

Alles auf einem Chip

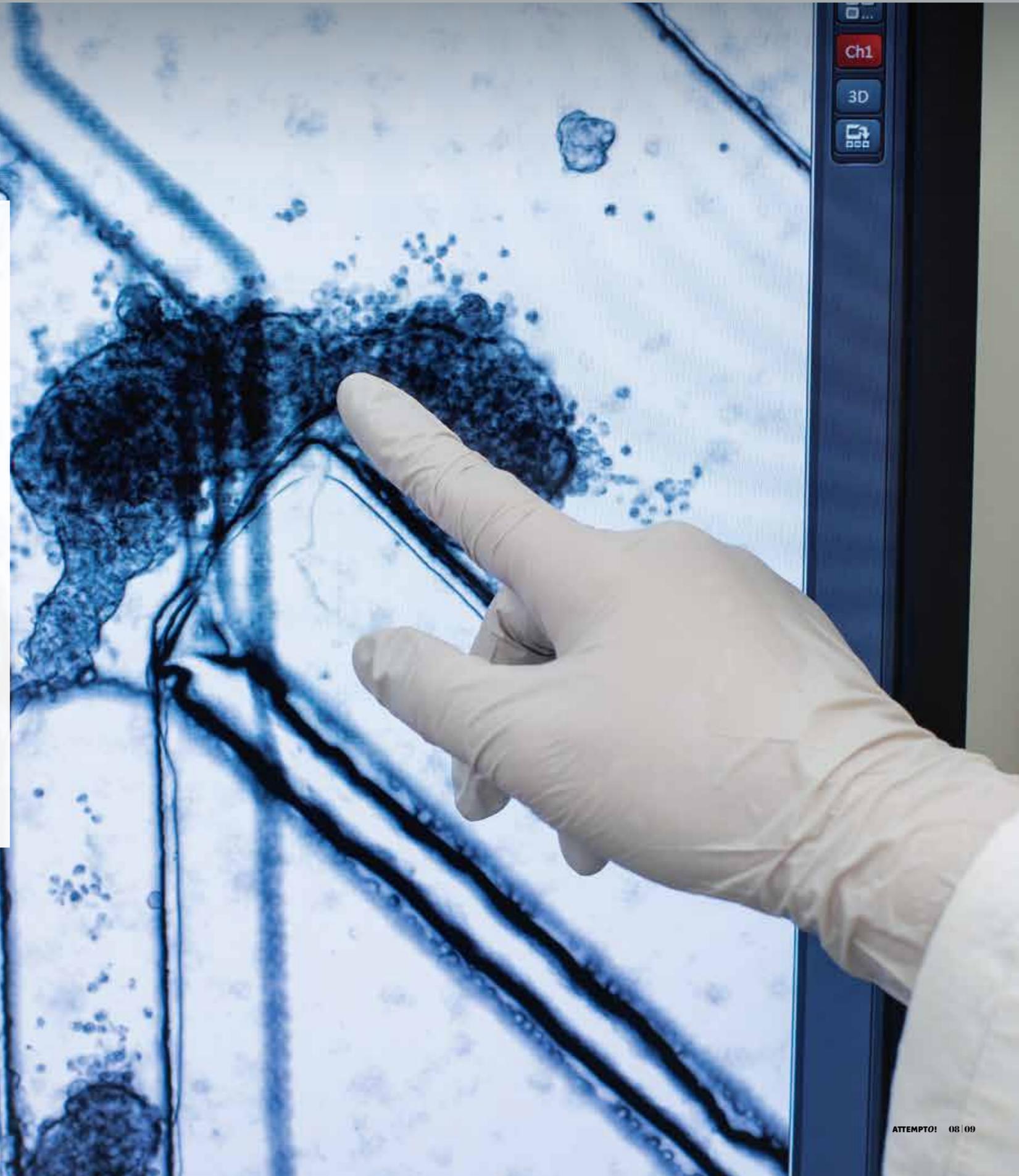
All on One Chip

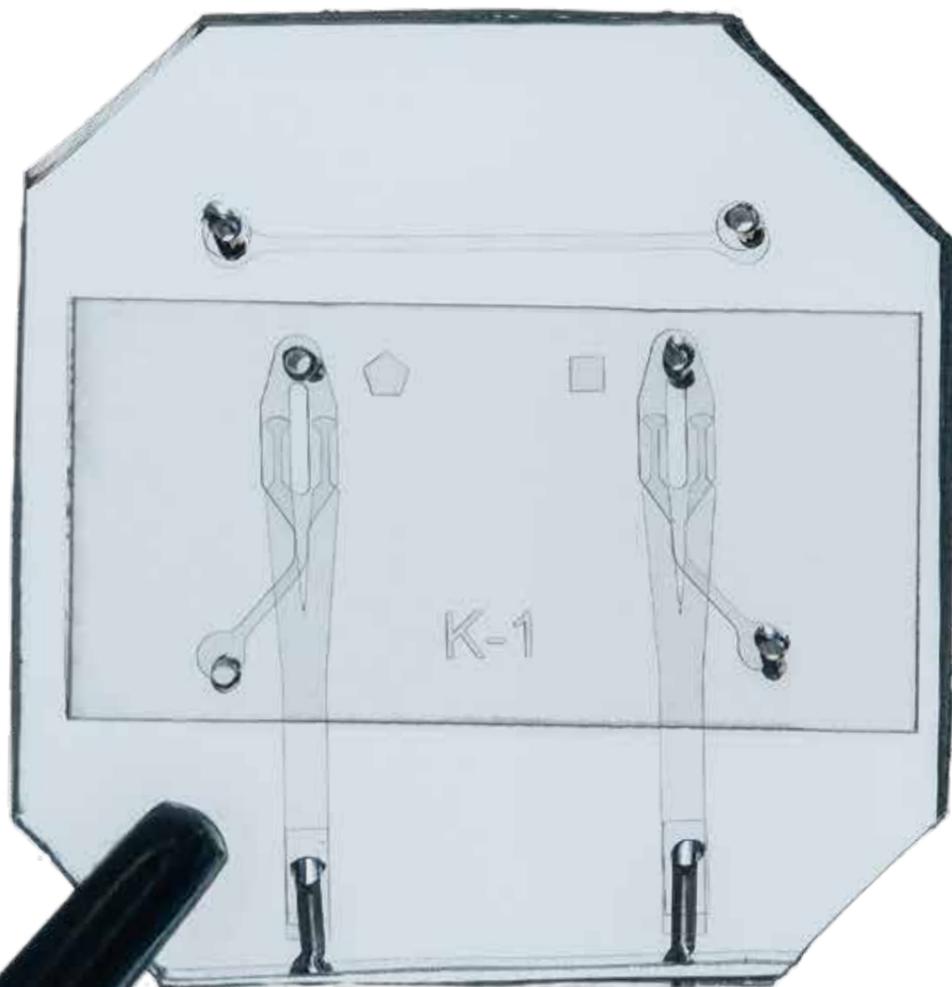
TEXT
Bernd Eberhart

PHOTOS
Berthold Steinhilber

Der Physiker Peter Loskill entwickelt Organ-on-a-Chip-Systeme: Miniaturlabore, mit denen sich die Funktion menschlicher Organe simulieren lässt. Dank solcher Gewebe-Chips wird die personalisierte Medizin neue Wege beschreiten – und die Zahl der Tierversuche weiter abnehmen.

// The physicist Peter Loskill develops organ-on-a-chip systems. In these miniature laboratories, cell cultures gain a decisive component: their accustomed dynamic environment. Thanks to these tissue chips, personalized medicine will break new ground in the future and the number of animal experiments will continue to decrease.





01

> deutsch

// _____ Im Prinzip haben Peter Loskill und sein Team die Aufgaben von Architekten, die ein Ferienhaus für anspruchsvolle Kunden entwerfen. Es ist etwas kleiner als der Erstwohnsitz. Und doch muss alles da sein: eine Infrastruktur für Besorgungen aller Art und eine Einrichtung, funktional und gemütlich gleichermaßen. Das Haus soll zur Heimat werden fernab der Heimat.

