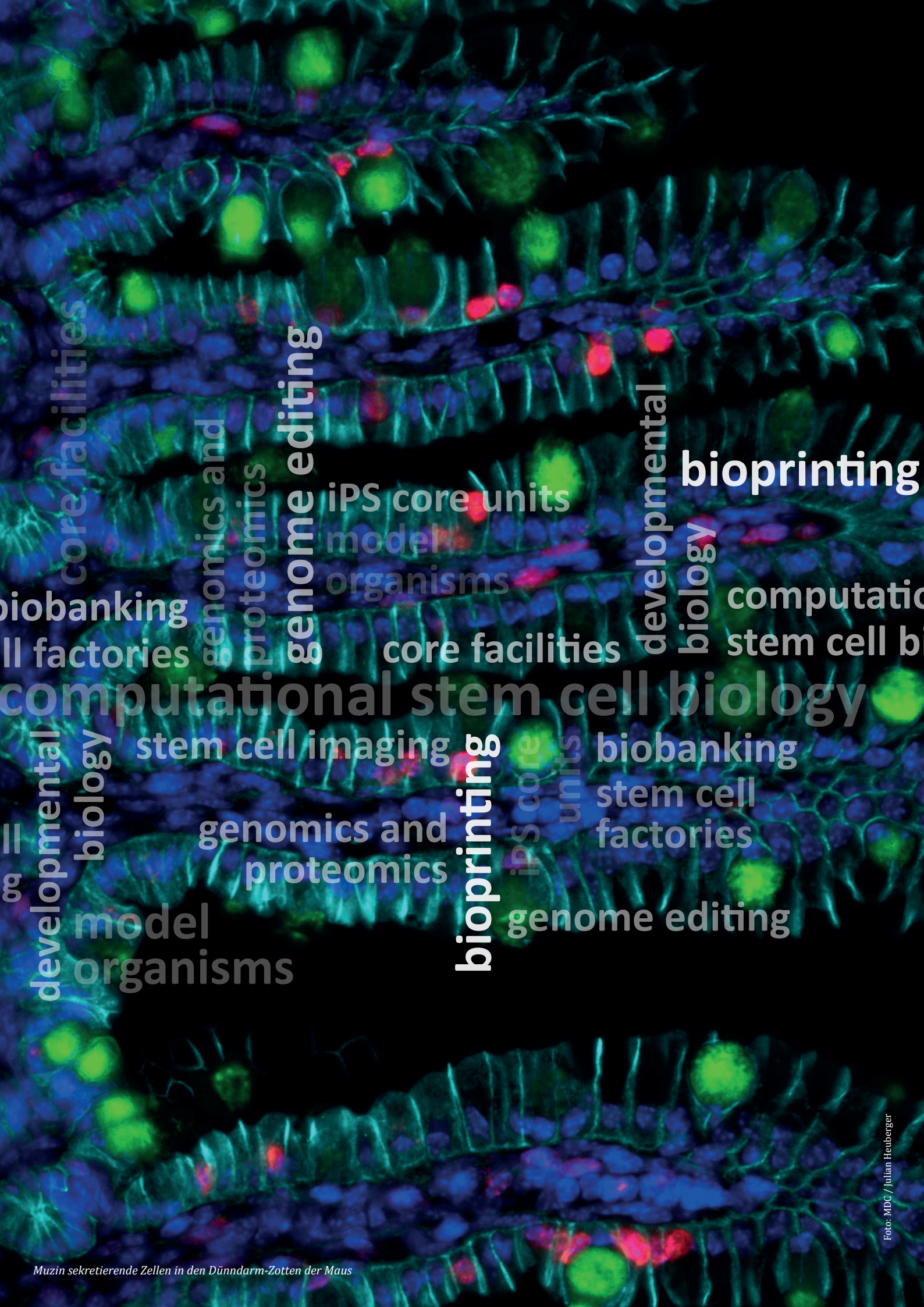


Muzin sekretierende Zellen in den Dünndarm-Zotten der Maus

Foto: MDC / Julian Heuberger

Bioprinting

Gewebe aus dem Laserdrucker

Mit lebenden Zellen Gewebe in 3D ausdrucken – dank Bioprinting ist das keine so ferne Vision mehr. Ingenieure tüfteln auch hierzulande an Fertigungsverfahren, in denen Biotintenstrahldrucker oder laserbasierte Systeme zum Einsatz kommen. Neben einem Gewebeersatz für klinische Anwendungen ist der Biodruck auch für Stammzellforscher interessant.

