



Prof. DI Dr. Peter Ertl

Biochips für die individualisierte Medizin

Diagnose und Therapie von Krankheiten stehen vor einem radikalen Wandel. Kleine und einfach zu handhabende „Chips“ mit hoch integrierten IT-Strukturen werden künftig in wenigen Stunden Daten ermitteln, die weit aussagekräftiger sind als heutige Analysesysteme.

Unter Patienten, Ärzten und weiteren wichtigen Akteuren im Gesundheitswesen sowie unter Forschern ist der Wunsch nach „individualisierter Medizin“ – auch als „Präzisionsmedizin“ oder „personalisierter Medizin“ bezeichnet – zunehmend weit verbreitet. Sie könnte erheblichen Verbesserungen für alle Beteiligten bringen.

Das kurative Gesundheitswesen ist heute auf Wirksamkeitsprognosen von Medikamenten angewiesen, die auf stark nivellierenden statistischen Mittelwerten beruhen. Neue, biotechnologische Ansätze suchen nach geeigneten Biomarkern wie Mutationen im Erbgut, Proteinen, Peptiden und Metaboliten in Blut und Gewebeproben. Sie sollen einen Patienten als Mitglied einer bestimmten Gruppe kategorisieren, für die bereits ein positiver Therapieansatz vorliegt. Dies sind am Bevölkerungsquerschnitt orientierte Ansätze. Das Finden eines oder mehrere Biomarker bedeutet meist nicht, die Ursache für eine Krankheit zu kennen oder die Wahrscheinlichkeit, ob ein Medikament wirksam sein wird, richtig einschätzen zu können.

Es ist bekannt, dass der Ausbruch bzw. die weitere Entwicklung einer Krankheit nicht nur von unseren Genen abhängt, sondern auch von sozialen und kulturellen Faktoren – kurz: dem Lebensstil - beeinflusst wird. Daher haben Forscher begonnen, über die genetischen Ursachen hinaus, lebende humane Zellen, die von Patienten isoliert wurden, auf ihre Reaktionen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten sowie auf Resistenzen hin zu untersuchen.

Der rasante technologische Fortschritt in der Handhabung von Lebendzellen ermöglicht es heute, auf dem Format einer Drittel- bis Zehntel-Scheckkarte gezielt Einzelzell- und Multizellsysteme sowie dreidimensionale Zellarchitekturen, die menschlichen Gewebestrukturen ähneln, zu untersuchen. Speziell die dreidimensionalen Zellkultursysteme haben in den letzten Jahren an Bedeutung

gewonnen, da sie durch ihre organo-typische Physiologie und Funktionalität vielfach den Wegfall von Tierversuchen erwarten lassen.

Von „Organs-on-Chips“ ...

Die Entwicklung von miniaturisierten Gewebe- und Organsystemen hat zur Etablierung eines eigenständigen Forschungszweiges, der „Organs-on-Chips“-Technologie geführt. Es könnte zum Missverständnis kommen, dass „Organe-auf-Chips“ für den Einsatz im menschlichen Körper gedacht sind. Tatsächlich sind es aber „nur“ Labormodelle für verschiedene Tests.

Patienteneigene Zellen und Gewebeproben werden in Chips aus transparentem, oft flexiblem Kunststoff, manchmal auch Glas, eingebracht. Dort werden sie über „mikrofluidische Kanäle“ (mit Durchmessern von weniger als 1mm) mit Blut bzw. Nährlösungen und Medikamenten versorgt. Die Kanälchen können über winzige Sensoren, Aktuatoren, Ventile, Pumpen, Konzentrationsgeneratoren, Entgaser und Mikroreaktionskammern miteinander verbunden sein. Diese Komponenten ermöglichen, die Nachbildung von lebensnahen Bedingungen im Biochip.