Zugegeben, der Vergleich hinkt: Loskills Bewohner haben keinen Urlaub. Die Zellkulturen des Juniorprofessors verrichten harte Arbeit im Dienste der Wissenschaft. Im Rahmen einer Brückenprofessur zwischen der Universität Tübingen und dem Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB) in Stuttgart entwirft und erforscht er Organ-on-a-Chip-Systeme: Zellkultur-Labore im Miniaturformat, die die Funktion von Organen wie Herz oder Leber erstaunlich realitätsnah simulieren. Entscheidend ist, dass sich die menschlichen Zellen nicht in einer statischen Kultur befinden: Die Gewebe-Chips sind eingebettet in ein System der Mikrofluidik, sie können dynamisch mit Nährstoffen versorgt werden und Stoffwechselprodukte können laufend abtransportiert und analysiert werden.

01 Auf dem münzgroßen Chip lassen sich menschliche Organe simulieren.
// Human organs can be simulated on the coin-sized chip.

02 Juniorprofessor Dr. Peter Loskill
// Assistant Professor Dr. Peter Loskill

03 Das Organ-on-a-Chip-System wird im Computer vermessen.
// The organ-on-a-chip system is designed on the computer.

Maximale Funktion

auf kleinstem Raum

„Wir suchen immer die kleinste Einheit, die noch funktional ist“, erklärt der Wissenschaftler das Grundkonzept. Im Labor am Stuttgarter IGB zeigt er einen seiner Chips: Das Heart-on-a-Chip hat ungefähr die Fläche einer Zwei-Euro-Münze, in der Höhe misst das Mini-Herz knapp einen halben Zentimeter. In dem aus durchsichtigen Silikon gegossenen Teil sind haarfeine Kanäle zu sehen. Einige davon können mit Herzmuskelzellen bestückt werden. Über eine poröse Barriere stehen sie in Kontakt mit parallel verlaufenden Kanälen, durch die eine Nährlösung gepumpt wird – und so die Blutversorgung in einem lebenden Organismus simuliert. Im Inkubatorschrank nebenan sind die Herz-Chips im Einsatz: Von außen sind nur die feinen Schläuche zu sehen, über die das Muskelgewebe versorgt wird. Wie in einem echten Herzen generieren die Muskelzellen selbst elektrische Impulse, leiten diese weiter und kontrahieren regelmäßig. Und neben Sauerstoff und Nährstoffen können über die Schläuche beispielsweise Medikamente eingebracht werden, um die Schlagfrequenz zu beeinflussen.

An sich sind Tests an In-vitro-Zellkulturen nicht neu. Die Pharmaindustrie nutzt Petrischalen mit lebenden Zellen seit Jahrzehnten in der präklinischen Testung neuer Wirkstoffe. Zwar lassen sich so einige Effekte gut überprüfen – eine toxische Substanz etwa tötet die Zellen sichtbar ab –, doch bei komplexen Vorgängen stoßen die Kulturen an Grenzen: Wechselwirkungen zwischen Geweben oder Organen lassen sich nicht abbilden, Stoffwechselwege oder gar eine Beteiligung des Immunsystems bleiben verborgen. Und eine essenzielle Größe wird ausgeblendet: Bewegungen, die bei Atmung, Darmfunktion oder Herzschlag auf die Zellen einwirken und ihre Funktion deutlich beeinflussen. Für seine Organs-on-a-Chip versucht Loskill daher, lebende Zellen so in dreidimensionalen Strukturen anzuordnen, dass er realistische Abläufe nachahmen kann. Er kombiniert Gewebetypen und lässt Zellen interagieren, bringt künstliche, halbdurchlässige Membrane ein, setzt die Kulturen mechanischen Dehnungen aus und versorgt sie über einen simulierten Blutfluss.



02



03

Vielfältiger Einsatz –

bis hin zur personalisierten Medizin

Hauptsächlich angewendet werden solche Chip-Systeme, um Medikamente, Kosmetika oder andere Stoffe auf Wirksamkeit oder Verträglichkeit im menschlichen Körper zu testen. Doch auch Krankheiten lassen sich so im Modell nachbauen und untersuchen. Und in Zukunft werden die kompakten Chips die personalisierte Medizin entscheidend voranbringen: Zellen eines Patienten könnten mitsamt möglicher Gendefekte auf individuellen Gewebe-Chips kultiviert werden – und Ärzte könnten so Therapien und Medikamente erproben, ohne den Patienten zu belasten.

Peter Loskill ist nicht auf ein bestimmtes Organ spezialisiert; als Architekt ist er zuständig für die Chips an sich: Er testet die für die jeweiligen Zelltypen ideale Kombination von Biomaterialien, optimiert die Mikrofluidik und feilt an der naturgetreuen Beweglichkeit von Zellmembranen. Meist kommen →



04



05

04 Die Chips werden aus Polydimethylsiloxan hergestellt. // The chips are made of polydimethylsiloxane.

05 Qualitätskontrolle unter dem Mikroskop // Quality control under the microscope

dort induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) zum Einsatz – Zellen also, die aus fast beliebigen Körperzellen gewonnen und sozusagen in einen Urzustand versetzt wurden; sie lassen sich daraufhin wiederum zu beliebigen anderen Körperzellen differenzieren. „Sie könnten mir ein Haar ausreißen und daraus Stammzellen generieren“, sagt der Wissenschaftler. „iPS-Zellen ermöglichen uns, beliebige Gewebe zu simulieren. Und damit waren sie eine Grundvoraussetzung für den Aufschwung der Gewebe-Chips.“

Seit rund acht Jahren hält dieser Boom an – Organs-on-a-Chip sind ein heißes Thema der Biotechnologie. Besonders in den USA, von Cambridge bis Berkeley, arbeiten mehr als ein Dutzend Institute an Gewebe-Chips. Auch Loskill kam an der University of California in Berkeley in Kontakt mit der Technologie: Nach seiner Doktorarbeit an der Universität des Saarlandes zog es ihn für eine Postdoc-Stelle nach Kalifornien. Im Labor von Kevin Healy fand er, was er sich erträumt hatte: ein wahrlich interdisziplinäres Forschungsfeld. Schon während des Studiums in Saarbrücken hatte Loskill neben Physik noch Biologie und Mathematik belegt. In seiner Doktorarbeit untersuchte er die Wechselwirkungen künstlicher Materialien mit biologischen Objekten – sein Zweitgutachter war Mediziner. Als er 2013 nach Berkeley kam, ging es dort richtig los mit Organs-on-a-Chip. „Ich bin zur rechten Zeit angekommen“, sagt Loskill. An vorderster Front sammelte er wertvolle Erfahrungen, die er nun wieder mit in die Heimat bringt.