Ein druckfrisches Organ, Zellschicht um Zellschicht im Labor gefertigt – noch klingt es wie Science Fiction. Doch Wissenschaftler sind überzeugt, dass genau das in Zukunft möglich sein wird. Denn additive Fertigungsverfahren, auch bekannt als „3D-Druck", werden immer raffinierter und billiger. Sie haben in innovativen Industriezweigen wie der Solartechnik, der Konsumgüter- oder der Autoindustrie längst Einzug gehalten.

Doch wie gut lassen sich biologische Materialien ausdrucken? Bioprinting heißt der Forschungszweig, in dem sich Gewebeingenieure mit dem Aufbau von biologischen Strukturen mittels Druckverfahren beschäftigen. Die Anwendungen sind vielfältig: Entweder geht es darum, Zellen direkt auf Oberflächen zu drucken oder aber um die Fertigung von Gerüststrukturen und Biomaterialien, die sich mit Zellen besiedeln lassen.

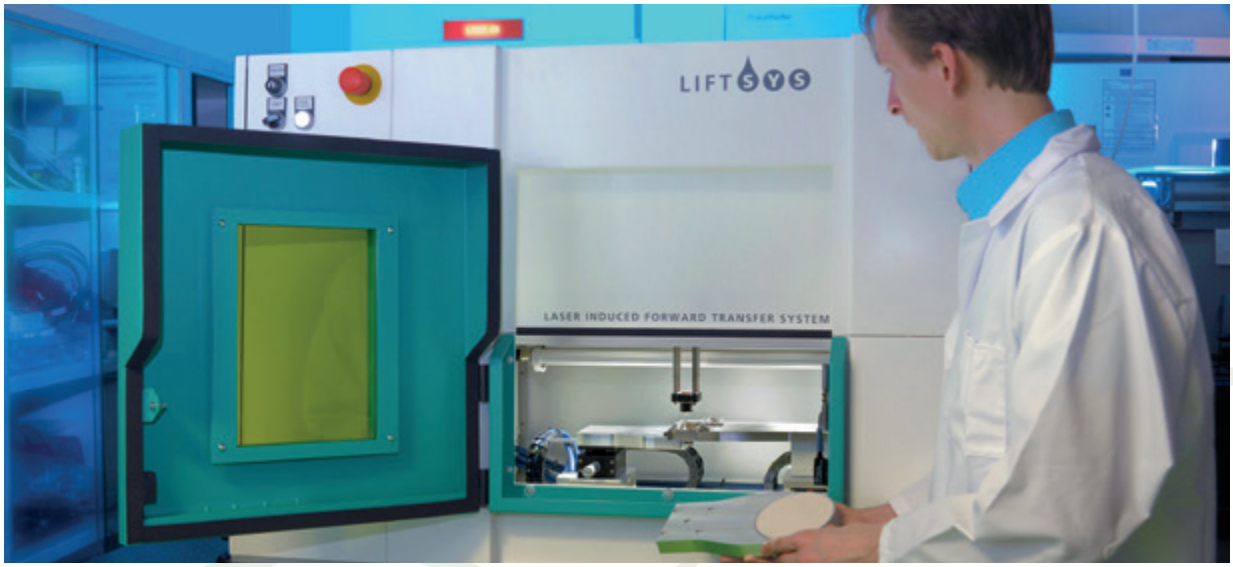
Die passende Drucktechnik

Für das direkte Aufdrucken von Zellen gibt es drei bedeutende Verfahren: Die Inkjet-Technik, die wie ein kommerzieller Tintenstrahldrucker funktioniert. Ein Mix aus Zellen und einem Hydrogel – die Biotinte – wird hierbei durch eine feine Düse in Form winziger Tröpfchen abgegeben. Bei einem anderen verbreiteten Verfahren, der sogenannten Extrusionstechnik, wird das Material quasi aus einer Tube nach und nach als Strang aufgetragen. Das dritte Verfahren setzt auf ein laserbasiertes Verfahren. Eine solche Laser-3D-Drucktechnik hat das Team um den Physiker Lothar Koch entwickelt. Er leitet am Laser Zentrum Hannover die Arbeitsgruppe „Biofabrikation". „Wir haben eine Technik, die schon länger bei der Produktion von Solarzellen eingesetzt wird, auf lebende Zellen übertragen", erläutert er.

