hunderten von Substanzen schnell und sicher abzuschätzen“, erklärt Professor Lauster.

Gewebemodelle

Miniaturisierte humane organtypische Zell- und Gewebekulturen

FRANK SONNTAG¹, MATHIAS GRUCHOW³, ILKA WAGNER³, GERD LINDNER³, UWE MARX^{2, 3}

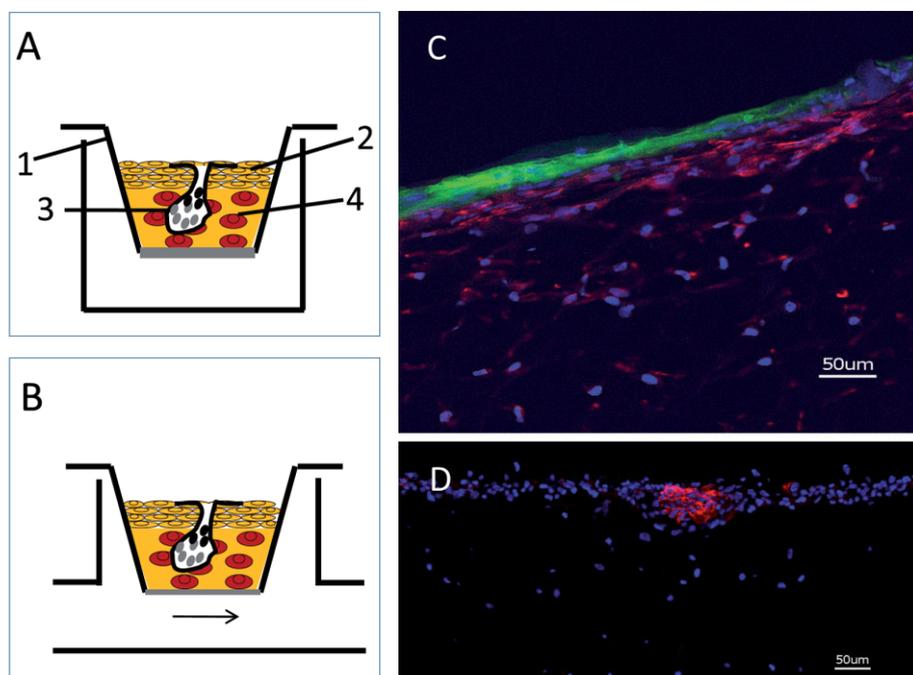
¹FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR WERKSTOFF- UND STRAHLTECHNIK (IWS), DRESDEN

²TISSUSE GMBH, SPREENHAGEN

³FACHGEBIET MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE, TU BERLIN

Für die Substanztestung wurde eine Methode zur Integration menschlicher Mikrofollikel in ein menschliches Epidermis-Dermis-Modell sowie eine vollständige Systemtechnik für die automatisierte Langzeitkultivierung in miniaturisierten, dynamischen Mikrobioreaktoren etabliert.

A method to integrate human micro follicles into a human epidermis-dermis-model as well as a complete system technology for automated long-time culture in a miniaturised, dynamic micro bioreactor was established for substance testing.



▲ **Abb. 1:** **A**, schematische Darstellung eines Epidermis-Dermis-Äquivalents mit integriertem Mikrofollikel in statischer Transwell-Kultur und **B**, in dynamischer Transwell-Kultur mit einer Fläche von 14,3 mm². 1: Transwelleinsatz; 2: mehrschichtige Epidermis; 3: Mikrofollikel; 4: Dermismodell: Fibroblasten in Fibringel. **C**, immunhistochemische Darstellung eines humanen Epidermis-Dermis-Äquivalents nach 28 Tagen Kultur in statischer Transwell-Kultur (grün: PanZytokeratin-FITC in der Epidermis; rot: Vimentin-Cy3 in der Dermis; blau: Zellkerne, gegengefärbt mit Hoechst 33342). **D**, immunhistochemische Darstellung eines humanen Mikrofollikels (rot: Versikan als Marker extrazellulärer Matrix der dermalen Papille) in einem statisch gezüchteten Hautmodell (blau: Hoechst-Kernfärbung).

■ Organtypische Gewebekulturen haben in einigen wenigen Bereichen der regenerativen Medizin bereits Anwendung gefunden. So konnten in den letzten 20 Jahren Leberunterstützungssysteme [1] sowie gezüchtete autologe Haut- und Knorpeltransplantate Eingang in die Medizin finden. Für die zulasungsrelevante Sicherheitstestung von Substanzen konnten bisher jedoch nur im Bereich der akuten Reaktionstestung auf der menschlichen Haut zwei organtypische statische Epidermis-Kurzzeitmodelle auf der Basis von Transwell-Technik validiert und in Europa in entsprechenden Richtlinien verankert werden. Weder diese validierten Methoden noch die im akademischen Bereich etablierten humanen statischen Hautmodelle sind für eine aussagekräftige Langzeittestung von Substanzen mit wiederholter Exposition auf Toxizität und Hautpenetration geeignet.

Zum einen fehlt diesen Modellen das Haarfollikel – ein Hautanhängsel, das auf der ganzen menschlichen Hautoberfläche mit Ausnahme der Handflächen und Fußsohlen vorhanden ist und eine wesentliche Eintrittspforte für Substanzen darstellt. Es ist unserer Arbeitsgruppe nun kürzlich gelungen, in statischer Zellkultur einen robusten Prozess zur Erzeugung menschlicher Haarfollikel-Äquivalente in Form von Mikrofollikeln zu etablieren [2].

Zum anderen sind alle statischen Modelle grundsätzlich dadurch limitiert, dass das periodische Fütterungsregime keine effektive kontinuierliche Versorgung wachsender Gewebeschichten sicherstellt und damit ein qualifizierter Langzeitbetrieb erschwert ist. Auch sind diese für spätere Hochdurchsatztestung nicht hinreichend miniaturisiert und automatisiert. Das einzige robuste automatisierte System für statische Hautmodelle ist die „Tissue Factory“ der Fraunhofer-Gesellschaft (www.tissue-factory.com). Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich erste Prototypen von dynamischen Mikrobioreaktoren für die gemeinschaftliche Züchtung von Leber-, Knochenmark- und Nervengewebe im Objektträgerformat entwickeln [3] und ein verlässli-

ches Prozedere für ein schnelles Re-Design und zügige Prototypenfertigung auch für andere Gewebetypen, wie Haut, etablieren.

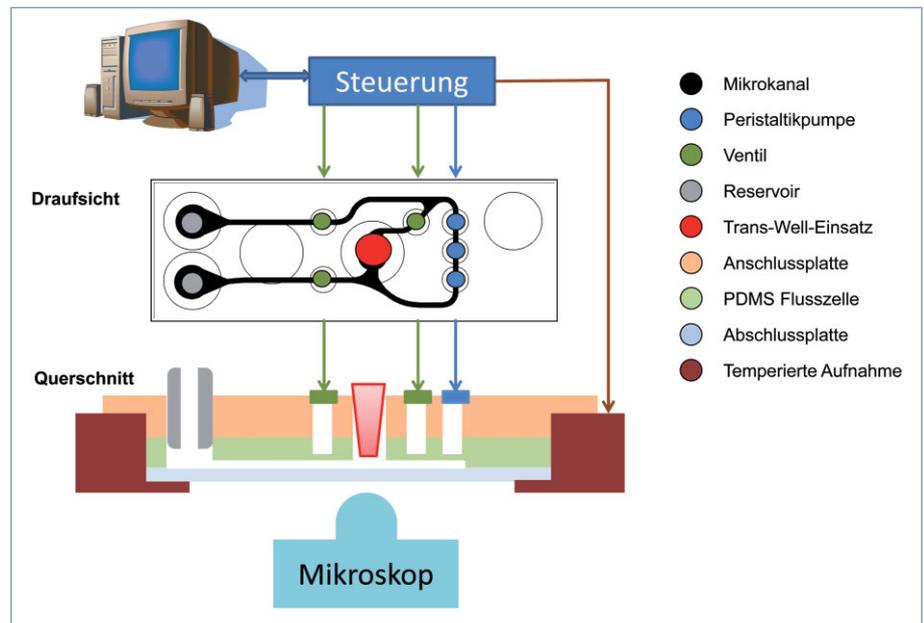
Ausgehend von diesen beiden Grundvoraussetzungen ist es uns nun mit der vorliegenden Arbeit gelungen, einerseits eine Methode zur Integration menschlicher Mikrofollikel in ein menschliches Epidermis-Dermis-Modell in dem kleinsten kommerziell erhältlichen Transwell-Format – 14,2 Quadratmillimeter Epidermisoberfläche – zu etablieren. Andererseits haben wir eine vollständige Systemtechnik für die Langzeitkultivierung derartiger miniaturisierter Transwell-Hautmodelle in dynamischen Mikrobioreaktoren im Objektträgerformat etabliert (**Abb. 1B**). Mit dieser dynamischen Testplattform erweitert sich das Spektrum der vorhandenen automatisierten statischen Hauttestplattformen für die Kurzzeittestung (akute Exposition) um eine Alternative für die Langzeittestung (subchronische und chronische Exposition).