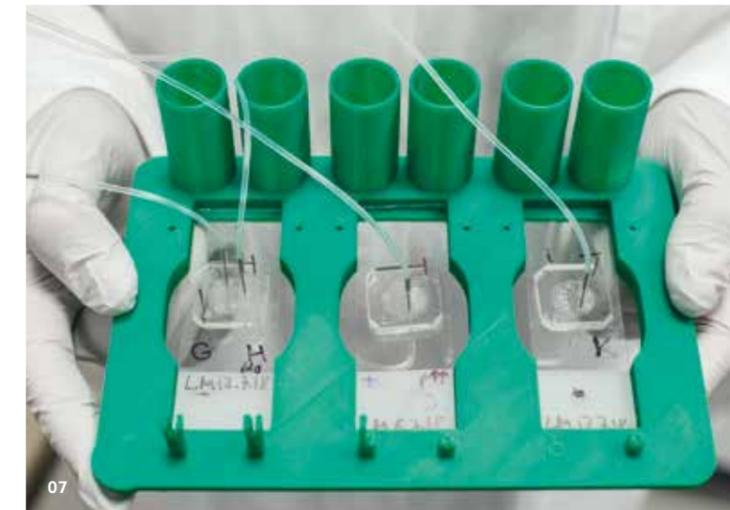


06

Rückkehr aus den USA

Denn auch in Europa wächst das Forschungsfeld. Peter Loskill kam 2016 zurück nach Deutschland: Über das Förderprogramm „Attract“ der Fraunhofer-Gesellschaft landete er in Stuttgart, wo er seither die Forschungsgruppe „Organ-on-a-Chip“ am IGB leitet. Mit seiner entspannten Art, dem Rauschbart und dem kurzärmeligen Hemd scheint er sich ein Stück kalifornische Lebensart erhalten zu haben; durch die Büros am IGB wedelt fröhlich sein Husky-Mischling Kodiak – „unser aller Therapiehund“, grinst der Physiker. Doch so sehr ihm an Anwendungsbezug und einer Umsetzung seiner Arbeit in die Praxis gelegen ist, so wichtig ist ihm eine Anbindung an die akademische Forschung und Lehre. Und so war bald die ideale Forschungsumgebung gefunden: die Universität Tübingen.

Katja Schenke-Layland ist Professorin für Medizintechnik und regenerative Medizin am Forschungsinstitut für Frauengesundheit der Uniklinik Tübingen. Auch sie war vor acht Jahren über „Attract“ nach Deutschland zurückgekommen. Im Auftrag



07

06 Die Herstellung erfordert präzise Feinarbeit. // Production requires precision work.

07 3D-gedruckte Halterung für Organ-on-a-Chip-Systeme // 3D-printed mount for organ-on-a-chip systems

der Fraunhofer-Gesellschaft machte sie sich auf die Suche nach talentierten deutschen Wissenschaftlern in den USA. „Und Peter war das Juwel, das ich dort gefunden habe“, lacht Schenke-Layland. Die Biologin forscht an Biomaterialien, an Testsystemen für verschiedene Erkrankungen und an Implantaten, etwa künstlichen Herzklappen. Schon in ihrer Doktorarbeit an der Universität Jena versuchte sie, eine solche Klappe zu entwickeln – zunächst ohne Erfolg. „Wir konnten zwar Herzklappen aus menschlichen Zellen züchten“, erzählt Schenke-Layland, „doch im Tiermodell haben die später nicht lange gehalten.“ Von der Kooperation mit Peter Loskill verspricht sie sich unter anderem in diesem Bereich neue Erfolge. „Seine Kenntnisse in der Biophysik erlauben uns, Bewegung in die Systeme zu bringen. Wir haben dann nicht länger ein statisches Kultursystem, sondern zum Beispiel ein Herz, das schlägt und durch das Blut hindurchfließt.“ Die Herzklappen sind nur eines ihrer gemeinsamen Projekte. Insgesamt geht es beiden darum, bessere, realistischere Testsysteme zu schaffen; ein Schwerpunkt wird dabei die Frauengesundheit sein.

Insgesamt ist die interdisziplinäre Forschung an Gewebe-Chips in Tübingen gut aufgehoben: Der Stammzellforscher Stefan Liebau etwa liefert einige der verwendeten iPS und entwickelt mit am Retina-on-a-Chip, Kollegen im Klinikum bringen den direkten Zugang zu klinischen Erkenntnissen mit. Und das von Schenke- →



08

Layland geleitete Naturwissenschaftliche und Medizinische Institut (NMI) an der Universität Tübingen bietet neben dem IGB einen weiteren Anwendungsbezug.

Gewebe-Chips

vermeiden Tierversuche

Die Chemie zwischen den Laboren und ihren Leitern stimmt also. Auch die Hunde verstehen sich: Durch die Tübinger Büroräume flitzt Ocean, ein Chihuahua; er hat den viermal so großen Kodiak bestens im Griff. Tierfreunde sind sie beide, Katja Schenke-Layland und Peter Loskill. Und so bietet die Arbeit an Gewebe-Chips für sie beide noch einen persönlichen Anreiz: Sie werden helfen, in Zukunft immer mehr Tierversuche zu vermeiden. Schon heute geht die Zahl der Versuchstiere in der Pharmaindustrie zurück; auch in der akademischen Forschung wird dieser Trend bald ankommen, schätzt Loskill. „Das hat unter anderem damit zu tun, dass die Wirkstoffmoleküle immer größer und komplexer werden“, erklärt er. „Darum spricht das Immunsystem auf sie an.“ Und die zwischen Mensch und Tier oft sehr unterschiedlichen Immunreaktionen sind ein Hauptgrund dafür, dass viele Tierversuche in Zukunft noch schlechter übertragbar auf den menschlichen Organismus sein werden.