Der laserbasierte Bioprinter aus Hannover funktioniert so: Die Zellen sind einem dickflüssigen Hydrogel beigemischt, das als Schicht unter einer Glasplatte aufgetragen wird. Zwischen Glasplatte und dem Biomaterial liegt eine weitere Schicht, die die Energie eines Laserstrahls absorbieren kann. Wird der Laser gezielt auf diese Absorptionsschicht gerichtet, verdampft sie explosiv in Gestalt einer Blase. Durch das Ausdehnen erhält das Biomaterial einen plötzlichen Schubs und wird präzise auf eine Oberfläche geschleudert.

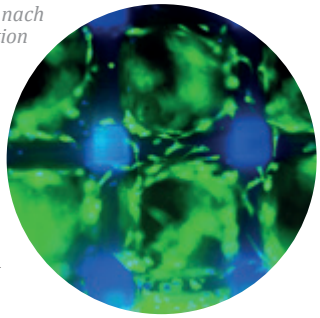
Zellen überleben unbeschadet

Was nach einem turbulenten Prozedere klingt, ist für die Zellen offenbar völlig harmlos: „Die Zellen gleich welchen Typs werden durch den Prozess überhaupt nicht verändert, die Überlebensrate liegt bei 99 Prozent", sagt Koch. Auch die Erbsubstanz bleibe intakt und das Zellverhalten sei völlig normal. Das Ergebnis sei deutlich besser als bei anderen Bioprinting-Verfahren. „Beim Laser-Verfahren können wir zudem mit hohen Zelldichten und dickflüssigen Gelen und gleichzeitig mit einer hohen Auflösung arbeiten", so der Physiker. Auf diese Weise könne man die Zellen in einer Dichte drucken, wie sie in Geweben tatsächlich vorherrschten.



LIFTSYS-Anlage (Laser induced forward Transfer) am Fraunhofer ILT zum selektiven Übertragen von Biomaterialien

Foto: Fraunhofer ILT, Aachen

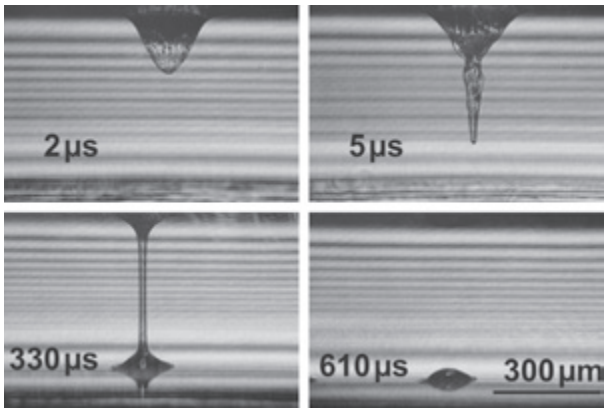


Neue Zellen auf einem Scaffold nach Zwei-Photonen-Polymerisation

Ein leistungsfähiges, laserbasiertes Verfahren zum Drucken von Biomolekülen und Zellen hat auch ein Team um Dominik Riester und Martin Wehner vom Fraunhofer-Institut für Lasertechnik (ILT) in Aachen entwickelt. Vor dem Transfer kann jede einzelne Zelle mikroskopisch analysiert werden. Das LIFTSYS genannte System ist somit darauf ausgelegt, gezielt einzelne Zellen hochpräzise und schonend in hohen Raten auf Oberflächen zu drucken. Dadurch können In-vivo-Strukturen im Labor nachgebildet werden. So sind mit LIFTSYS zum Beispiel bereits Fibroblasten und Endothelzellen in vorgegebenen Mustern angeordnet worden.