Aufbau eines statischen Transwell-Hautmodells im 96-Well-Format

In 96-Well-Transwell-Platten (Corning, USA) wurde zunächst über einen Zeitraum von 28 Tagen ein humanes Epidermis-Dermis-Modell etabliert. Zu diesem Zweck wurde zunächst eine Fibrinmatrix aus Fibrinogen, Thrombin, Aprotinin sowie 15.000 humanen dermalen Fibroblasten hergestellt. Nach drei Tagen wurde das Medium von DMEM (*Dulbecco's modified Eagle's medium*) mit zehn Prozent fetalem Kälberserum auf DermaLife-Medium umgestellt und 15.000 Keratinozyten pro Transwell ausgesät. Nach weiteren sieben Tagen wurde das Gel an die Luft-Flüssigkeits-Grenze gehoben, wobei weiterhin alle zwei Tage ein Medienaustausch erfolgte. Der Nachweis der Ausprägung von Epidermis-Dermis-Struktureigenschaften wurde durch immunhistochemische Analysen von Transwell-Kulturen am Tag 28 der Züchtung durchgeführt.

Integration von humanen Mikrofollikeln in das statische Hautmodell

Parallel zur Etablierung der Hautzellkulturen in Transwell-Einsätzen wurden humane Mikrofollikel aus dermalen Papillenzellen nach der bereits publizierten Methode [2] separat in statischer Kultur bis zu einem Durchmesser von ca. 100 Mikrometer pro Mikrofollikel angezüchtet. Für die Integration in die Transwell-Hautkulturen wurde die Epidermisschicht in den Transwell-Einsätzen mit



▲ **Abb. 2:** Schematischer Aufbau der Technologieplattform zum Betrieb dynamischer Mikrobioreaktoren für die Kultivierung von menschlichen Hautäquivalenten mit integrierten Haar-Mikrofollikeln. Der Medienkreislauf, in dem sich der Transwell-Einsatz befindet, ist über Ventile mit dem Medien- und Abfallreservoir verbunden. Ein geregeltes Zusammenspiel von Mikropumpe und Ventilen ermöglicht eine kontinuierliche Auffrischung des Kreislaufs und die Regelung des Medienpegels. Pumpen und Ventile werden durch pneumatische Auslenkung der Membran gesteuert, indem auf der flüssigkeitsabgewandten Seite der Membran wahlweise Über- bzw. Unterdruck angelegt wird.

einer sterilen Mikroglaspipette von 110 Mikrometer Durchmesser (BioMedical Instruments, Deutschland) unter Einsatz einer Mikromanipulationseinheit (Luigs Neumann, Deutschland) durchstochen und jeweils ein Mikrofollikel pro Transwell-Kultur in den Stichkanal eingesetzt. Danach wurden die Transwell-Einsätze weitere 14 Tage kultiviert. Eine weitere Methode der Integration der Mikrofollikel ist die Zweiteilung des Fibringels. Hierbei polymerisiert erst der untere Teil des Gels, bevor der zweite Teil, der zusätzlich die Mikrofollikel enthält, zugegeben wird, auf dem unteren Gel aushärtet und sich mit ihm verbindet. Die weitere Kultivierung erfolgt wie bei dem Hautmodell ohne Mikrofollikel, und nach Abschluss der Kultur werden die Transwell-Einsätze durch Kryokonservierung fixiert, mit einem Kryotom geschnitten und immunhistochemisch gefärbt.

