

Quelle: Fraunhofer IGB

Organs-on-a-Chip: Neue Perspektiven in der Medikamenten- entwicklung und Personalisierten Medizin

Alexander Mosig, Janna Nawroth und Peter Loskill

Organs-on-a-Chip werden immer häufiger als ethisch vertretbare Alternative zu Tierversuchen genannt und wurden kürzlich vom World Economic Forum zu den "Top 10 Emerging Technologies in 2016" gezählt. Was aber sind Organ-on-a-Chip-Systeme und wo liegt ihre Anwendung?

Die Kosten zur Einführung eines neuen Medikaments von der Entwicklung bis zur Markteinführung betragen bis zu 2,8 Milliarden Euro [1]. In einem mehrstufigen Entwicklungszyklus entsteht aus durchschnittlich 10.000 Prüfsubstanzen im Verlauf der Wirkstoff-

entwicklung über die vorklinische und klinische Testphase im Schnitt nur ein Wirkstoff, der abschließend eine behördliche Zulassung als Voraussetzung für die Marktfähigkeit enthält. Ein solcher Entwicklungszyklus dauert typischerweise mehr als 10 Jahre und die hierfür notwendigen Kosten haben sich in den letzten 20 Jahren um über 1.400 % erhöht [1]. Trotz der stetig ansteigenden Investitionen in Forschung und Entwicklung ist die Anzahl der zugelassenen Medikamente dabei jedoch relativ konstant geblieben (► Abb. 1). Neue Medikamente müssen vor der Zulassung eine hö-

here Wirksamkeit gegenüber bereits eingeführten Substanzen aufweisen und sollten dabei geringere Nebenwirkungen verursachen. Dies stellt, abhängig von Wirkmechanismus und Zielorgan, ganz unterschiedliche Herausforderungen an die Entwicklung neuer Medikamente.

Eine der größten Hürden ist die Übertragung präklinischer Forschungsergebnisse an Zellkulturen und Tiermodellen auf den Menschen. Besonders häufig führen fehlende Wirksamkeit oder unvorhergesehene Toxizität im Menschen

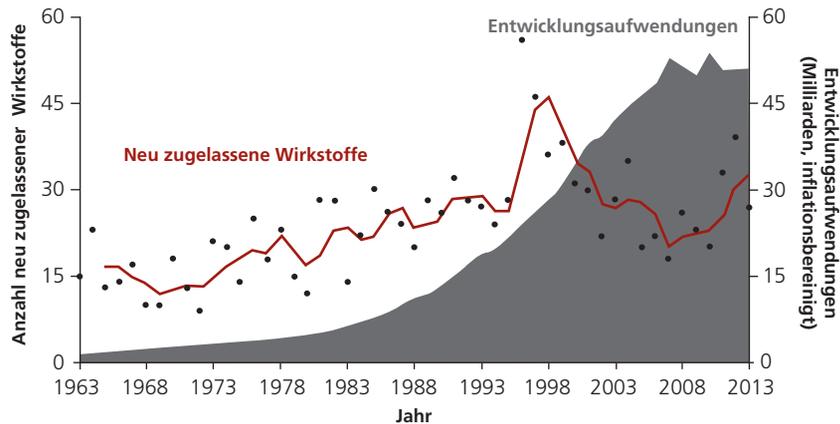


Abb. 1: Verlauf der Entwicklungskosten und der Anzahl zugelassener Wirkstoffe in den letzten Jahrzehnten veröffentlicht in 2014 in einem Briefing des Tufts Center for the Study of Drug Development (*Briefing: Cost of Developing a New Drug November 18, 2014, Joseph A. DiMasi*)

zur kostspieligen Eliminierung vieler Prüfsubstanzen in den klinischen Testphasen [2] (► Abb. 2). Umgekehrt ist möglich, dass Toxizitätsmechanismen, die speziesspezifisch in Tiermodellen auftreten und zur Aufgabe des jeweiligen Wirkstoffes führen, für den Menschen keine Gefahr darstellen. Zu den bislang schwer identifizier- und isolierbaren Toxizitätsmechanismen gehören Reaktionen, die mehr als ein Organ oder Gewebe involvieren. Ein Beispiel hierfür ist die chemisch-induzierte aber durch das Immunsystem vermittelte Hepatotoxizität. Diese Formen der Toxizität zählt zu den am häufigsten in der präklinischen Testung übersehenen Toxizitätsmechanismen [4]. Toxische Metabolite werden hier in der Leber gebildet und führen nachfolgend zu einer Aktivierung von Immunzellen, der Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und letztendlich zu einer Schädigung der Leber. Das Antibiotikum Trovafloxacin, das nach Markteinführung aufgrund idiosynkratischer Toxizität wieder vom Markt genommen werden musste, ist hierfür ein prominentes Beispiel. Erst nach Markteinführung wurde erkannt, dass nach Aktivierung des Wirkstoffs in An-