„Komplett ersetzen werden Organs-on-a-Chip Tierversuche aber nie.“ Zwar können Forscher verschiedene menschliche Gewebetypen miteinander kombinieren; diese können mit Immunzellen, Medikamenten, Hormonen oder Entzündungsfaktoren konfrontiert und ihre Reaktionen beobachtet werden – kurzum, sie können einen Teil unserer Organfunktionen überraschend gut simulieren. „Doch Tiermodelle haben einen großen Vorteil: Es sind eben alle Organe vorhanden, sie wirken als ganzer Organismus zusammen.“ Eine solche Komplexität wird noch lange unerreichbar sein, auch wenn immer öfter verschiedene Modelle zu Multi-Organ-Chips kombiniert werden. Und doch: Über die kommenden Jahre werden Gewebe-Chips Millionen von Tieren ein Schicksal im Labor ersparen. _____//



09

08 Professorin Dr. Katja Schenke-Layland
// Professor Dr. Katja Schenke-Layland

09 Organ-on-a-Chip-Systeme werden mit Lösungen beschichtet. // Organ-on-a-chip systems are coated with solutions.

10 Simuliert werden können beliebige Funktionen: Herz, Leber oder Netzhaut. // Any functions can be simulated: Heart, liver, or retina.



10

> english

// _____ As part of a bridge professorship between the University of Tübingen and the Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology (IGB), Peter Loskill is designing and researching organ-on-a-chip systems: cell culture laboratories in miniature format that simulate the function of organs such as the heart or liver surprisingly realistically. It is crucial that the human cells are not in a static culture: The tissue chips are embedded in a microfluidic system, they can be dynamically supplied with nutrients, and metabolic products can be continuously removed and analyzed.

Maximum function
in the smallest space

In the laboratory at the IGB in Stuttgart, Loskill shows us one of his chips: The heart-on-a-chip is about the size of a two-euro coin and almost half a centimeter high. In the part cast from transparent silicones, hair-fine channels are visible. Some of them are equipped with heart muscle cells. Via a porous barrier, these cells are in contact with parallel channels through which a nutrient solution is pumped just like the blood supply in a living organism.

Tests on in vitro cell cultures are not new but they reach their limits in complex processes: Interactions between tissues or organs cannot be mapped, metabolic pathways or even an involvement of the immune system are not considered. And they ignore another critical factor: Movements that act on the cells during respiration, intestinal function or heartbeat and significantly influence their function. For his organs-on-a- →



11 Ein Chip-System wird über Pumpen an die Nährlösung angeschlossen.
// A chip system is connected to the nutrient solution via pumps.

Return
from the USA

Peter Loskill came back to Germany in 2016: Through the Fraunhofer-Gesellschaft's "Attract" funding program, he landed in Stuttgart, where he has since headed the "Organ-on-a-Chip" research group at the IGB. Katja Schenke-Layland is Professor of Medical Technology and Regenerative Medicine at the Research Institute for Women's Health at the University Hospital in Tübingen. She also returned to Germany eight years ago via "Attract". On behalf of the Fraunhofer-Gesellschaft, she set out in search of talented German scientists in the USA, which is how her collaboration with Loskill began. Schenke-Layland is conducting research into biomaterials, test systems for various diseases and implants such as artificial heart valves. During her doctoral research at the University of Jena she tried to develop such a valve – initially without success. She is convinced that her cooperation with Peter Loskill in this and other research areas will deliver results. "His knowledge of biophysics allows us to deliver dynamics into systems. We no longer have a static culture system, but, for example, a heart that beats and which blood flows through."