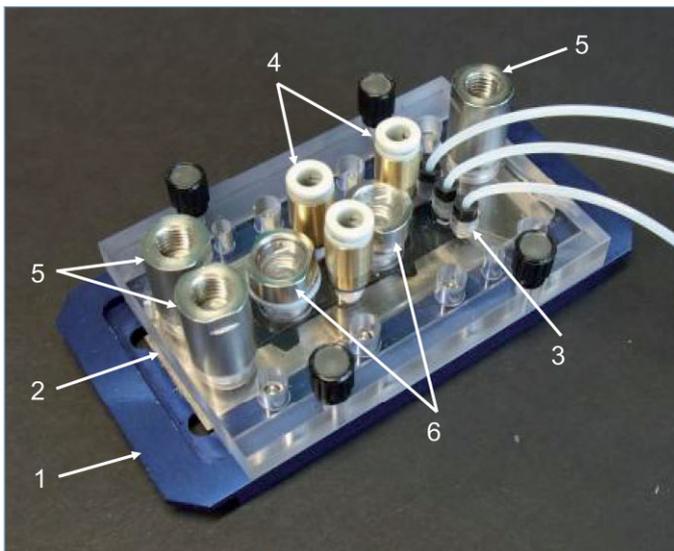
Ergebnisse der statischen Gewebezücht

In einer durchschnittlichen Kulturzeit von 28 Tagen konnten in Transwell-Einsätzen im 96-Well-Format zunächst Hautmodelle etabliert werden, die eine mehrschichtige Epidermis von lediglich 14,3 Quadratmillimeter Fläche auf einer Dermissschicht ausbildeten

(**Abb. 1A und C**). Mittels Mikromanipulation bzw. durch Aufbringung der Mikrofollikel auf die Dermissschicht vor Zugabe der Keratinozyten konnten in derartigen Hautmodellen erfolgreich Mikrofollikel aus humanen dermalen Papillenzellen – Vorläufer humaner Haarfollikel – integriert und über 14 Tage in Ko-Kultur gezüchtet werden (**Abb. 1D**). Eine Polarisierung dieser Mikrofollikel sowie die Ausbildung von Haarschäften konnte in den statischen Transwell-Kulturen bedingt durch ineffiziente Nährstoffdiffusion jedoch nicht erreicht werden. Um diesen Mangel zu beheben, wurden in ersten Versuchen Hautmodelle in einem dynamischen Mikrobioreaktor für sieben Tage kultiviert, um die Versorgung der Hautmodelle und des Mikrofollikels zu optimieren.

Technologieplattform für dynamische Mikrobioreaktoren

Herzstück der entwickelten Testplattform sind maßgeschneiderte *lab-on-a-chip*-Systeme mit integrierter Mikrozirkulation und autarker Temperierung. Die Steuerung dieser Chips erfolgt über ein autarkes, Mikrokontrollerbasiertes Gerätesystem, welches neben den integrierten Mikropumpen auch die Temperierung steuert, Messdaten erfasst und spei-



◀ **Abb. 3:** Dynamischer Hauttest-Mikrobioreaktor bestehend aus temperierbarem Support (1), Stapel aus Chip und Anschlussplatte mit angegossener Polydimethylsiloxan-(PDMS)-Flusszelle (2), Peristaltikpumpe (3), Ventilen (4), Reservoiren (5) und Transwell-Einsätzen (6).

chert, Grenzwerte überwacht sowie den Datenaustausch mit dem zentralen Steuerrechner realisiert (**Abb. 2**). Optional können die Chips mit unterschiedlichen Online-Monitoring-Systemen ausgelesen und charakterisiert werden. Weiterhin können sie über entsprechende Adapterplatten in etablierte Laborautomationssysteme integriert werden, was eine automatisierte Zell- und Gewebebestückung, die automatisierte Zugabe von Testsubstanzen sowie die automatisierte Erfassung von Prozessparametern ermöglicht.

Für die Realisierung dieser miniaturisierten Mikrokreislaufsysteme wurde die etablierte, modulare MicCell-Biochipplattform um eine Technologie zur Realisierung pneumatisch betriebener Peristaltikmikropumpen erweitert. Das Herzstück der Chips bildet eine Flusszelle aus Polydimethylsiloxan (PDMS), die an eine Anschlussplatte aus Polycarbonat angegossen und gegen eine Abschlussplatte, z. B. einen Glasobjektträger, gedichtet wird.

In An- und Abschlussplatte können Sensoren (Elektroden, Mikrolinsen), Aktoren (Heizelemente, Elektromagnete, Piezowandler) sowie Anschlüsse für die Fluidik und Pneumatik integriert werden. Für den Brutschrank-unabhängigen Betrieb gibt es Aufnahmevorrichtungen mit autarker Temperierung, basierend auf Umlaufthermostaten oder elektrischen Heizelementen und Temperatursensoren.

