FILK Freiberg Institute

# IMMUNKOMPATIBLES LAB-ON-A-CHIP SYSTEM MIT FLEXIBLER KOLLAGENMEMBRAN ZUR ERZEUGUNG PHYSIOLOGISCHER MIKROUMGEBUNGEN IN ORGAN-ON-CHIP MODELLEN - IMPROVE

BMWK IGF-Vorhaben Nr. 21765 BR (01IF21765N) | Laufzeit: 04.2021 – 03.2024 | Dr. Ina Prade, FILK Freiberg; Dr.-Ing. Frank Sonntag, Fraunhofer-Gesellschaft e.V. Fraunhofer-Institut für Werkstoff- und Strahltechnik IWS; Dr. Alexander Mosig, Universitätsklinikum Jena Institut für Biochemie II

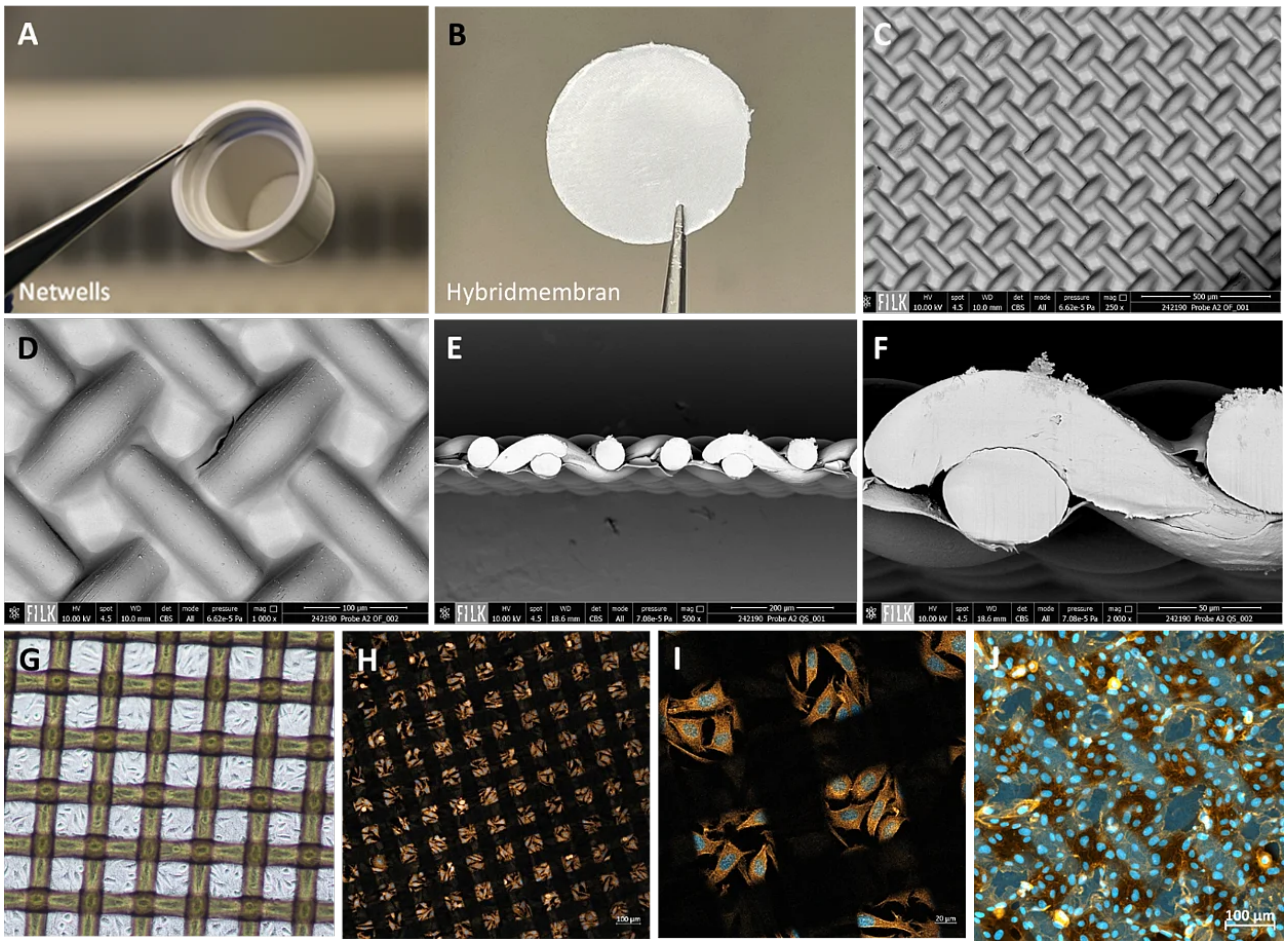
Categories: **Biomaterials**

## AUSGANGSSITUATION

Mikrophysiologische Systeme (MPS), auch als Organ-on-a-Chip-Systeme bekannt, sind eine große Bereicherung für die medizinische Forschung und werden zunehmend in der pharmazeutischen Industrie für das Screening von Wirkstoffen eingesetzt. MPS sind fortschrittliche Zellkultursysteme, die durch eine mikrofluidische Perfusion von Nährstoffen und Wachstumsfaktoren eine kontrollierte Mikroumgebung für Zellen schaffen. Sie ermöglichen es, humane, vielzelluläre Strukturen zu kultivieren, die in der Lage sind, die physiologische Architektur und Funktion menschlicher Gewebe und Organe realitätsnah nachzuahmen. Diese Eigenschaften machen sie zu einem wertvollen Werkzeug, da sie nicht nur die Zellphysiologie auf eine präzise Weise simulieren, sondern auch als vielversprechende Alternative zu Tierversuchen in der Toxizitätsforschung und Wirkstoffentwicklung dienen können.

## PROJEKTZIEL

Das Ziel des Projekts war es, die physiologische Relevanz bestehender membranbasierter mikrophysiologischer Systeme zu verbessern. In den bisherigen Systemen sind drei wesentliche Komponenten unterrepräsentiert: das Immunsystem und die komplexe Mikroumgebung des menschlichen Gewebes, die über Zell-Matrix-Interaktionen und mechanische Stimulation das Zellverhalten und die Reaktion auf Umwelteinflüsse reguliert.




Darstellung eines Netwells (A) und der für Untersuchungen herausgetrennten Hybridmembran (B). REM-Aufnahmen der Oberfläche (C und D) sowie des Querschnittes (E und F) eines mit humanem Kollagen beschichteten Netwells. Lichtmikroskopische Aufnahme einer mit L929 besiedelten Hybridmembran (G). Mikroskopische Aufnahmen der besiedelten Hybridmembran nach der Färbung mittels Phalloidin (orange: Aktin-Zytoskelett) und Dapi (blau: Zellkerne) am Laser-Scanning-Mikroskop. Maßstab = H: 100 µm, I: 20 µm und J: 100 µm.