Overall, interdisciplinary research into tissue chip systems is in good hands in Tübingen: Stem cell researcher Stefan Liebau, for example, supplies some of the iPS cells used and is also working on a retina-on-a-chip; researchers at the hospital bring direct access to clinical findings. And the Natural and Medical Sciences Institute (NMI) at the University of Tübingen, headed by Schenke-Layland, offers another field of application in addition to the IGB.

chip, Loskill arranges living cells in three-dimensional structures in such a way that he can imitate realistic processes. He combines tissue types and allows cells to interact, introduces artificial, semipermeable membranes, exposes the cultures to mechanical stretching and supplies them via a simulated blood flow.

Many applications
including personalized medicine

These chip systems are mainly used to test the efficacy or tolerability of drugs, cosmetics or other substances in the human body. However, diseases can also be modelled and examined in this way. And in the future, compact chips will make a decisive contribution to personalized medicine: A patient's cells and genetic defects could be cultured on individual tissue chips – and physicians could test therapies and drugs without patient burden.

Tissue chips
avoid animal experiments

Loskill estimates that the number of laboratory animals in the pharmaceutical industry is already declining; this trend will also soon reach academic research. "One of the reasons for this is that the size and complexity of the drug molecules is increasing", he explains. "That's why the immune system responds to them." And the often very different immune reactions between humans and animals are one of the main reasons why many animal experiments will be even more difficult to transfer to the human organism in the future.

Researchers are able to simulate part of our organ functions surprisingly well. "But animal models have a great advantage: All organs are present, they work together as a whole organism." Such complexity will remain unparalleled for a long time to come, even though different models are increasingly being combined into multi-organ chips. And yet: Over the next few years, tissue chips will save millions of animals a fate in the laboratory. _____ //

BOSCH
Technik fürs Leben

Lieber sinnvoll statt sinngemäß? Vereinen Sie mit Ihren Ideen unternehmerisches Denken und gesellschaftliche Verantwortung.

www.start-a-remarkable-career.de

Willkommen bei Bosch. Hier bewegen Sie Großes. Ob im Bereich Mobility Solutions, Industrial Technology, Consumer Goods oder Energy and Building Technology: Leistungsstarke Ideen und Lösungen kommen von Bosch. Unsere Erfolge messen wir dabei nicht nur am wirtschaftlichen Wachstum, sondern vor allem an einer verbesserten Lebensqualität der Menschen. Weil wir uns Werten verpflichtet fühlen, die auf Verantwortungsbewusstsein basieren. Das gelingt nur mit einem globalen Netzwerk von über 402.000 hoch engagierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die vordenken und täglich fachliches Neuland betreten. **Starten auch Sie etwas Großes.**

Let's be remarkable.

Die KLOCKE Gruppe ist ein bedeutender Anbieter von Dienstleistungen für die Herstellung und Verpackung von Arzneimitteln und kosmetischen Produkten. An 9 Standorten werden insgesamt ca. 2.200 Mitarbeiter beschäftigt. An unserem Standort in Appenweier stellen wir feste Arzneiformen her und verpacken diese in Beutel und Dosen.

Wir suchen für unseren Standort in Appenweier fortlaufend zum 01.05. und zum 01.11. des Jahres eine/n

Pharmazeut im Praktikum (w/m)

im Rahmen des „Praktischen Jahres“ im Bereich Qualitätskontrolle, Qualitätsmanagement oder Herstellung (w/m).

Sie haben innerhalb der KLOCKE-Gruppe Süd-West vielfältige Möglichkeiten. Entdecken Sie, wie Sie in einem spannenden Umfeld die eigenen Interessen und Fähigkeiten einsetzen können und vertiefen Sie Ihr Wissen durch aktive Mitarbeit in den unterschiedlichen Fachbereichen. Als Pharmazeut/ Pharmazeutin im Praktikum erwarten wir von Ihnen neben einer sorgfältigen, konzentrierten und engagierten Arbeitsweise auch eine gute Kommunikations- und Teamfähigkeit.

Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen senden Sie bitte unter Angabe des Eintrittstermins per E-Mail oder per Post, an die unten stehende Adresse:



KLOCKE Pharma-Service GmbH
- Personalabteilung -
Straßburger Straße 77 - 77767 Appenweier
E-Mail: personal@klocke-pharma.de