Die Flusszelle beinhaltet das Mikrofluidiksystem, bestehend aus Kanälen, Zellkultursegmenten, Pumpenmembranen, Ventilen sowie optionalen Sensoren und Aktoren. Sie wird durch Abformung von einem Masterwerkzeug gefertigt, welches mittels Lasermi-

kromaterialbearbeitungstechnologie oder lithografisch gefertigt werden kann.

Die integrierten Peristaltikmikropumpen bestehen aus drei in Reihe geschalteten Pumpkammern. Das Volumen der Pumpkammern kann durch pneumatische Auslenkung der Membran aktuiert werden, indem auf der flüssigkeitsabgewandten Seite der Membran wahlweise Über- bzw. Unterdruck angelegt wird. Über die Einschraubtiefe der Formeinsätze kann die Dicke der Pumpmembranen definiert eingestellt werden; typische Werte liegen zwischen 300 und 700 Mikrometer. Die entwickelten pneumatischen Mikropumpen eignen sich sehr gut für den aktiven Flüssigkeitstransport in zellbasierten Anwendungen, da sie keine elektrischen oder magnetischen Felder emittieren, aufgrund der geringen Größe in jeden Chip integrierbar sind, vollständig autoklavier- und sterilisierbar sind, in großer Stückzahl mit überschaubaren Kosten herstellbar sind und verbunden mit weiteren Mikrofluidikstrukturen die Realisierung eines geschlossenen Kreislaufsystems ermöglichen. Die Peristaltikmikropumpen wurden mithilfe von Strömungssensoren sowie durch Aufzeichnung der Bewegung von fluoreszenzmarkierten Nanopartikeln charakterisiert.

Die entwickelten Chips sind bei Verwendung transparenter Abschlussplatten mikroskopierbar und ermöglichen so beispielsweise die nicht-invasive, ortsaufgelöste, optische Messung von NADH oder Sauerstoff. Parallel steht ein maßgeschneidertes Fluoreszenzmesssystem zur Verfügung, mit welchem für zwei Wellenlängenbereiche die mittlere Fluoreszenzintensität in einem $500\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$ großen Volumen erfasst werden

kann. In Kombination mit geeigneten Lebendzell-Imaging-Farbstoffen kann so beispielsweise die Vitalität der Zellen beurteilt werden.

Weiterhin können Elektroden in die Abschlussplatten integriert werden, was die Erfassung von Feldpotenzialen an elektrisch aktiven Zellen oder elektrochemische Untersuchungen ermöglicht.

Hauttestplattform auf der Basis dynamischer Mikrobioreaktoren

Die Hauttestplattform besteht aus den oben beschriebenen dynamischen Mikrobioreaktoren im Objektträgerformat, die in der Lage sind, die oben eingesetzten Transwell-Einsätze fluidisch dicht in einen regelbaren Medienkreislauf aufzunehmen (**Abb. 3**). Darüber hinaus ist im Gegensatz zu den meisten bisher bekannten Chip-Mikrobioreaktoren [4] die Pumpe direkt auf dem Chip installiert, sodass das Volumen des Medienkreislaufs (21 Mikroliter) zum Volumen des Hautmodells (70 Mikroliter) in einem angemessenen Verhältnis steht. Der Medienkreislauf ist über Ventile mit dem Medien- und Abfallreservoir verbunden. Ein geregeltes Zusammenspiel von Mikropumpe und Ventilen ermöglicht eine kontinuierliche Auffrischung des Kreislaufs und die Regelung des Medienpegels. ■

Literatur

- [1] Captano G, Gerlach JC (2007) Bioreactors for liver tissue engineering. *Topics in Tissue Engineering* 3:1–42
- [2] Lindner G, Horland R, Wagner I et al. (2001) De novo formation and ultra-structural characterization of a fiber-producing human hair follicle equivalent in vitro. *J Biotechnol* 152:108–112
- [3] Sonntag F, Schilling N, Mader K et al. (2010) Design and prototyping of a chip-based multi-micro-organoid culture system for substance testing, predictive to human (substance) exposure. *J Biotechnol* 148:70–75
- [4] Baker M (2011) Technology feature. A living system on a chip. *Nature* 471:661–665

Korrespondenzadresse:

Dr. Uwe Marx
Technische Universität Berlin
Fachgebiet Medizinische Biotechnologie
Gustav-Meyer-Allee 25
D-13355 Berlin
Tel.: 0314-27911
Fax: 0314-27914
uwe.marx@tu-berlin.de

AUTOREN

**Ilka Wagner**

Jahrgang 1986. 2004–2010 Studium Biotechnologie. Seit 2010 Promotion an der TU Berlin.

