



UNIVERSELLE LAB-ON-CHIP-PLATTFORM FÜR GEDRUCKTE, KOMPLEXE 3D-GEWEBE

DIE AUFGABE

Das Herstellen und Kultivieren dreidimensionaler, organtypischer Gewebe ist für die pharmazeutische und kosmetische Industrie von großer Bedeutung, denn die dreidimensionalen Gewebe können organtypische Funktionen bedeutend besser abbilden als klassische, zweidimensionale Zellkulturmodelle. Die praktische Umsetzung stellt jedoch eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Komplexe Gewebe benötigen eine kontinuierliche Versorgung mit Nährstoffen und sind deshalb nur in kontinuierlich perfundierten Lab-on-Chip-Systemen (LOC) herstellbar.

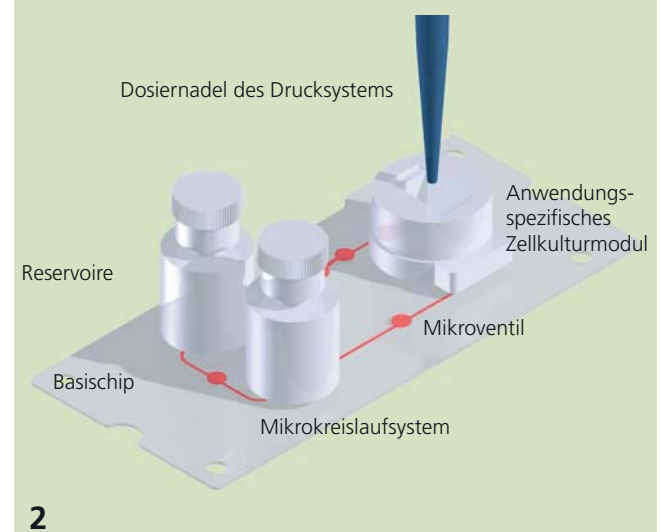
Additive Fertigungsverfahren eröffnen anwendungsübergreifend faszinierende Möglichkeiten, in der Fertigung von Mikrosystemen ebenso wie beim Generieren komplexer, organtypischer Gewebe. Das 3D-Drucken lebender Zellen, auch Biofabrikation oder 3D-Bioprinting genannt, ermöglicht das Herstellen komplexer Gewebe, die sich aus unterschiedlichen Zellen und Materialien zusammensetzen und integrierte Versorgungskanäle enthalten. Analog zum menschlichen Körper ist jedoch eine permanente Durchblutung der generierten Gewebe teilweise bereits im Herstellungsprozess erforderlich, denn die Zellen im Inneren können nicht allein durch Diffusion mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Ein aktiver Stofftransport durch Konvektion ist notwendig, anderenfalls sterben die Zellen im Inneren ab. Aus diesem Grund muss unter sterilen Bedingungen Blut oder eine geeignete Nährlösung durch die integrierten Versorgungskanäle des Gewebes gefördert werden.

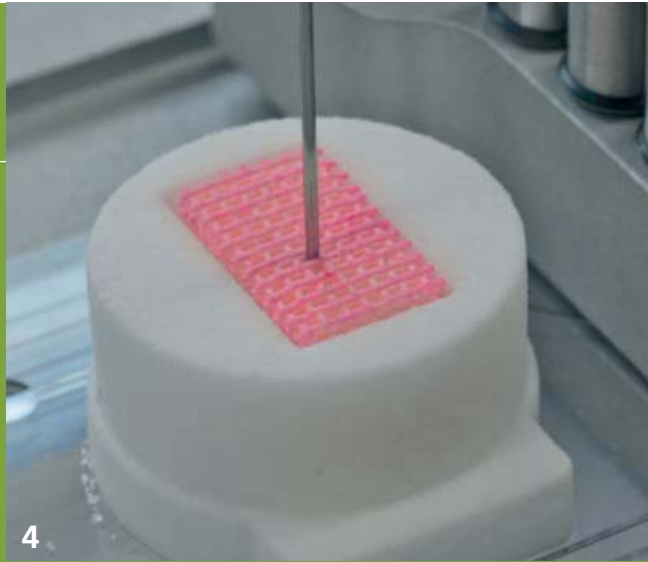
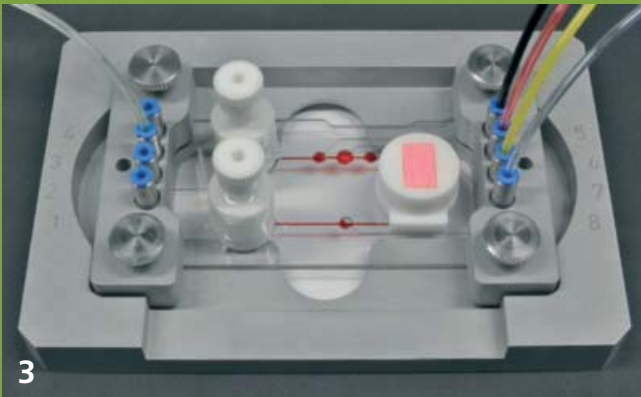
UNSERE LÖSUNG

