

FORSCHUNG KOMPAKT

FORSCHUNG KOMPAKT
3. Oktober 2022 || Seite 1 | 4

Medizintechnik gegen Nanopartikel

Multiorgan-Chip detektiert gefährliche Nanoteilchen

Was geschieht, wenn wir Nanoteilchen einatmen, die beispielsweise ein Laserdrucker ausstößt? Können diese die Atemwege oder vielleicht sogar andere Organe schädigen? Um solche Fragen zu beantworten, entwickeln Fraunhofer-Forschende das Expositionsgerät »NanoCube«. Dessen integrierter Multiorgan-Chip aus dem Labor der TU Berlin und ihrer Ausgründung TissUse detektiert die Interaktion der Nanopartikel mit Lungenzellen sowie die Aufnahme in den Blutkreislauf und mögliche Effekte auf die Leber.

Ein Laserdrucker direkt neben dem Arbeitsplatz ist eine praktische Sache. Doch die Geräte können möglicherweise ebenso wie 3D-Drucker während des Betriebs Aerosole ausstoßen, die unter anderem Nanopartikel enthalten – also Teilchen, deren Größe zwischen einem und hundert Nanometern liegt. Zum Vergleich: Ein Haar ist etwa 60 000 bis 80 000 Nanometer dick. Auch im Straßenverkehr entstehen Nanoteilchen, etwa durch den Abrieb von Reifen. Bislang weiß man jedoch wenig darüber, wie sich diese Partikel auf den menschlichen Körper auswirken, wenn sie beim Einatmen über die Lunge aufgenommen werden. Entsprechende Untersuchungen wären bislang nur über Tierversuche möglich. Zudem müssten unter großem Aufwand große Probenmengen des jeweiligen Aerosols eingesammelt werden.

Biologische Wirkung – direkt messbar

Forscherinnen und Forscher des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM sowie des Fraunhofer-Instituts für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen SCAI unter Beteiligung der TU Berlin sowie deren Ausgründung TissUse GmbH arbeiten im vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt »NanoINHAL« daran, die Auswirkungen von Nanopartikeln auf den menschlichen Körper zu untersuchen. »Wir analysieren die biologische Wirkung der Aerosole unmittelbar und einfach mittels In-vitro-Verfahren – und zwar ohne Tierversuche«, sagt Dr. Tanja Hansen, Gruppenleiterin am Fraunhofer ITEM.

Möglich wird das durch eine Kombination zweier bereits existierender Technologien: Des Multiorgan-Chips Humimic Chip3 der TU Berlin und ihrer Ausgründung TissUse und des P.R.I.T.® ExpoCube®, einer Entwicklung des Fraunhofer ITEM. Der Humimic Chip3 ist ein Chip in der Größe eines laborüblichen Objektträgers von 76 x 26 mm. Darin lassen sich 100 000-fach miniaturisierte Gewebekulturen platzieren, wobei Nährlösungen durch Mikropumpen die Gewebekulturen versorgen. Auf diese Weise lassen

Kontakt

Roman Möhlmann | Fraunhofer-Gesellschaft, München | Kommunikation | Telefon +49 89 1205-1333 | presse@zv.fraunhofer.de

Michael Krapp | Fraunhofer-Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen SCAI | Telefon +49 2241 14-4444

Schloss Birlinghoven 1 | 53757 Sankt Augustin | www.scai.fraunhofer.de | michael.krapp@scai.fraunhofer.de

Dr. Cathrin Nastevska | Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM | Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Telefon +49 511 5350-225 | Nikolai-Fuchs-Str. 1 | 30625 Hannover | www.item.fraunhofer.de | cathrin.nastevska@item.fraunhofer.de

sich beispielsweise Gewebeproben von Lunge und Leber und ihre Interaktion mit Nanopartikeln künstlich nachstellen.

Vier dieser Multiorgan-Chips passen in den P.R.I.T.® ExpoCube®. Das ist ein Expositionsgerät zur Untersuchung luftgetragener Substanzen wie Aerosolen mit In-vitro-Methoden. Über ein ausgeklügeltes System aus Mikropumpen, Heizelektronik, Aerosolleitungen und Sensoren ist der ExpoCube® in der Lage, die Zellproben auf dem Multiorgan-Chip an der Luft-Flüssigkeits-Grenze den verschiedenen Aerosolen oder eben Nanopartikeln auszusetzen – so wie es auch in der menschlichen Lunge geschieht –, und zwar auf eine kontrollierbare und reproduzierbare Weise.

Die Nanopartikel strömen dabei durch eine Mikroleitung, von der mehrere Abzweigungen nach unten führen, um die Luft samt Nanoteilchen auf die vier Multiorgan-Chips zu leiten. »Sollen Lungenzellen an der Luft-Flüssigkeits-Grenze exponiert werden, spielen zahlreiche Parameter hinein, beispielsweise die Temperatur, der Fluss des Nährmediums im Chip, aber auch der Aerosolfluss. Das macht es so kompliziert«, erläutert Hansen.

Aktuell wird das System weiter optimiert. Am Ende des Projekts werden NanoCube und Multiorgan-Chip detaillierte Untersuchungen von Aerosolen in vitro erlauben. Dann wird es erstmals möglich sein, die direkten Effekte der potenziell schädlichen Nanopartikel auf die Atemwege und gleichzeitig mögliche Effekte auf weitere Organe, beispielsweise die Leber, zu erforschen.

Simulationen helfen bei der Entwicklung

Aber wie lassen sich Aerosole, insbesondere die Nanopartikel, so auf die Lungenzellen leiten, dass eine definierte Menge auf der Zelloberfläche deponiert wird? Hier kommt die Expertise des Fraunhofer SCAI ins Spiel: Die Forscherinnen und Forscher haben diese und ähnliche Aspekte in einer Simulation untersucht. Dabei mussten sie besondere Herausforderungen überwinden: So sind beispielsweise die für eine detaillierte Simulation von Nanopartikeln nötigen physikalischen und numerischen Modelle deutlich komplexer als für Teilchen mit größerem Durchmesser. Das wiederum bedingt einen deutlichen Anstieg der Rechenzeiten.

Doch der Aufwand lohnt sich, denn die rechenintensive Simulation hilft bei der Optimierung des realen Testsystems. Ein Beispiel: Das Aerosol muss wie oben erwähnt durch eine Leitung strömen, von der mehrere Abzweigungen nach unten ragen, um die Nanoteilchen auf die Multiorgan-Chips zu leiten – mit möglichst identischen Bedingungen an den Abnahmestellen. Doch die Trägheitskräfte der Nanopartikel sind gering, die Partikel würden also schlechter aus der umgelenkten Strömungsführung auf die Zelloberfläche bewegt. Die Schwerkraft allein reicht hier nicht aus. Die Forschenden lösen das Problem, indem sie sich das Phänomen der Thermophorese zunutze machen. »Dabei handelt es sich um eine Kraft in einem Fluid mit Temperaturgefälle, die die Partikel zur kühleren Seite wandern lässt.«, erklärt Dr. Carsten Brodbeck, Projektleiter am

Fraunhofer SCAI. »Indem wir das Aerosol aufgeheizt durch die Leitung strömen lassen, während die Zellen naturgemäß bei Körpertemperatur kultiviert werden, bewegen sich die Nanoteilchen in Richtung der Zellen, das zeigt die Simulation deutlich.«

FORSCHUNG KOMPAKT
3. Oktober 2022 || Seite 3 | 4

Wie man dabei ein möglichst hohes Temperaturgefälle erzielt, ohne den Zellen zu schaden, und wie das entsprechende Gerät dafür aufgebaut sein muss, untersuchten die Forschenden ebenfalls via Simulation. Dazu gehört auch, wie sich verschiedene Strömungsgeschwindigkeiten und Geometrien der Zuleitungen auf die Aufnahme auswirken. Auch die Temperaturverteilung im Expositionsgerät wurde durch die Auswahl verschiedener Materialien, Anpassungen der Geometrie und Modifikationen des Kühl- und Heizdesigns optimiert. »Über Simulationen können wir die Randbedingungen schnell und einfach ändern und die Auswirkungen dieser Änderungen verstehen – zudem sehen wir Dinge, die im Experiment verborgen bleiben würden«, erläutert Brodbeck.

Die grundlegenden technologischen Probleme sind gelöst. Nun soll bereits im Herbst ein erster Prototyp des Expositionsgeräts NanoCube samt Multiorgan-Chip fertig sein, anschließend folgen die ersten Experimente mit dem System. Statt Aerosolen aus Druckern nutzen die Fraunhofer-Forschenden dafür zunächst Referenzpartikel, unter anderem Nanopartikel aus Zinkoxid oder sogenanntes »Carbon Black«, also Drucker-schwärze. In künftigen Praxisanwendungen soll das Messsystem direkt da aufgestellt werden, wo die Nanopartikel erzeugt werden, also etwa neben dem Laserdrucker.

Innovatives Testsystem für toxische Wirkungen

Damit entsteht im Rahmen des Projekts NanoINHAL ein innovatives Testsystem, das die Untersuchung der toxischen Wirkungen von luftgetragenen Nanopartikeln auf Zellen der Atemwege und der Lunge, aber auch auf nachfolgende Organe wie etwa die Leber ermöglicht. Durch die Kombination der beiden Organsysteme in einem mikrophysiologischen System kann auch die Aufnahme und Verteilung der Nanopartikel im Organismus untersucht werden. Zukünftig wird das Testsystem Daten zur Langzeitwirkung von inhalierten Nanopartikeln sowie zu deren Biokinetik liefern. Das ist ein wichtiger Beitrag zur Bewertung der gesundheitlichen Gefahr, die von diesen Partikeln möglicherweise ausgeht.



Abb. 1 Rechengitter für die thermische Simulation mit einer vergrößerten Darstellung des Expositionsgeräts NanoCube. In Gelb sind die Aerosolbereiche, die anderen Bereiche sind entweder Bauteile oder Luftbereiche.

© Fraunhofer SCAI



Abb. 2 Der Multiorgan-Chip der TU Berlin und von TissUse besteht aus drei Kompartimenten, die durch Mikroflüssigkeiten verbunden sind. Das mittlere enthält ein Lungenmodell, sprich Zellproben. In einem weiteren Kompartiment befindet sich ein Lebermodell.

© TissUse GmbH, Lizenz: CC BY-ND 4.0

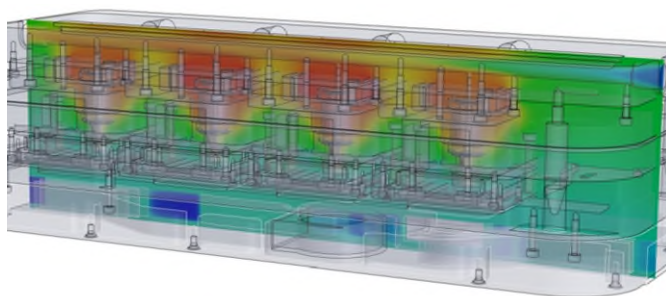


Abb. 3 Eine Momentaufnahme der Simulation zeigt die Temperaturverteilung im NanoCube mit den Multiorgan-Chips im Inneren. Die Analyse der Temperaturverteilung hilft, den Aufbau des NanoCube zu optimieren.

© Fraunhofer SCAI