wesenheit bakterieller Lipopolysaccharide, die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine bei den betroffenen Patienten zu einer Schädigung der Leber führt [5, 6]. Ein weiteres Beispiel ist Naphthalin, ein Gefahrstoff, dessen Toxizität in der präklinischen Testung mit konventionellen In-vitro-Testmethoden nur schwer erfassbar ist. Naphthalin ist ein polycyclischer Aromat und Hauptbestandteil von Mottenkugeln und wichtiger Grundbaustein bei der Synthese von im Haushalt genutzten Chemikalien. Im menschlichen Körper ent-

stehen nach oraler Aufnahme von Naphthalin in der Leber toxische Metabolite, die zu einer Absenkung der Verfügbarkeit von Glutathion, einem präventiv wirksamen Substrat zum Schutz vor reaktiven Sauerstoffverbindungen, führen [7]. Nach erhöhter Exposition gegenüber Naphthalin kommt es neben einer Schädigung der Leber zur Bildung von Tumoren und Ödemen in der Lunge [8, 9].

Modelle der präklinischen Testung

Typischerweise werden für solche Untersuchungen in der präklinischen Phase zunächst biochemische und zellbasierte In-vitro-Assays durchgeführt, gefolgt von Studien an Tiermodellen, die von Zebrafischen über Ratten und Mäuse bis hin zu Hunden und Affen reichen. Bei den zellbasierenden Assays werden zumeist Multititerplatten von zweidimensional gewachsenen Zellverbänden eingesetzt und mit verschiedenen (häufig optischen) Analysemethoden erfasst. Als Zellsysteme werden dabei kostengünstige und einfach zu handhabende immortalisierte Zelllinien, z. B. HEK- oder HepG2 Zellen, und in selteneren Fällen primäre Zellen eingesetzt. Diese Systeme sind zumeist

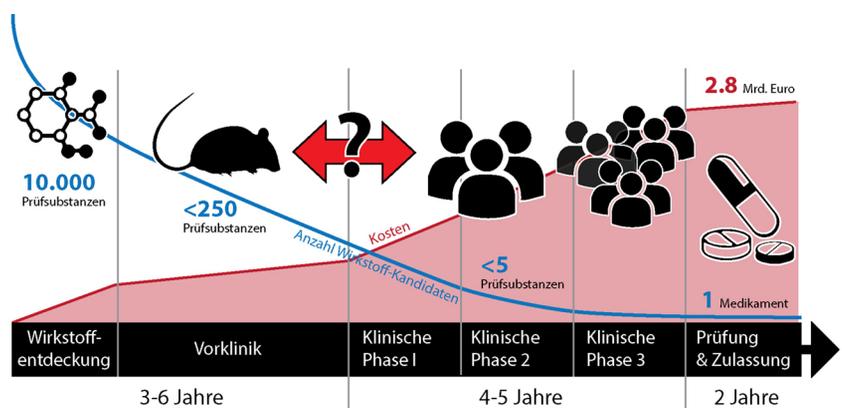


Abb. 2: Typische Kosten, Zeitverlauf und Erfolgsrate der Wirkstoff-Entwicklung in den 2010er Jahren. Die fehlende Prädiktivität der präklinischen Testung führt zur Eliminierung vieler Prüfsubstanzen in der klinischen Phase, verbunden mit einem steilen Anstieg der Gesamtkosten [1, 3]

hochdurchsatzfähig, bilden aber in keiner Weise die In-vitro-Gewebe-Struktur bzw. -funktion und die Einbindung in den Blutkreislauf nach und haben dementsprechend starke Einschränkungen in ihrer Prädiktivität für Wirksamkeit und Toxizität im Menschen. Eine sekundär wirksame Toxizität, bei der toxische Metabolite nicht direkt am Ort ihrer Wirkung entstehen, sondern wie im Fall von Naphthalin zunächst in der Leber gebildet werden müssen, ist mit konventionellen zellbasierten Assays schwer erfassbar. Zur Identifikation dieser Toxizitätsmechanismen sind komplexe In-vitro-Testsysteme erforderlich. Diese Testsysteme müssen neben definierten StoffwechsellLeistungen einzelner Organe auch die potentielle Beteiligung des Immunsystems einschließen. Hierfür werden bislang Tiermodelle benötigt, in denen der komplexe Wirkmechanismus auf systemischer Ebene unter Berücksichtigung von Organ-Wechselwirkungen erfasst werden kann [10].

Als Tiermodelle werden meist Nagetiere, wie etwa die Maus oder die Ratte, eingesetzt, da diese Tierarten eine kurze Generationszeit haben und außerdem in hoher Besattdichte gehalten werden können. Im Vergleich zum Menschen weisen diese Tiermodelle allerdings aufgrund evolutionär voneinander abweichenden Entwicklungen in der Anpassung an unterschiedliche Lebensräume und Ernährungsstrategien speziesspezifische physiologische Unterschiede auf. In einer vielbeachteten Arbeit beschrieben beispielsweise Seok *et al.*, dass die zellulären Mechanismen der Genregulation bei Entzündungsreaktionen infolge von Verbrennungen, Traumata oder Endotoxämie zwischen Tier und Mensch kaum miteinander vergleichbar sind [11]. Diese Arbeit gab den Anstoß zu einer anhaltend kontrovers geführten Debatte über die

prinzipielle Nutzbarkeit von Tiermodellen in der biomedizinischen Forschung [12]. Wegen bislang fehlender Alternativen aber werden allein in Deutschland jährlich fast drei Millionen Versuchstiere getötet (nach Bericht des Ministeriums für Ernährung und Landwirtschaft für das Jahr 2016). Diese Zahlen zeigen, dass ein dringender Bedarf an humanen In-Vitro-Testsystemen besteht.