Reichlich Forschungsbedarf besteht bei sämtlichen Bioprinting-Verfahren noch bei der optimalen Mixtur der Biotinte. Ein Team um Kirsten Borchers am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB) in Stuttgart tüftelt zum Beispiel für seine Inkjet-Drucker an Tinten, die auf Naturstoffen wie Gelatine basieren. Damit ist es den Wissenschaftlern gelungen, Knorpelersatzgewebe zu drucken.

Der Weg zum kompletten Organ aus dem Labor ist indes noch lang: Bisher haben auch die Hannoveraner Laserdruck-Spezialisten nur relativ simple Hautgewebestücke oder Pflaster aus Herzmuskelzellen gefertigt. Solche Gewebestücke könnten dereinst zu Testzwecken in der Pharma- und Kosmetikindustrie genutzt werden. Die Erzeugung komplexerer Organe scheitert bislang immer noch am Nachbau eines leistungsfähigen Blutgefäßsystems.



Stroboskopische Aufnahmen des Hydrogelstrahls/-Jets

„Ein Herz zu drucken, würde einige Stunden dauern. Danach müsste ein Gefäßsystem sofort imstande sein, den gedruckten Herzmuskel zu versorgen", so Koch. Auch mit adulten und induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) haben die Forscher bereits experimentiert, in Zusammenarbeit mit den Biomedizinern vom Exzellenzcluster REBIRTH („Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie).

Stammzellnischenprodukte

Eine weitere laserbasierte Technik, die Zwei-Photonen-Polymerisation, hat sich in den Händen der Forscher besonders bei der Herstellung von Gerüststrukturen für die Gewebeherstellung bewährt. „Wir können hier Strukturen herstellen, die eine Auflösung kleiner als 100 Nanometer aufweisen", sagt Koch. Damit ließen sich Poren in Biomaterialen weiter strukturieren und eine bestimmte Mikroumgebung der Stammzellen, sogenannte Nischen, nachbauen, um deren Verhalten zu beobachten und zu beeinflussen.

Wie sich mit solchen gedruckten Nischen auch die Kultivierung von adulten Stammzellen verbessern lässt, studieren zudem Bioprinting-Spezialisten um Michael Gelinsky vom Zentrum für Translationale Knochen-, Gelenk- und Weichgewebeforschung der Technischen Universität Dresden.

Das Potenzial der Zellprodukte aus dem Bioprinter ist also groß. Und es mangelt nicht an Visionen: Boris Chichkov vom Laser Zentrum Hannover erläuterte bei einem Vortrag auf der zweiten GSCN-Jahreskonferenz in Heidelberg, die Zahl der druckbaren Zellen und die Größe der Druckerzeugnisse sei theoretisch unbegrenzt. „Mit unserer Technik würde es 2 Stunden und 47 Minuten dauern, einen kompletten Menschen in 3D auszudrucken", rechnete der Forscher augenzwinkernd vor. *Text: Philipp Graf*

Fotos: Laser Zentrum Hannover / Lothar Koch

Der Exzellenzcluster REBIRTH

Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie

REBIRTH wird im Rahmen der Exzellenzinitiative seit 2006 als Exzellenzcluster gefördert. Ziel des international renommierten Zentrums für regenerative Medizin ist es, innovative Therapien für Herz, Leber, Lunge und Blut zu entwickeln und diese in die klinische Anwendung zu überführen. Dafür arbeiten Mediziner, Physiker, Chemiker, Biologen, Ingenieure, Juristen und Ethiker in den Forschungsschwerpunkten Stammzellbiologie, Reprogrammierung von Zellen für Zelltherapien, Krankheitsmodelle und Tissue Engineering zusammen.

Beteiligte Partner

- Medizinische Hochschule Hannover
- Leibniz Universität Hannover
- Laser Zentrum Hannover
- Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin Hannover
- Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Nutztiergenetik Mariensee
- Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
- Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Münster

Exzellenzcluster REBIRTH
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
www.rebirth-hannover.de