Im Regelfall wird jeweils nur die kleinstmögliche funktionale Einheit eines oder mehrere Organe – z.B. ein Hunderttausendstel einer Leber – im Chip kultiviert und verschiedenen Arten, Mengen und zeitlichen Gaben von Medikamenten ausgesetzt. Es ist beeindruckend, aber eigentlich naheliegend, dass es so gelingt, neben der komplexen Genetik, auch das Alter und eine Vielzahl weiterer individueller Komponenten des Patienten zu berücksichtigen.

...zu „Patients-on-Chips“

Der Durchbruch in der Stammzellentechnologie, die 2012 mit dem Medizin Nobelpreis ausgezeichnet wurde, ermöglicht es, beliebige Zellen – wie etwa Hautzellen – von gesunden Personen oder von Patienten zu isolieren, umzuprogrammieren und in verschiedenste Zelltypen zu differenzieren, die alle die genetischen Eigenschaften dieser Person tragen. Es können bereits ausreichend lebensnah Funktionen von Leber, Niere, Herz und Lunge am Chip realisiert werden. Nun wird der nächste Schritt gesetzt, diese zu integrieren und patientenspezifisch zusammenwirkende Organe auf Chip zu bringen.

Die sogenannten „Körper-auf-Chips“ oder "Patienten-auf-Chips" könnten die Identifizierung der für die Einzelperson effektivsten Medikamente für komplexe Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf oder neurologische und (Auto-)Immunerkrankungen ermöglichen. Für Personen mit erblichen Dispositionen könnten eventuell die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsausbruchs vorhergesagt bzw. durch Lifestyle-Anpassungen oder geeignete Medikamente der Ausbruch der Krankheit verzögert oder gar verhindert werden.

„Organs-on-Chips“ und „Patients-on-Chips“ beinhalten lebende 3-dimensionale Zellstrukturen, welche die physiologischen Funktionen von Geweben und Organen bzw. deren Zusammenspiel möglichst realistisch repräsentieren. Die größte Herausforderung bei der Weiterentwicklung dieser Technologie liegt im

Zusammenführen von aktuellem biologischen, physikalischen, chemischen und medizinischen Know-how und Technologien. Dies erfordert „wirklich interdisziplinäre“ Forschungsteams.

Biochips von der TU Wien

Ein erfolgreiches Forschungsteam arbeitet an der Fakultät für Technische Chemie der TU Wien (Technischen Universität Wien). Die „CellChipGroup“ von Univ.Prof. Peter Ertl entwickelt seit über 15 Jahren automatisierte, hoch integrierte und miniaturisierte Systeme für Biomedizin und personalisierte Medizin. Meist werden, ausgehend von einem Wunsch eines Projektpartners, Lebendzell-Assays, Biosensoren sowie „Organe-auf-Chips“ – und künftig auch „Patienten-auf-Chips“ – bis zum funktionierenden Prototypen realisiert. Durch den Einsatz modernster Technologien für Mikrobearbeitung, Lithographie, Gusstechnik, Heißprägung und Mikrospritzguss sind hoch integrierte, flache Chips von etwa 1-5 cm² Größe möglich. Derzeit werden gemeinsam mit nationalen und internationalen Partnern spezifische Chips für Parkinson, Rheumatische Arthritis und Osteoarthritis sowie Chips mit Nieren-, Leber- und Plazentafunktion entwickelt (siehe Abb. 1).

Die CellChipGroup der TU Wien stellt ihre Rapid Prototyping-Technologien und Mikrofluidik-Expertise für Entwicklung und Herstellung von Biochips gerne Projektpartnern zur Verfügung. Das von Prof. Peter Ertl und Dr. Rudolf Zinell gegründete Spin-Off SAICO Biosystems widmet sich der professionellen Beratung von Herstellern und Anwendern. Ein spezieller Chip zur Ermittlung von förderlichen Parametern für die individuelle Wundheilung - wurde an der TU Wien realisiert und steht Interessenten zur Verfügung.



Abbildung 1: Organ-on-a-Chip System mit integrierten humanen Lebersphäroiden