Vorteile von Organ-on-a-Chip Modellen

Durch Nutzung humanen Zellmaterials lassen sich speziesspezifische Unterschiede zwischen Tier- und Humanstudien sowie die Tötung von Labortieren prinzipiell vermeiden. In konventionellen Zellkulturen wird jedoch die strukturelle Anordnung unterschiedlicher, zum Teil hochspezialisierter Zelltypen innerhalb eines Organs zumeist nicht berücksichtigt. Für die Abbildung einer physiologischen Zellfunktion sind definierte Zell-Zell-Interaktionen jedoch von außerordentlicher Bedeutung. So zum Beispiel haben mechanostimulatorische Reize bei der Atmung [13] und Darmperistal-

tik [14] oder die heterogene Versorgung der Gewebe mit Nährstoffen und Sauerstoff [15] einen bestimmenden Einfluss auf die Ausbildung und Regulierung einer mikrophysiologischen Umgebung. Eine Störung dieser mikrophysiologischen Bedingungen ist deshalb die Grundlage fast aller nicht-genetisch bedingten Erkrankungen [16].

Organ-on-a-Chip-Modelle haben das Ziel, diese mikrophysiologischen Bedingungen möglichst lebenssecht in vitro abzubilden und damit die typischen Nachteile konventioneller Zellkulturen weitestgehend zu vermeiden. Eine große Herausforderung bei der Kultivierung komplexer, dreidimensionaler Organmodelle unter physiologisch relevanten Bedingungen besteht in der Aufrechterhaltung ihrer Funktion über längere Zeiträume. Die Mikrofluidik und die darauf aufbauenden mikrofluidisch perfundierenden Biochip-Systeme bilden die Grundlage zur langfristigen und standardisierten Versorgung solcher künstlichen Gewebe und stellen deshalb eine bedeutende Wei-

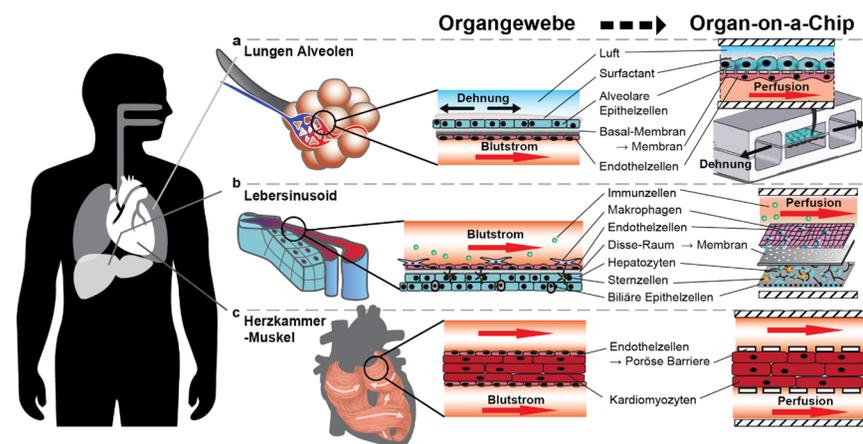


Abb. 3: Beispiele von Organ-on-a-Chip Systemen. (a) Der Alveolar-Chip (Harvard Universität/Emulate Inc.) reproduziert die Gewebestruktur sowie Scher- und Dehnkräfte an der Grenzfläche zwischen Atemluft und Kapillarblut. (b) Der Leber-Chip (Universitätsklinikum Jena) bildet das Zusammenspiel von Lebergewebe, Sauerstoffversorgung und zirkulierenden Immunzellen nach. (c) Der Herzmuskel-Chip (Fraunhofer IGB/Universität Berkeley) reproduziert die anisotropische Anordnung, Kontraktion und Reizweiterleitung der Kardiomyozyten sowie deren Versorgung über Kapillargefäße in der Herzkammer

terentwicklung bisheriger Zellkulturansätze dar. Organ-on-a-Chip Systeme wurden von Bhatia und Ingber kürzlich als „... mikrofluidische Geräte für die Kultivierung lebender Zellen in kontinuierlich perfundierten, Mikrometer-dimensionierten Kammern zur Modellierung physiologischer Funktionen von Geweben und Organen“ beschrieben [17]. Diese miniaturisierten Zellkultursysteme erlauben die Kultivierung künstlich erzeugter Organgewebe zur Nachbildung einer spezifischen Organfunktion in vitro unter kontrollierten Bedingungen. Diese Organfunktion kann beispielweise eine biologische Barriere (z. B. im Darm, in der Lunge oder an der Blut-Hirn-Schranke), eine Stoffwechsel- oder Speicherfunktion (z. B. in der Leber oder im Fettgewebe) oder ei-

ne mechanische bzw. tragende Funktion (wie z. B. im Herzen bzw. im Knochen oder Knorpelgewebe) sein.

