

## Neuartiger Biochip für Wirkstoffsuche bei neuronalen Erkrankungen

**Parkinson, Alzheimer und Epilepsie sind drei prominente Beispiele für Erkrankungen des Nervensystems, bei denen intensiv nach neuen Wirkstoffen gesucht wird. Dr. Paolo Cesare vom NMI Reutlingen hat ein innovatives 3D-Testsystem für neuronale Wirkstoffe entwickelt, das ohne Tierversuche auskommt. 2015 wurde das MEAFLUIT-System preisgekrönt und erhielt den 1. Preis im Science2Start-Ideenwettbewerb der BioRegion STERN.**



Dr. Paolo Cesare hat 1998 am renommierten King's College der Universität London über die Transformation von physikalischen und chemischen Stimuli in elektrische Signale bei der Schmerzentstehung promoviert. Danach hat er unter anderem neun Jahre an der Universität La Sapienza in Rom geforscht, bevor er zum NMI Reutlingen kam.  
© NMI Reutlingen

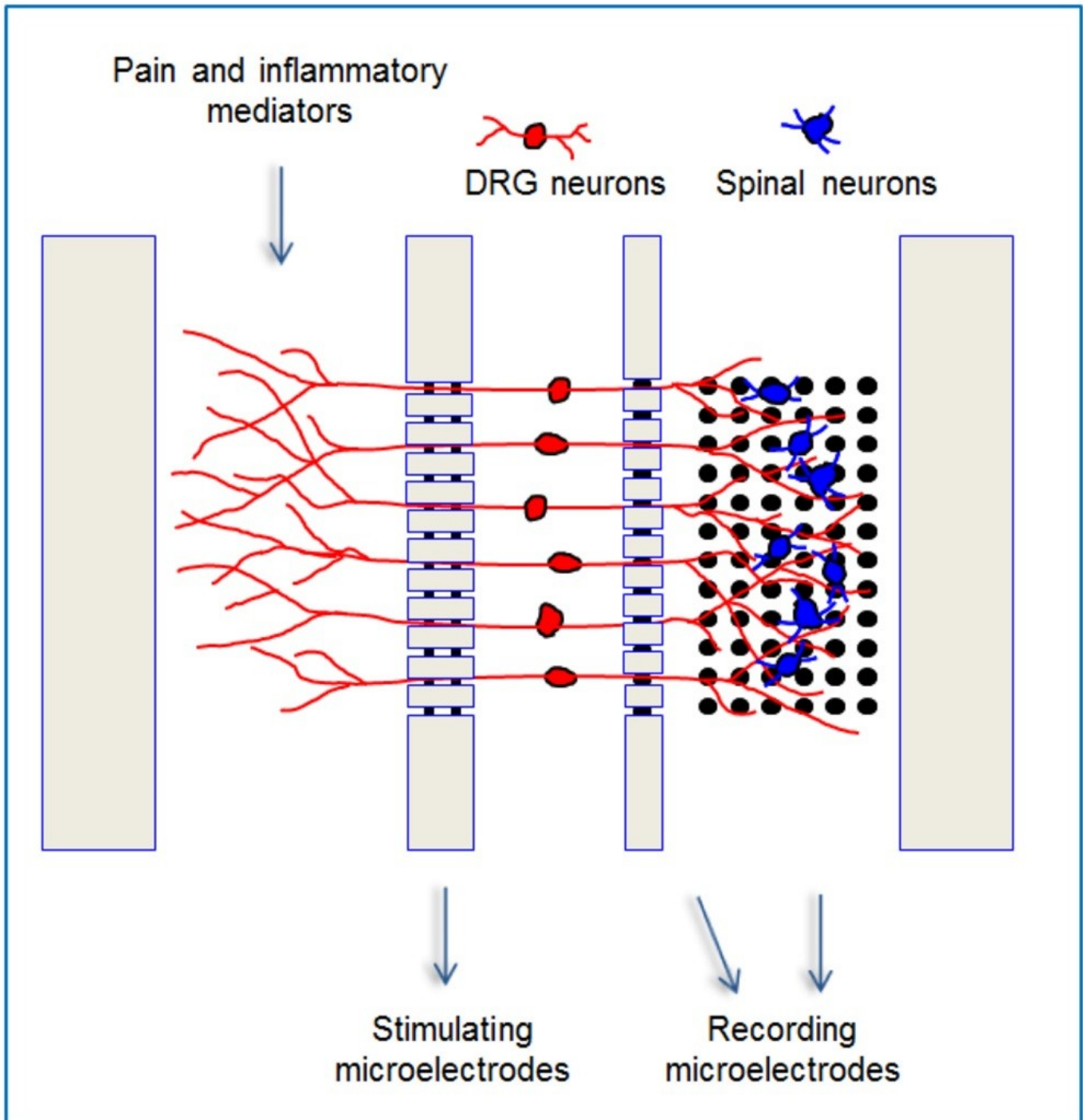
Ersatzmethoden für Tierversuche scheitern häufig an ihrer zu geringen Aussagekraft. Das gilt besonders, wenn Substanzen gesucht werden, die im Nervensystem wirken sollen, um beispielsweise die Leiden von Alzheimer- und Parkinson-Patienten zu lindern. Die äußerst komplexe neuronale Signalweiterleitung und -verarbeitung des Nervensystems lässt sich nicht mit einfachen Zellsystemen im Labor nachbilden. Dennoch sprechen nicht nur ethische Gründe für die Suche nach Alternativen, denn Tierversuche sind auch zeitraubend, kostenintensiv und nicht immer auf den Menschen übertragbar. Deshalb arbeiten Forscher weltweit intensiv daran, realistische Testscenarien und zuverlässige Labormethoden für die Wirkstofftestung zu entwickeln.