**Mathias Gruchow**

Jahrgang 1985. 2003–2009 Studium Elektrotechnik an der TU Dresden mit Schwerpunkt biomedizinische Technik. Seit 2010 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der TU-Berlin mit Arbeitsort Fraunhofer IWS, Dresden.

**Frank Sonntag**

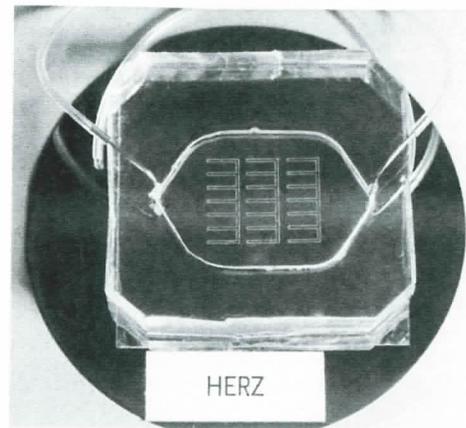
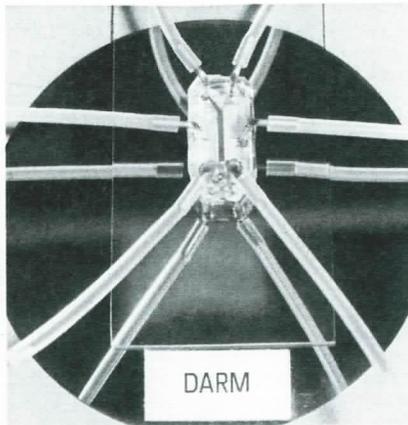
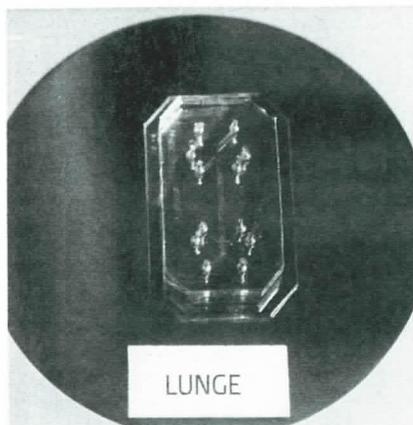
Jahrgang 1976. 1995–2000 Studium Elektrotechnik an der TU Dresden mit Schwerpunkt biomedizinische Technik. 1997–2000 Zusatzstudium Perfusionstechnik 2000–2002 Projektleiter am Institut für Medizintechnik Dresden e.V. Seit 2003 Projektleiter am Fraunhofer IWS, Dresden. 2010 Promotion an der TU Dresden.

**Gerd Lindner**

Jahrgang 1971. 1991–1996 Studium der Biochemie, 2000 Promotion an der FU Berlin. 2000–2001 Laborleitung in der Haut- und Poliklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf der Universität Hamburg. 2002–2005 Nachwuchsgruppenleiter am Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin. Seit 2006 Teilprojektleiter am Institut für Biotechnologie der TU Berlin.

**Uwe Marx**

Jahrgang 1964, 1982–1988 Studium Humanmedizin, 1991 Promotion an der Charité Berlin. 1988–1995 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Charité Berlin. 1995–2000 Leiter des Bereiches Medizinische Biotechnologie, Universitätsklinikum Leipzig. 2000–2010 Forschungsleiter ProBioGen AG, Berlin. Seit 2010 Projektleiter an der TU Berlin.



Eine Lunge, die atmet (ganz links), ein Darm voller Verdauungsbakterien (Mitte) und ein Herz mit Blutkreislauf – die am Wyss Institute in Harvard entwickelten Kunstorgane sind kaum daumengroß.

CHIP ERSETZT RATTE

Miniaturorgane, auf einem Chip zu einem Organismus zusammengeschaltet, könnten bald eine Alternative zu herkömmlichen Medikamententests bieten.

VON CHRISTIAN BUCK

Der Schrank ist voller Organe – und sie scheinen sich an diesem ungewöhnlichen Platz ausgesprochen wohlfühlen. Geschützt vor widrigen Umwelteinflüssen, bei 37 Grad Temperatur und bestens mit Nährstoffen versorgt, können sich Leber, Darm und Haut hinter der Tür des Inkubators im Institut für Biotechnologie der TU Berlin ungestört entwickeln. Doch wer in den hellgrauen Brutschrank hineinschaut, wird vergeblich nach Herz, Lunge oder Leber suchen, wie man sie aus medizinischen Fachbüchern oder anatomischen Sammlungen kennt. Stattdessen lagern dort nur unscheinbare Glasplatten von der Größe einer Kreditkarte, angeschlossen an durchsichtige Plastikschläuche.

„Multi-Organ-Chip“ nennen die Berliner Wissenschaftler ihre Entwicklung, die in einigen Jahren zu einem Umbruch beim Test neuer Medikamente führen könnte: In ihrem Brutschrank arbeiten winzige Organkopien, die von einem künstlichen Blutkreislauf mit Nährstoffen versorgt werden und die Verhältnisse im menschlichen Körper sehr genau nachbilden. Derzeit passen maximal zwei dieser Miniaturimitate plus Blutkreislauf auf einen Chip, zum Beispiel Leber und Haut. „Damit lässt sich bereits die Wirkung von Cremes untersuchen“, erklärt Laborleiterin Alexandra Lorenz. „Deren Wirkstoffe werden über die ‚Haut‘ aufgenommen und wandern mit dem Blutkreislauf in die ‚Leber‘, wo sie dann in den Stoffwechsel eingebaut werden.“

Die Hautkopie des Multi-Organ-Chips besteht aus einem kleinen Plastikzylinder von etwa einem Zentimeter Durchmesser, der in die Glasplatte gesteckt wird. In ihm haben die Wissenschaftler drei Lagen Gel aufeinander geschichtet, in denen verschiedene Typen von Hautzellen leben. Sie bilden die drei Schichten der menschlichen Haut nach: Die Epidermis als äußerste Schicht, dann die darunterliegende Lederhaut (Dermis) und die Unterhaut. Jede Lage ist etwa 200 Mikrometer dick, und zusammen verhalten sie sich wie das biologische Original. Geben die Forscher einen Wirkstoff auf das Hautimitat, wandern dessen Moleküle durch alle Schichten, reagieren mit den Zellen, gelangen in den Blutkreislauf und erreichen schließlich die benachbarte Mini-Leber.

Den gesamten menschlichen Körper können die Wissenschaftler damit zwar noch immer nicht abbilden, aber sie kommen den Vorgängen dort bereits recht nahe – viel näher zumindest als mit den Standardmethoden der Arzneimittelforschung: Heute testen Pharmakonzerne neue Wirkstoffe in zweier- oder dreidimensionalen Kulturen, die aber nur aus Zellen einer Art bestehen und auch keinen Blutkreislauf aufweisen – sie schwimmen darum quasi in ihren eigenen Ausscheidungsprodukten. Außerdem müssen jedes Jahr Millionen von Versuchstieren ihr Leben lassen, um Effizienz und Nebenwirkungen neuer

Fotos: Joshua Tauber

Medikamente zu untersuchen. Das Verfahren ist nicht nur ethisch sehr umstritten, sondern zudem in vielen Fällen wenig aussagekräftig, weil es sich nicht auf den Menschen übertragen lässt. Kein Wunder, dass die Pharmakonzerne nach Alternativen suchen, die bessere Ergebnisse liefern, keinen Protest hervorrufen und zugleich weniger Zeit und Geld kosten.

Die künstlichen Organsysteme auf Chips könnten diese Alternative sein: „Wenn es uns gelingt, in einigen Jahren eine Vielzahl von Organen samt Blutkreislauf auf einem Chip unterzubringen, lassen sich damit die Versuche in Zellkulturen und mit Tieren ersetzen“, glaubt Uwe Marx, Leiter des Programms „Multi-Organ-Chip“ an der TU Berlin. Noch sind die Berliner nicht so weit – aber das Ziel haben sie klar vor Augen: In etwa drei Jahren sollen fünf Organe auf einen Chip gleicher Größe passen, in fünf Jahren sollen es ungefähr zehn sein – darunter Leber, Darm, Gehirn, Niere, Herz und Lunge. Natürlich werden diese Kunstorgane weder denken können noch ein Herz mit seinen vier Kammern nachbilden. Entscheidend ist vielmehr, dass sie dem Original nahe genug kommen, um die Wirkung potenzieller Medikamente zu untersuchen.

Ob deren Wirkstoffe tatsächlich Krankheiten kurieren, werden zunächst wohl immer noch klassische klinische Studien zeigen müssen. Doch Marx gibt sich auch hier optimistisch: „Vielleicht lösen unsere Chips später sogar die klinischen Tests der Phasen eins und zwei ab, mit denen Wirkungen und Nebenwirkungen an menschlichen Versuchspersonen getestet werden.“

Ob der ambitionierte Plan der Berliner Wissenschaftler tatsächlich aufgeht, hängt von der Finanzierung ab: Für die erste Phase der Entwicklung hat das Team 2010 im Rahmen des „GO-Bio“-Wettbewerbs vom Bundesforschungsministerium drei Millionen Euro bekommen. Eine Anschlussfinanzierung ab 2013 wird nur genehmigt, wenn aus dem Projekt ein Unternehmen entsteht, das auch private

Investoren für sich begeistern kann. Derzeit ist Marx darum auf der Suche nach Geldgebern, wobei er gute Argumente hat: Neben dem Chip-Aufbau hat das Berliner Team auch den künstlichen Blutkreislauf und die Kultivierung der Mini-Organen patentiert.

Aber die Konkurrenz schläft nicht – so arbeitet auch ein Team um Donald Ingber vom Wyss Institute der Universität Harvard an Organimitaten. Die US-Forscher haben beispielsweise eine künstliche Lunge gebaut: Dazu wird ein winziger Kanal in einem Stückchen Plastik durch eine dünne Membran in zwei Hälften geteilt. Eine Seite der Membran lassen die Wissenschaftler von Lungenzellen besiedeln, die andere von Blutgefäßzellen. Selbst Atembewegungen können sie nachbilden – mithilfe zweier weiterer Kanäle, die rechts und links des Hauptkanals verlaufen und von ihm durch elastische Wände getrennt sind: Ein rhythmischer Unterdruck darin sorgt dafür, dass sich das Sandwich aus Zellen und Membran rhythmisch ausdehnt und wieder zusammenzieht.

Damit steht der künstlichen Atmung nichts mehr im Weg: Sauerstoff aus dem einen Teil des Kanals wandert durch die Schicht mit den Lungenzellen, die Membran und die Blutgefäßzellen in den anderen Teil – so wie eine echte Lunge den Sauerstoff in winzigen Lungenbläschen sammelt und an die umgebenden Kapillargefäße abgibt. Die mechanische Bewegung der Kunstlunge spielt dabei eine wichtige Rolle: Ingbers Untersuchungen zeigen, dass Sauerstoff und Giftstoffe die Membran besser durchqueren können, wenn sich das System bewegt. Mit ihrer künstlichen Lunge können die US-Forscher sogar die Reaktion des Immunsystems auf Eindringlinge studieren: Wenn sie Darmbakterien vom Typ *Escherichia coli* in den Luftkanal geben, wandern weiße Blutkörperchen aus dem Blutkanal durch die Membran und bekämpfen die Schädlinge.

Sogar einen künstlichen Darm hat Ingbers Gruppe gebaut. Der Organchip beherbergt innen nicht nur menschliche Zellen, sondern darüber hinaus viele Bakterien. Die lösen an dieser Stelle keine Krankheiten aus, sondern sind wichtig für die Verdauung. Auch Ingber will in Zukunft mehrere einzelne Organe zu einem Kunstorganismus verschalten, um die Wirkung neuer Medikamente zu untersuchen. Wie sein deutscher Kollege Uwe Marx ist er überzeugt, dass die Methode zu besseren Ergebnissen und weniger getöteten Versuchstieren führen wird. „Unsere künstliche Lunge hat gezeigt, dass man damit sowohl die Aufnahme von Luftpartikeln als auch die Immunreaktion auf schädliche Mikroben nachahmen kann“, sagt Ingber. „Damit ist der Nachweis erbracht, dass Organe auf Chips in Zukunft viele Tierversuche ersetzen könnten.“ Auch die Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) des US-Verteidigungsministeriums glaubt offensichtlich an das Konzept: Mit bis zu 37 Millionen Dollar will sie Ingbers Institut fördern, um zehn Kunstorgane auf Chips zu einem menschlichen Mini-Organismus zu kombinieren.

10 Organe
passen auf nur
1 Chip.