Zellquellen für Organ-on-a-Chip Systeme

Bislang wurden, ähnlich wie in klassischen Zell-Assays, in Organ-on-a-Chip Systemen vor allem immortalisierte Zelllinien (Krebszellen bzw. virustransformierte Zelllinien) verwendet. Nach zum Teil jahrzehntelanger Kultur im Labor und durch genetische Veränderungen konnte die ursprüngliche Funktionalität dieser Zellen aber meist nur unzureichend aufrechterhalten werden. Primäre humane Zellen stellen daher eine interessante Alternative für Organ-on-a-Chip Systeme dar. Die Isolation primärer Zellen, z.B.

aus Organresektionen, ist jedoch technisch anspruchsvoll und das isolierte Zellmaterial kann bereits pathologisch verändert sein. Einer geplanten Organresektion geht zudem in der Regel eine Therapie voraus, die, abhängig von der spezifischen Erkrankung und den eingesetzten Wirkstoffen, eine hohe Variabilität im isolierten Zellmaterial nach sich ziehen kann. Diese zellulären Veränderungen sind nur bedingt spezifisch erfassbar und können deshalb potentiell zu erheblichen interindividuellen Unterschieden in den kultivierten Geweben führen. Gewebe aus pathologisch veränderten primären Zellen bilden deshalb nicht notwendigerweise die jeweilige Erkrankung oder gar die Physiologie gesunder Organe im Biochip ab. Die Nutzung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS) kann hier eine Lösung darstellen. iPS-Zellen besitzen prinzipiell die Fähigkeit in geeigneter Anordnung und Kultur die Funktion unterschiedlicher Organe in vitro abzubilden. Weiterhin ruhen auf diesen Zellen die Hoffnungen der neuen Möglichkeiten einer personalisierten Medizin, mit deren Hilfe z. B. genetisch assoziierte Erkrankungen in Organ-on-a-Chip Modellen nachgebildet und neue Therapieoptionen entwickelt werden können. Solche Gewebe könnten künftig für die Entwicklung individualisierter Behandlungsmöglichkeiten genutzt werden und eröffnen vollkommen neue Perspektiven in der biomedizinischen Forschung.

Beispiele von Organ-on-a-Chip Systemen

Zur Erschließung dieser neuen Möglichkeiten müssen die grundlegenden Funktionen des jeweiligen Organs in vitro nachgebildet werden. Zum Beispiel sind alle menschlichen Organe von speziellen Gewebebarrieren umgeben, die den Austausch von Flüssigkeiten, Gasen,

Arbeitsgruppe	Institut / Firma	Land	Organsysteme
Alexander Mosig	Universitätsklinik Jena	Jena, D	Darm, Leber, Knochen, Blut-Hirn-Schranke
Peter Loskill	Fraunhofer IGB	Stuttgart, D	Herz, Fettgewebe, Retina, Haut
Martin Stelzle	NMI	Reutlingen, D	Leber
	TissUse GmbH	Berlin, D	Multi-Organ Plattform
Andries van der Meer	University of Twente	Niederlande	Gefäße, Blut-Hirn-Schranke
	MIMETAS		Leber, Gefäße, zentrales Nervensystem
Paul Wilmes	Universität Luxemburg	Luxemburg	Darm/Mikrobiom
Nathalie Picollet-D'Hahan	CEA	Frankreich	Prostata
Olivier Guenat	InSphero	Schweiz	Leber, Tumor
	Universität Bern		Lunge, Mikrogefäße
	AlveoliX (Bern Spin-Off)		Lunge
Noo Li Jeon	Seoul National University	Südkorea	Gehirn, Blutgefäße, Lymphgefäße
	CN Bio	UK	Leber
Linda Griffith	MIT	USA	Multiorgane
James Hickman	University of Central Florida		Herz, Hirn
	HµREL (UCF Spin-Off)		Statisches Multiorgansystem
Don Ingber	Wyss, Harvard		Lunge, Darm, u. a.
Janna Nawroth	Emulate (Wyss Spin-Off)		Lunge, Leber, Herz u. a.
Roger D. Kamm	MIT		Mikrogefäße, Brustkrebs
Luke P. Lee	UC Berkeley		Leber
Micheal L. Shuler	Cornell University		Leber, Magen-Darm-Trakt, Lunge
John P. Wikswo	Vanderbilt University		Gehirn, Herz, Blut-Hirn-Schranke
Martin Yarmush	Rutgers University		Leber, Blut-Hirn-Schranke u. a.
Steve George	WU St. Louis		Blutgefäße, Tumore
Teresa Woodruff	Northwestern University		Fortpflanzungsorgane

Tab. 1: Beispiele von Arbeitsgruppen die weltweit an Organ-on-a-Chip Systemen arbeiten

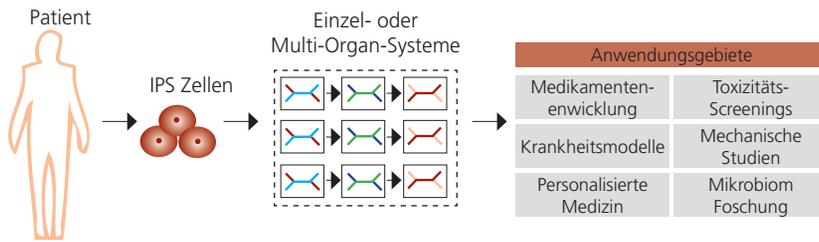


Abb. 4: Anwendungsgebiete der Einzel- oder Multi-Organ-Systeme

Zellen, sowie Nähr- und Wirkstoffen aus dem extrazellulären Raum und der Blutbahn regulieren und Schutz vor mechanischen Kräften (z. B. Scherkräfte des Blutstroms) und Krankheitserregern bieten. Diese Grenzflächen spielen eine besonders wichtige Rolle in der Pharmakokinetik von Medikamenten und sind zugleich ausschlaggebend in vielen pathologischen Veränderungen von Austausch- und Immunprozessen beteiligt, wie etwa in entzündlichen Krankheiten, Ödemen, und Störungen des Verdauungssystems. Die Kombination mikrofluidischer Systeme mit Barriere-Geweben aus menschlichen Zellen ermöglicht die detaillierte Nachahmung und direkte Beobachtung der dynamischen Wechselwirkungen, die zwischen menschlichen Organen und umgebenden Körperflüssigkeiten stattfinden.

Am Wyss Institut für Biologisch-Inspiriertes Ingenieurwesen an der Universität Harvard, sowie im Spin-off

Unternehmen Emulate, wurden bereits eine Reihe an Organ-Chips für Studien spezieller Barrierefunktionen entwickelt. Besonders weit entwickelt sind die Modelle der alveolaren und bronchialen Barrieren in der Lunge, die z.B. das direkte Beobachten der schädlichen Wirkung von Zigarettenrauch auf das Flimmerepithel ermöglichen [18]. Der Alveolar-Chip bildet die Gewebsbarriere in den Lungenbläschen nach, durch die der Gasaustausch zwischen Atemluft und Blut erfolgt (Abb. 3a) [13]. Ähnlich der Situation in der Lunge, besteht auch im Biochip diese Blut-Luft-Schranke aus drei Lagen, nämlich aus den zur Alveolarluft hin gerichteten Epithelzellen, einer zentralen durchlässigen Membran, und den inneren, zum kapillaren Gefäßblumen hin gerichteten Endothelzellen. Der Blutstrom in den Kapillargefäßen wird durch die stetige Perfusion von Nährlösung durch den mikrofluidischen Kapillarkanal nachgeahmt. Hierdurch sind die Endothelzellen im Biochip physiologischen Scherkräften

ausgesetzt und können ebenso auf diesem Wege, wie auch in der Lunge, in der Blutbahn zirkulierende Stoffe und Zellen die Grenzfläche zu den Epithelzellen erreichen. Eine Biochip-Studie rekonstruierte z. B. die Einwanderung von Immunzellen aus dem Kapillargefäß ins entzündete Lungenepithel. Des Weiteren bietet der Alveolar-Chip die Möglichkeit, wie in der menschlichen Lunge bei jedem Atemzug, die Lungenbläschen-Grenzfläche mittels zweier Vakuumkanäle rhythmisch zu dehnen. Die einhergehende Deformation des Gewebes hat grundlegenden Einfluss auf die Barrierefunktion. So zeigte eine Studie im Lungen-Chip, dass die atmungsbedingte Dehnung die Aufnahme von Feinst-Staubpartikeln in die Lungenbläschen und das resultierende Entzündungspotential signifikant erhöhen. Im Vergleich zu anderen in vitro oder Tiermodellen spiegelt das Lunge-on-a-Chip System die Situation im Patienten deutlich besser wider [19].

Herz- und Lebersysteme sind neben den Barriere-Systemen von besonderem Interesse, da in der pharmakologischen Entwicklung viele Wirkstoffkandidaten aufgrund von Kardio- oder Hepatotoxizität scheitern. Am Jenaer Universitätsklinikum wird an einem Leber-on-a-Chip System, einem mikrofluidisch versorgten Lebermodell, gearbeitet. Dabei werden Endothelzellen,

Für Gesundheits- und Krankenpfleger, Medizinische Fach- und Führungskräfte und mehr! (m/w)



T5 JobMesse
Stuttgart am 21.03.2017

www.t5-jobmesse.de



Makrophagen, Sternzellen und Hepatozyten als dreidimensionaler Zellverband ähnlich der Anordnung im Lebersinusoid in einem Biochip kultiviert (► Abb. 3b) [20]. Die Biochips verfügen über integrierte Sauerstoff-Sensoren zur kontinuierlichen Messung der Sauerstoffsättigung des Kulturmediums. Dadurch kann durch Steuerung der Perfusionsgeschwindigkeit des Kulturmediums die lokale Sauerstoffversorgung im Lebermodell definiert gesteuert werden.