Das MEAFLUIT-System von Paolo Cesare vom NMI Reutlingen ist eine besonders aussichtsreiche, tierversuchsfreie Alternative, um die molekularen, zellulären sowie funktionellen Mechanismen bei neuronalen Erkrankungen zu untersuchen und Wirkstoffe dagegen zu testen. Cesare kombiniert auf einem Biochip Mikroelektroden-Arrays (MEAs)

mit Mikrofluid-Systemen – eine Kombination, die es in dieser Art bisher nicht gab. Cesare erklärt das Prinzip: „Wir haben die Kompartimentierung von Nervenzellen auf den Biochip übertragen. Auf

einem Chip sind mehrere Zellkulturkammern angeordnet, in denen Nervenzellen wachsen. Von diesen Kammern gehen sieben Mikrometer breite und fünf Mikrometer hohe Mikrokanäle aus. Neuriten, also die Ausläufer von Nervenzellen, können dort hindurchwachsen, während die Zellkörper aufgrund ihrer Abmessungen nicht hineinpassen. Auf diese Weise sind beide Kompartimente auf dem Chip physikalisch voneinander getrennt. In einer bestimmten Zone quer zu den Kanälen sind im Glasboden des Biochips Hunderte von Mikroelektroden eingebettet, über die elektrische Signale der Neuriten abgeleitet werden können und die Nervenzellen stimuliert werden können.“

## Synaptische Signalübertragung tierversuchsfrei und kontrolliert untersuchen



Schematische Darstellung des MEAFLUIT-Funktionsprinzips mit verschiedenen mikrofluidischen Kammern (rechts, links, Mitte), die über Mikrokanäle miteinander verbunden sind und damit eine funktionsgerichtete Kompartimentierung der Neurone ermöglichen. Die planaren Mikroelektroden (schwarz) dienen zur neuronalen Stimulation und Messung der neuronalen Aktivitäten entlang einer neuronalen Verschaltung.