Für die kontinuierliche Versorgung komplexer, mittels 3D-Drucken generierter Gewebe unter sterilen Bedingungen wurde am Fraunhofer IWS Dresden eine universelle und modulare LOC-Plattform entwickelt und etabliert.

Diese besteht aus einem Basischip der mit anwendungsspezifischen Zellkulturmodulen kombiniert werden kann (Abb. 1 und 2). Für die Basischips werden lasermikrostrukturierte Polymer- und Elastomerfolien mit applikationsspezifischen Technologien zu dreidimensionalen Mikrofluidiksystemen zusammengeführt. Die Verwendung hochtransparenter Polymere erlaubt einen optischen Zugang für die nicht-invasive Online-Überwachung. Integrierte flexible Membranen können durch pneumatisches Ansteuern definiert ausgelenkt werden. Dies gestattet das Integrieren von Ventilen und peristaltischen Mikropumpen zum Fördern und Regulieren von Volumenströmen.

Schematischer Aufbau der LOC-Plattform





ERGEBNISSE

Mittels 3D-Druck generierte, komplexe Polymerbauteile bilden die Basis der anwendungsspezifischen Zellkulturmodule. An Unter- und Oberseite befinden sich definierte Schnittstellen zum mechanischen und fluidischen Koppeln an den Basischip sowie zum Handhaben der Gewebe (Abb. 3).

Komplexe, dreidimensionale Gewebe können direkt in die Zellkulturmodule gedruckt werden (Abb. 4). Der Druckvorgang gewährleistet an definierten Stellen eine fluidisch dichte Verbindung zwischen Gewebe und Zellkulturmodul. So wird sichergestellt, dass Blut oder Nährlösung durch die im Gewebe integrierten Versorgungskanäle fließen.

Die vielfältigen Möglichkeiten der LOC-Plattform erfordern ein komplexes Embedded System auf Linux-Basis, das flexibel programmiert werden kann. Dieses stellt 24 unabhängig voneinander schaltbare, pneumatische Ausgänge bereit und ermöglicht so die Ansteuerung von bis zu acht Pumpen. Ergänzend stehen zahlreiche Schnittstellen für die Kopplung mit Peripheriegeräten (Sensoren, Aktoren), Datenspeichern und Netzwerken zur Verfügung. Der Netzwerk-Stack des Linux-Systems ermöglicht eine Fernüberwachung sowie die Kommunikation mit Labor-Information-Management- und Labor-Automationssystemen. Die Interaktion mit dem Nutzer erfolgt über ein integriertes 7-Zoll-Touchscreen oder entsprechende PC-Software.

Mit verschiedenen Fertigungssystemen wurden komplexe, dreidimensionale Gewebe inklusive lebender Zellen direkt in Zellkulturmodule der LOC-Plattform gedruckt. Beim Druckvorgang erfolgte an definierten Stellen die Ausbildung einer fluidisch dichten Verbindung zwischen Gewebe und Zellkulturmodul. Darüber konnte sichergestellt werden, dass die Nährlösung durch die im Gewebe integrierten Versorgungskanäle fließt. Die Gewebe wurden über einen Zeitraum von 28 Tagen kontinuierlich durchströmt. Im Inneren waren die Zellen über den kompletten Zeitraum vital, da ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt.

Mit der universellen und modularen LOC-Plattform ist es möglich komplexe, mittels 3D-Drucken hergestellte Gewebe unter sterilen Bedingungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen kontinuierlich zu versorgen.

- 1 *LOC-System*
- 3 *LOC-System in Aufnahme*
- 4 *Drucken von Geweben in LOC-Plattform*

KONTAKT

Dr. Frank Sonntag

+49 351 83391-3259

frank.sonntag@iws.fraunhofer.de