Durch Einbindung zirkulierender Immunzellen werden essentielle Funktionen des Immunsystems *in vitro* nachempfunden und Krankheitszustände wie das entzündungsassoziierte Leberversagen lebensnah nachgebildet [21]. Dabei konnte ein hoher Grad an Übereinstimmung zwischen dem Verlauf einer simulierten Infektion im Biochip und Veränderungen im Tiermodell und, wichtiger noch, funktionalen Veränderungen beim Patienten beobachtet werden. Der Leber-Chip findet bereits routinemäßig Einsatz bei der Entwicklung neuer nanopartikelgestützter Therapieansätze zur gezielten Behandlung von entzündungsvermittelten Leberfunktionsstörungen [22].

Auch im Bereich von Herz-on-a-Chip Modellen wird an einer Vielzahl von Systemen geforscht. Ein mikrofluidisches System das einzelne Herzmuskelfasern integriert, wird derzeit am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB in Stuttgart und der UC Berkeley in den USA entwickelt. Dieser Herz-Chip ermöglicht die Kultivierung von Herzmuskelfasern in einer physiologischen Umgebung, die in Abmessungen und Geometrie der *in-vivo*-Struktur entsprechen (► Abb. 3c). Die Herzmuskelfasern bestehen aus einem hochgradig anisotropen 3D Gewebe aus

Kardiomyozyten, das aus menschlichen iPS-Zellen gewonnen wurde. Das Gewebe kann über mikroskopische Kanäle präzise und kontrolliert versorgt werden, wobei es durch eine künstliche Endothelbarriere vor Scherkräften geschützt ist. Dadurch können die Gewebe über mehrere Wochen kultiviert werden und weisen eine physiologische Funktionalität auf. In ersten Versuchen mit Arzneimitteln-Präparaten konnte bereits gezeigt werden, dass die Gewebe in Bezug auf die pharmakologische Prädiktion gegenüber klassisch verwendeten Zell-Assays bzw. Nagetiermodellen Vorteile besitzen. Das Herzmodell weist dabei in seiner Physiologie eine große Ähnlichkeit mit Großtieren bzw. dem Menschen auf [23].

Weltweit arbeiten eine Reihe weiterer Arbeitsgruppen an der Entwicklung weiterer Einzel- oder Multi-Organ-Systemen, die in Tabelle 1 beispielhaft aufgelistet sind.

Multi-Organ-Systeme

Das Konzept der Mikrofluidik ermöglicht auch das Verknüpfen unterschiedlicher Organ-Systeme zu Multi-Organ-Chips. Indem Zellkulturmedium ähnlich dem Blutfluss von einem Gewebe zum nächsten transportiert wird, können dynamische Interaktionen zwischen mehreren Geweben/Organen erfasst werden. Somit kann der komplexe Blutkreislauf des Menschen (ansatzweise) nachgebildet und Prozesse, wie z. B. die Aktivierung und Einwanderung von Immunzellen, die veränderte Wirkung von Medikamenten durch Metabolisierung, der Einfluss von ADME-Prozessen (Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination) auf die Pharmakokinetik oder Stoffwechselprozesse, wie die insulin-bedingte Glukose-Aufnahme, integriert werden. Vor einigen Jahren rief die U.S. Behörde DARPA (Defense Advan-

ced Research Projects Agency, eine dem US Verteidigungsministeriums angeschlossene und für die Entwicklung neuartiger Technologien verantwortliche Behörde) die biomedizinische Forschungsgemeinde auf, essentielle menschliche Organe in mikrofluidischen Chips nachzubilden. Der menschliche Kreislauf sollte durch Verknüpfung unterschiedlicher Organmodelle nachempfunden und so die Biologie des menschlichen Körpers *in vitro* simuliert werden. Das Harvard Wyss Institut erhielt im Rahmen dieser Ausschreibung \$37 Millionen für ein Pilotprojekt, in dem bis 2017 zehn verschiedene menschliche Organ-Chips gebaut und verbunden werden sollen. Dieses Projekt, das auch von Emulate Inc. unterstützt wird, hat bisher zur Entwicklung von sieben Organ-Chips, sowie neuartigen Gerätetechnologien geführt, die zur automatisierten Chip-Kultur und Analyse notwendig sind.

Die Verknüpfung von Einzel-Organ-Systemen kann durch statische Multi-Organ-Plattformen oder durch flexible Verbindung von einzelnen Organ-Chips erfolgen. Letzterer Ansatz wird neben den Wyss/Emulate Forschern auch von den Teams des Jenaer Uniklinikums und des Stuttgarter Fraunhofer IGB verfolgt [24].

Einen statischen Multi-Organ-Ansatz verwendet beispielsweise die Berliner Firma TissUse, die frühzeitig mit der kommerziellen Entwicklung von Multi-Organ-Systemen begann. Auf einer vom Fraunhofer IWS in Dresden entwickelten Perfusionsplattform wird Nährmedium unter 3D Geweben in Transwell-Einsätze zirkuliert und so beliebige Gewebe miteinander kombiniert [25]. Unabhängig vom gewählten Ansatz ist das Potential von Multi-Organ-Systemen inzwischen allgemein anerkannt. Auch wenn noch

grundlegende Vorlaufforschung und eine Reihe von Entwicklungsschritten notwendig sind, zeichnen sich eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten ab, die bereits heute den Ersatz von Tierversuchen in der Medikamentenentwicklung einschließen und darüber hinausgehen.

Potentielle Anwendungen von Organs-on-a-Chip und Multi-Organ-Systemen

Medikamentenentwicklung:

Die am häufigsten verwendete Anwendung von Organ-on-a-Chip Systemen ist die in der Medikamentenentwicklung. Weitere Anwendungsgebiete finden sich entlang der gesamten F&E-Pipeline der Pharmaunternehmen, wie etwa dem Einsatz bei der Identifikation von Wirkstoffkandidaten, in vorklinischen Wirksamkeits- und Toxizitätsstudien und der Begleitung klinischer Studien.

Toxizitäts-Screenings:

Nicht nur in der pharmazeutischen Industrie muss die Toxizität von Substanzen untersucht werden. Auch in anderen industriellen Sektoren, z. B. bei der Markteinführung von Kosmetika, Nahrungsmitteln, Medizintechnik oder Chemikalien, sind die Bestimmungen zur Abschätzung der Toxizität zu beachten. Zur Umsetzung der so-

nannten REACH-Verordnung (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) sind dazu eine Reihe von Screenings und Modelversuchen vorgeschrieben. Hier besteht ein großes Anwendungspotential für Organ-on-a-Chip Systeme.

Krankheitsmodelle:

Durch Nachbildung der zellulären und molekularen Grundlagen des menschlichen Krankheitsgeschehens können Organ-on-a-Chip Systeme wertvolle Werkzeuge bei der Entwicklung neuer Therapieansätze darstellen. Durch die Möglichkeit zur Nutzung von humanem Zellmaterial und der Option den Komplexitätsgrad der einzelnen Gewebemodelle dabei fast beliebig zu skalieren, bieten diese Systeme entscheidende Vorteile in der Wirkstoffentwicklung gegenüber bisherigen Methoden. Komplexe Prozesse im Krankheits- und Heilungsgeschehen können hierdurch besser nachvollzogen und verstanden werden. Vor dem Hintergrund der neuen Möglichkeiten iPS-basierender Organ-Modelle ergeben sich damit neuartige Ansätze in der Entwicklung spezifischer Wirkstoffe.

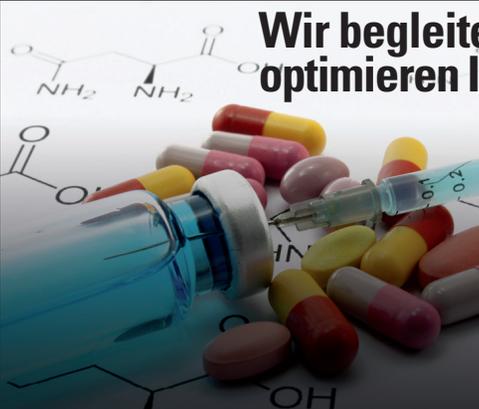
Personalisierte Medizin & Präzisionsmedizin

iPS-Zellen ermöglichen zudem komplett neue Wege in der Ver-

wirkung einer personalisierten Medizin. Existierende Medikamente können beispielsweise zunächst in Organ-on-a-Chip Systemen des jeweiligen Patienten auf Effekte einer wiederholten Gabe bei der Behandlung chronischer Erkrankungen getestet werden. Hierdurch können die jeweils am besten geeigneten Wirkstoffe mit dem geringsten Risiko von Nebenwirkungen ermittelt werden. Darüber hinaus könnten Dosis-Wirkungs-Tests in Organ-on-a-Chip Systemen bereits erste Informationen über angepasste Dosierungen liefern.

Fazit

Die aufgeführten Beispiele zum Anwendungsspektrum von Organ-on-a-Chip Systemen belegen das große Potential dieser neuen Technologie. Es ist zwar noch ein weiter Weg, bis die traditionellen Tiermodelle ersetzt werden können, doch durch die rasanten Fortschritte in der Entwicklung von Chip-Systemen einerseits und den beeindruckenden Entwicklungen in der Regenerativen Medizin und des Tissue Engineerings andererseits, haben Organ-on-a-Chip Systeme das Potential, eine Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhundert zu bilden. Die kommenden Jahre werden zeigen, ob die großen Hoffnungen, die auf dieser Technologie ruhen, erfüllt werden.