## LÖSUNGSWEG

Das Forschungsprojekt konzentrierte sich auf die Entwicklung eines modularen Aufbaus, der aus drei wesentlichen Komponenten bestehen sollte: einem Membranmodul, einem Stimulationsmodul und einem Immunmodul. Dieser modulare Aufbau sollte eine flexible und vielseitige Anwendung der MPS-Plattform ermöglichen. Das Membranmodul bestand aus einer dehnbaren, biohybriden Anhaftungsmatrix, die aus humanem Kollagen entwickelt wurde. Diese Matrix sollte als Grundlage für eine bioaktive Mikroumgebung dienen, die die Zellen in ihrer Entwicklung und beim Wachstum zu Gewebe realitätsnah unterstützt. Ein weiteres Modul, das Stimulationsmodul, sollte die zyklische mechanische Dehnung des Membranmoduls ermöglichen. Schließlich sollte das Immunmodul entwickelt werden, um die Integration von primären peripheren Immunzellen (PBMC) zu ermöglichen. Diese Immunzellen sollten eine funktionale Immunantwort in das System einbringen und so das Modell noch näher an die realen Bedingungen eines menschlichen Organismus heranführen.

## ERGEBNISSE | NUTZEN

Im Rahmen des Forschungsprojekts konnten bedeutende Fortschritte erzielt werden, die bestehende mikrophysiologische Systeme erheblich verbessern. Besonders hervorzuheben ist die Entwicklung eines mechanisch stabilen und zugleich dehnbaren Membranmoduls, das auf einem mit humanem Kollagen beschichteten Polyestergewebe basiert. Diese innovative Lösung ermöglichte es, das Membranmodul unter mechanischer Stimulation so zu dehnen, dass es die physiologischen Prozesse, wie sie etwa in der Lunge auftreten, realistisch nachahmen konnte. Für die mechanische Dehnung wurde ein neuartiges Stimulationsmodul „MPSstimulus“ entwickelt. Die erfolgreiche mechanische Stimulation der kollagenen Hybridmembranen führte zu einer Vielzahl von Zellreaktionen. Diese Reaktionen wurden in Bezug auf ihre Barrierefunktion und ihre Resistenz gegenüber bakteriellen Infektionen, insbesondere gegenüber Staphylococcus aureus, untersucht. Die Fähigkeit der Zellen, auf mechanische Belastungen zu reagieren, wie es auch im menschlichen Körper der Fall ist, belegt die hohe physiologische Relevanz des Modells.
Dieses realistische In-vitro-Modell ermöglicht eine schnelle und effiziente Generierung relevanter Daten. Dies ist besonders für die pharmazeutische Forschung von Bedeutung, da es die Entwicklungszeit neuer Wirkstoffe erheblich verkürzen kann. Gleichzeitig trägt es dazu bei, die Gesamtkosten der Forschung und Entwicklung zu senken, indem es die Notwendigkeit für teure und ethisch problematische Tierversuche verringert.

Gefördert durch:

Bundesministerium
für Wirtschaft
und Klimaschutz

INDUSTRIELLE
GEMEINSCHAFTSFORSCHUNG

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages