

Retina-on-a-Chip: Aussagekräftiges Modell zur Untersuchung von Augenerkrankungen und Medikament-Nebenwirkungen

Mithilfe der neuartigen Organ-on-a-Chip-Technologie ist es Wissenschaftlern des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB und der Eberhard Karls Universität Tübingen gelungen, die Komplexität der menschlichen Netzhaut in einem mikrophysiologischen System nachzubilden. Die Retina-on-a-Chip kann helfen, Augenerkrankungen zu untersuchen und augenschädigende Nebenwirkungen von Medikamenten zu testen.

In der heutigen Ausgabe des renommierten Open-Access-Journals eLife wird die Entwicklung einer Retina-on-a-Chip beschrieben, die lebende menschliche Zellen in einem künstlichen mikrophysiologischen System integriert und so eine funktionelle Gewebestruktur erzeugt. Als innovatives Werkzeug stellt die Retina-on-a-Chip eine vielversprechende Alternative zu bestehenden Modellen für die Untersuchung von Augenerkrankungen und für die Testung von Medikamenten dar.

Die Netzhaut ist ein dünnes, hochkomplexes, mehrschichtiges Gewebe, das auf der Innenseite des Auges das einfallende Licht sammelt und visuelle Informationen an das Gehirn weitergibt. Schädigungen der Netzhaut sind häufig integraler Bestandteil von Erkrankungen, die zu Blindheit führen. Die Netzhaut ist darüber hinaus anfällig für schädigende Nebenwirkungen von Medikamenten, die zur Behandlung anderer Krankheiten wie etwa Krebs, verabreicht werden. Derzeit ziehen Wissenschaftler in der Regel Tiermodelle heran, um Augenkrankheiten und Nebenwirkungen von Medikamenten zu untersuchen.

In den letzten Jahren wurde große Hoffnung in Forschung an Retina-Organoiden – winzigen, aus menschlichen Stammzellen gewachsene, retinaähnliche Strukturen – gesteckt. Allerdings können beide Modelle die Physiologie der menschlichen Netzhaut nicht oder nur ansatzweise widerspiegeln, sodass sich die Ergebnisse dieser präklinischen Studien nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen. Eine der Besonderheiten von Retina-Gewebe ist, dass es viele unterschiedliche Zelltypen beinhaltet, die in einem komplexen Zusammenspiel miteinander wechselwirken; zudem ist es mit kleinen Blutgefäßen durchzogen. »Es ist äußerst schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, die komplexe Gewebestruktur der menschlichen Netzhaut ausschließlich mit technischen Ansätzen nachzuempfinden«, erklärt Dr.-Ing. Christopher Probst, Wissenschaftler am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB in Stuttgart und Co-Erstautor der aktuellen Veröffentlichung.

Um diese Herausforderungen zu bewältigen, kombinierten die Wissenschaftler Organ-on-a-Chip- und Organoid-Technologien: Zunächst brachten sie menschliche pluripotente Stammzellen dazu, sich zu den verschiedenen Arten von Netzhautzellen zu entwickeln, etwa den Stäbchen und Zapfen als Photorezeptoren und den Bipolar- und Horizontalzellen als informationsverarbeitende Zellen. Basierend auf Erkenntnissen der entwicklungsbiologischen Forschung konnten die Zellen zudem angeregt werden, sich in einer physiologischen Struktur – in der Form von Retina-Organoiden – selbst anzuordnen. Unter Einsatz technischer Hilfsmittel ließen sich dann die noch fehlenden Zelltypen sowie wichtige blutgefäßähnliche Strukturen ergänzen, über die die Zellen mit Nährstoffen und Medikamenten versorgt werden.

»Durch Kombination biologischer und technischer Prozesse ist es uns gelungen, eine komplexe mehrschichtige Struktur zu schaffen, die alle in Retina-Organoiden vorhandenen Zelltypen und -schichten umfasst und erstmals auch die physiologische Interaktion der Photorezeptoren mit dem umliegenden retinalen Pigmentepithel ermöglicht«, sagt Co-Erstautor Dr. Kevin Achberger, Postdoc am Lehrstuhl für Neuroanatomie und Entwicklungsbiologie der Eberhard Karls Universität Tübingen. »Mit unserer Retina-on-a-Chip können wir erstmals ein dreidimensionales Netzhautmodell vorweisen, das einen Großteil der strukturellen Merkmale und Funktionalität der menschlichen Netzhaut nachbildet.«

So behandelte das Team ihr Retina-on-a-Chip-System mit dem Malariamedikament Chloroquin und dem Antibiotikum Gentamicin, die beide für die menschliche Netzhaut bekannte Nebenwirkungen aufweisen. Die Untersuchungen zeigen, dass die Medikamente diese Nebenwirkungen auch bei den Netzhautzellen im Retina-on-a-Chip-Modell auslösen. Dies unterstreicht das Potenzial, welches die Retina-on-a-Chip als aussagekräftiges Werkzeug für die Untersuchung schädigender Nebenwirkungen hat.

»Ein Vorteil dieses winzigen Modells ist, dass es als Teil eines automatisierten Systems verwendet werden könnte, um Hunderte von Medikamenten sehr schnell auf schädigende Wirkungen auf die Netzhaut zu testen«, sagt Achberger. »Außerdem ermöglicht es Wissenschaftlern, Stammzellen eines bestimmten Patienten zu entnehmen und sowohl die Krankheit als auch mögliche individuelle Behandlungen zu untersuchen.«

»Dieser neue Ansatz kombiniert zwei vielversprechende Technologien – Organoide und Organ-on-a-Chip – und hat das Potenzial, die Medikamentenentwicklung zu revolutionieren und eine neue Ära der personalisierten Medizin einzuleiten«, sagt Senior-Autor Peter Loskill, Juniorprofessor für Experimentelle Regenerative Medizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen und Leiter der Attract-Gruppe Organ-on-a-Chip am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB. Sein Labor, das beide Forschungsstandorte umfasst, hat bereits ähnliche Organ-on-a-Chip-Systeme für Herzmuskel, Fettgewebe und Bauchspeicheldrüse entwickelt.

Publikation auf eLife

Der Artikel »Merging organoid and organ-on-a-chip technology to generate complex multi-layer tissue models in a human Retina-on-a-Chip platform« ist online abrufbar unter <https://doi.org/10.7554/eLife.46188>. Inhalte, einschließlich Text, Abbildungen und Daten, können unter der CC BY 4.0 Lizenz frei verwendet werden.

Weitere Informationen

- [Attract-Gruppe Organ-on-a-Chip](#)
- [Referenzprojekt: Retina-on-a-Chip – Physiologisches 3D-Modell der menschlichen Retina](#)

Forschung Kompakt 9/2019

Mehr zum Thema erfahren Sie außerdem in der kommenden Ausgabe der Fraunhofer-Publikation »Forschung Kompakt«, die am 2. September 2019 erscheint.