© Paolo Cesare, NMI Reutlingen

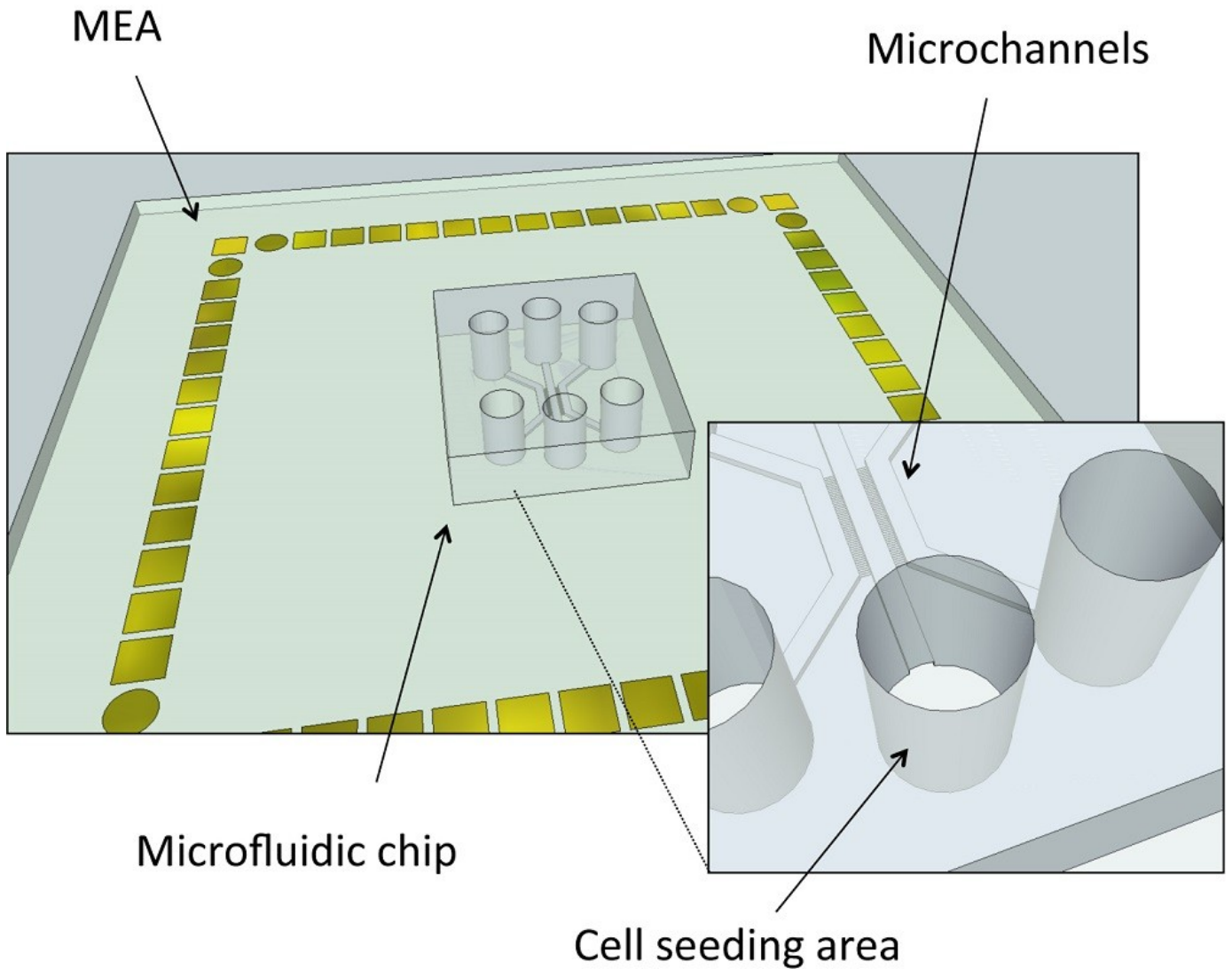
Bei Alzheimer, Parkinson und anderen neuronalen Erkrankungen ist an den synaptischen Verbindungen zwischen zwei Nervenzellen die Signal-Übertragung gestört. Wenn nun in Zellkammern rechts und links auf dem Chip Nervenzellen platziert sind, deren Neuriten jeweils in die verbindenden Mikrokanäle hineinwachsen, treffen sich die von links und rechts kommenden Fortsätze zwangsläufig in einer definierbaren Zone. Und genau hier kann die Signalweiterleitung dann untersucht werden – mit oder ohne Zugabe von Wirkstoffen ins Medium. „Wenn wir geringe Spannungen an die Mikroelektroden anlegen, können wir die Nervenzellen damit stimulieren. Die Auswirkung von Substanzen, die die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt beeinflussen, kann damit ebenso getestet werden wie die Auswirkung von Substanzen, die die postsynaptische Weiterleitung beeinflussen. Wir messen die spezifischen Effekte auf synaptischer Ebene und können auf dem Biochip die Signalverarbeitung neuronaler Verschaltungen über lange Zeiträume hinweg messen“, sagt Cesare.

Die Nervenzellen, die Cesare für sein Testsystem verwendet, lassen sich relativ leicht aus menschlichen Stammzellen gewinnen, indem diese mittels iPS-Technologie (induzierte pluripotente Stammzellen) zu Nervenzellen differenziert werden. Zurzeit entwickelt er das MEAFLUIT-System in Kooperation mit der Industrie vor allem in Hinblick auf Wirkstoff-Tests für Alzheimer weiter. „Unternehmen haben in diesem Bereich eine hohe Nachfrage nach besseren Vorhersage-Systemen“, so Cesare. Ein großer Vorteil seines Testsystems ist auch der relativ hohe Durchsatz: Im nächsten Entwicklungsschritt enthält der Chip schon so viele Kammern, dass parallel vier getrennte Experimente auf einem Chip durchgeführt werden können. Und an einer höheren Kammerzahl pro Biochip arbeitet das Team bereits.

Auch die Forschung profitiert von der Neuentwicklung. Zum Beispiel können Nervenzellen kranker und gesunder Menschen hinsichtlich ihrer Signalverarbeitung verglichen werden. Das soll dazu beitragen, neuronale Funktionen noch besser zu erforschen und zu verstehen. In einem von der EU geförderten Projekt will Cesare den Chip so anpassen, dass damit das Nervenwachstum in 3D gemessen und auch visualisiert werden kann. Auch in der Schmerzforschung sieht Cesare Potenzial für das MEAFLUIT-System. Es können zum Beispiel Patientengruppen mit unterschiedlichen Schmerz-Ausprägungen untersucht werden, um neue Erkenntnisse über das Phänomen Schmerz zu erhalten. „Wir haben bereits erste Experimente gestartet, um neuronale Schmerz-Schaltkreise nachzubauen und die Schmerzverarbeitung damit zu erforschen“, so Cesare.

## Medikamentenentwicklung kann ebenso profitieren wie die Forschung

Das hohe Potenzial sowohl für die kommerzielle Wirkstofftestung als auch für die Forschung überzeugte die Jury des Science2Start-Ideenwettbewerbs. Cesare gewann in der Ausschreibung 2015 den ersten Preis, der ihm auf dem Sommerempfang der BioRegion STERN im Juli 2015 feierlich überreicht wurde. Cesare arbeitet zurzeit weiter daran, sein System zur Marktreife zu bringen, wobei er die Forschung jedoch nicht aus dem Blick lässt. Aktuell hat er im Rahmen des BMBF-Programms „Alternativen zum Tierversuch“ ein Forschungsprojekt eingeworben, bei dem er zwar tierische Zellen in seinem MEAFLUIT-System einsetzt, diese jedoch wesentlich besser nutzen kann als in zweidimensionalen Zellkultur-Testsystemen bei gleichzeitig erhöhter Vorhersagekraft. „Wir kommen der natürlichen Physiologie damit einfach näher als mit herkömmlichen Testmethoden“, bringt Cesare es auf den Punkt.



Der gesamte Chip in der Übersicht. Der zentrale Bereich innerhalb des schwarzen Quadrats entspricht dem in obiger Abbildung dargestellten Ausschnitt des MEAFLUIT-Chips. Die MEA-Elektroden sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt, wohl aber die Mikrokanäle (als grauer Blockstreifen). Über die runden Reservoirs am Anfang und Ende der Kulturkammern werden Zellen bzw. Wirkstoffe eingebracht.

© Paolo Cesare, NMI Reutlingen

---

## Fachbeitrag

17.05.2016

Dr. Heike Lehmann

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

NMI Reutlingen

Dr. Paolo Cesare

Markwiesenstr. 55

72770 Reutlingen

Tel.: +49 (0)7121 51530-826

E-Mail: paolo.cesare(at)nmi.de

► NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität  
Tübingen

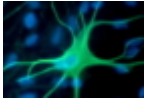
---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Biochips: Mikrosystemtechnik für die Life Sciences

---



Neurowissenschaften

Neurodegenerative Erkrankungen

Preisträger

Tierversuche

**BioChip**

Simulation

**neuronales Netzwerk**

Grundlagenforschung

**Wirkstoffsuche**

In-vitro-Testsysteme