Wir begleiten Ihre Projektarbeit und optimieren Ihre betriebliche Risikovorsorge

Vermögensschadenhaftpflicht

Produkthaftpflicht

Probandenversicherung

Cyber-Risikovorsorge

Vertrauensschadenversicherung

Für Rückfragen und individuelle Beratung: Marcus Hans Rexfort
RhVk – Rheinisches Versicherungskontor e. K.
Josef-Schappe-Str. 21 | 40882 Ratingen | Tel.: (02102) 709077
Email: mail@rhvk.info | Internet: www.medizinische-forschung.info





Literatur

1. DiMasi, J.A., H.G. Grabowski, and R.W. Hansen, Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*, 2016. 47: p. 20–33.
2. Qureshi, Z.P., et al., Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011. 20(7): p. 772–7.
3. Paul, S.M., et al., How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*, 2010. 9(3): p. 203–14.
4. Evers, R., et al., Critical review of pre-clinical approaches to investigate cytochrome p450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. *Drug Metab Dispos*, 2013. 41(9): p. 1598–609.
5. Waring, J.F., et al., Microarray analysis of lipopolysaccharide potentiation of trovafloxacin-induced liver injury in rats suggests a role for proinflammatory chemokines and neutrophils. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006. 316(3): p. 1080–7.
6. Shaw, P.J., et al., Lipopolysaccharide and trovafloxacin coexposure in mice causes idiosyncrasy-like liver injury dependent on tumor necrosis factor- α . *Toxicol Sci*, 2007. 100(1): p. 259–66.
7. Bolton, J.L., et al., Role of quinones in toxicology. *Chem Res Toxicol*, 2000. 13(3): p. 135–60.
8. Esch, M.B., T.L. King, and M.L. Shuler, The role of body-on-a-chip devices in drug and toxicity studies. *Annu Rev Biomed Eng*, 2011. 13: p. 55–72.
9. Lin, C.Y., et al., Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene. *Toxicology*, 2009. 260(1–3): p. 16–27.
10. Tsuruda, L.S., M.W. Lame, and A.D. Jones, Formation of epoxide and quinone protein adducts in B6C3F1 mice treated with naphthalene, sulfate conjugate of 1,4-dihydroxynaphthalene and 1,4-naphthoquinone. *Arch Toxicol*, 1995. 69(6): p. 362–7.
11. Seok, J., et al., Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(9): p. 3507–12.
12. Takao, K. and T. Miyakawa, Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. 112(4): p. 1167–72.
13. Huh, D., et al., Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*, 2010. 328(5986): p. 1662–8.
14. Kim, H.J. and D.E. Ingber, Gut-on-a-Chip microenvironment induces human intestinal cells to undergo villus differentiation. *Integr Biol (Camb)*, 2013. 5(9): p. 1130–40.
15. Gebhardt, R. and F. Gaunitz, Cell-cell interactions in the regulation of the expression of hepatic enzymes. *Cell Biol Toxicol*, 1997. 13(4-5): p. 263–73.
16. Kotas, M.E. and R. Medzhitov, Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*, 2015. 160(5): p. 816–27.
17. Bhatia, S.N. and D.E. Ingber, Microfluidic organs-on-chips. *Nature Biotechnology*, 2014. 32(8): p. 760–772.
18. Benam, K.H., et al., Matched-Comparative Modeling of Normal and Diseased Human Airway Responses Using a Microengineered Breathing Lung Chip. *Cell Syst*, 2016. 3(5): p. 456–466 e4.
19. Huh, D., et al., A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. *Sci Transl Med*, 2012. 4(159): p. 159ra147.
20. Rennert, K., et al., A microfluidically perfused three dimensional human liver model. *Biomaterials*, 2015. 71(AUGUST): p. 119–131.
21. Groger, M., et al., Monocyte-induced recovery of inflammation-associated hepatocellular dysfunction in a biochip-based human liver model. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 21868.
22. Press, A.T., et al., Cell type-specific delivery of short interfering RNAs by dye-functionalised theranostic nanoparticles. *Nat Commun*, 2014. 5: p. 5565.
23. Mathur, A., et al., Human iPSC-based cardiac microphysiological system for drug screening applications. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 8883.
24. Loskill, P., et al., muOrgano: A Lego(R)-Like Plug & Play System for Modular Multi-Organ-Chips. *PLoS One*, 2015. 10(10): p. e0139587.
25. Wagner, I., et al., A dynamic multi-organ-chip for long-term cultivation and substance testing proven by 3D human liver and skin tissue co-culture. *Lab Chip*, 2013. 13(18): p. 3538–47.

Alle Literaturstellen können Sie auf unserer Homepage einsehen: www.dzkgf.de > Zeitschrift > Aktuelles Heft

Korrespondenzadressen:

Dr. Alexander Mosig
Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen,
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena
E-Mail: alexander.mosig@med.uni-jena.de

Dr. Janna Nawroth,
Research & Development Lead,
Emulate, Inc., 27
Drydock Ave, Boston, MA 02210, USA,
E-Mail: janna.nawroth@emulatebio.com

Dr. Peter Loskill,
Abteilung Zell- und Tissue Engineering,
Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik IGB
Nobelstr. 12
70659 Stuttgart
E-Mail: peter.loskill@igb.fraunhofer.de

Dr. Alexander
Mosig



Dr. Janna Nawroth



Dr. Peter Loskill

