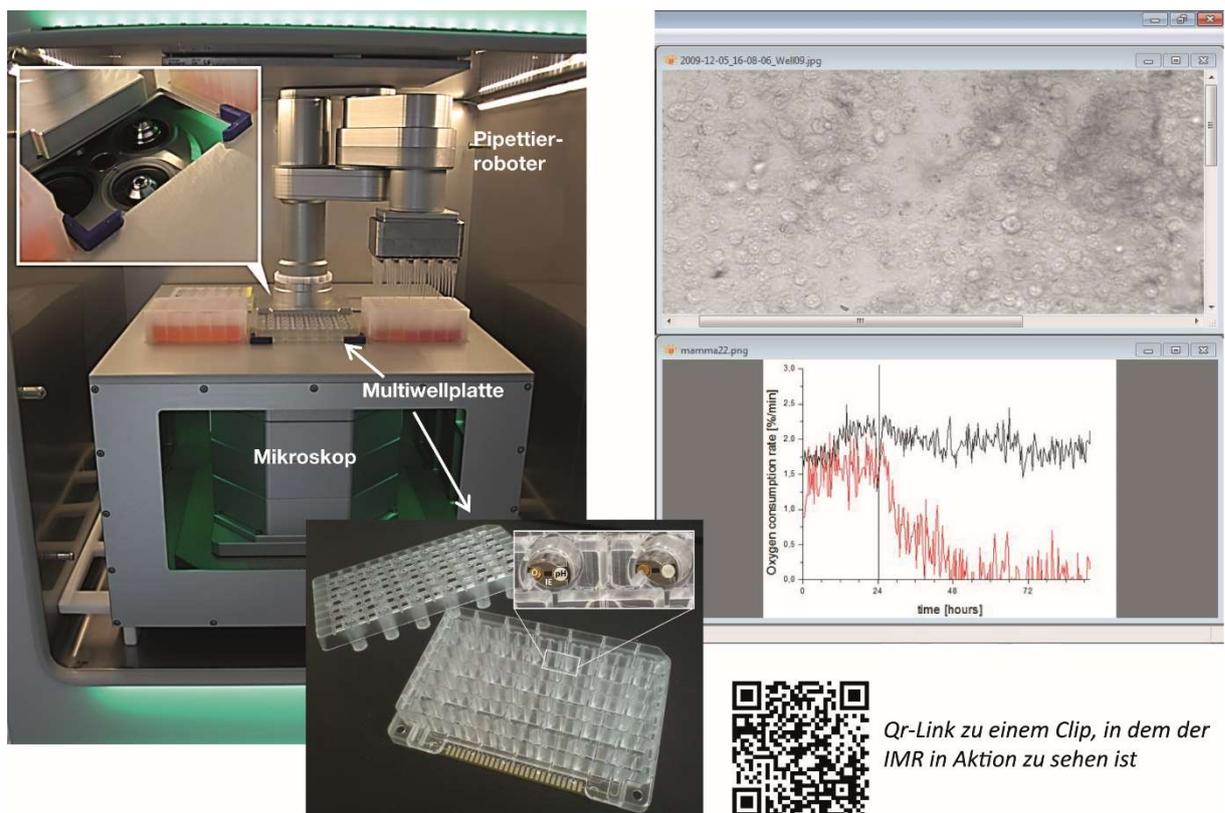




gische Ansatz seine Grenzen hat [Lor14]. Der metabolische Zustand von Zellen und Geweben hängt nämlich nicht nur von den Genen, sondern auch von den Umgebungsbedingungen ab (siehe Bild 1).

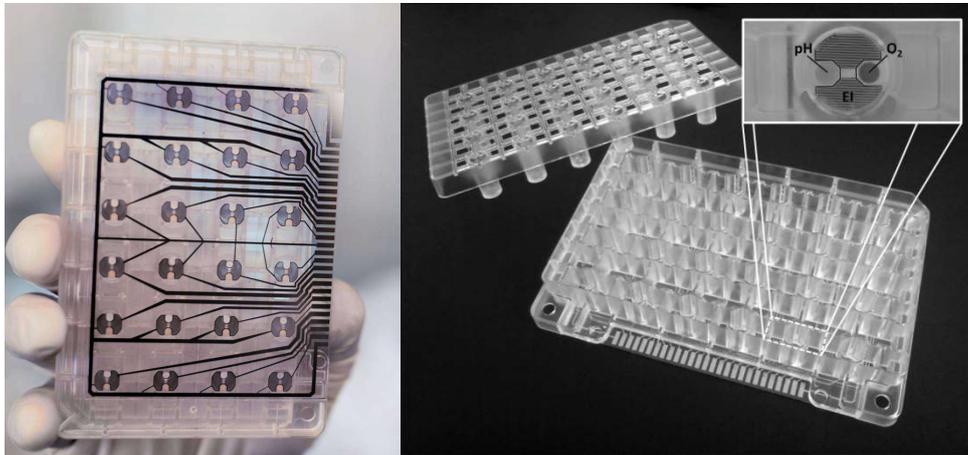
Deswegen ist es vielversprechend, den Metabolismus eines Gewebes und damit seine Sensitivität gegenüber Wirkstoffen durch die Stoffwechselprodukte und Signale der Zellen zu charakterisieren. Schon vor über 20 Jahren haben wir begonnen, elektronische Sensoren zu entwickeln, die den metabolischen Zustand von Zellen direkt und ohne Hilfsreagenzien überwachen können. Die Zellen wachsen direkt auf dem Sensorarray: Damit ist es möglich, die Reaktion von Zellen auf Medikamente oder Schadstoffe zu messen, etwa die Änderung der Sauerstoffkonzentration oder des pH-Werts im Gewebe.



*Bild 2: Oben links: Analyseplattform „Intelligent Microplate Reader“ (IMR) mit Pipettierroboter, Sensorplatte sowie Prozessmikroskop zur automatischen Bildgebung [WKS+13]. Oben rechts: Aufnahme der Zellen über das Mikroskop, darunter Verlaufskurve einer Messung. Unten Mitte: Sensorplatte mit integrierter Mikrofluidik und Sensorik.*

Unter anderem für die personalisierte Chemotherapie haben wir die vollautomatische Analyseplattform „Intelligent Microplate Reader“ (IMR) entwickelt. Der IMR besteht aus einem Pipettier-Roboter, einem Klimatisierungssystem, einem vollautomatisierten Prozessmikroskop sowie einer elektronischen Einheit zum Auslesen elektrochemischer Sensoren (Bild 2). Die multiparametrischen Sensoren befinden sich auf einem Glassubstrat an der Basis der „Intelligenten Multiwellplatte“, einer Mikrotiterplatte mit 24 Reaktionskammern (Bild 3). Auf den Sensoren können Zellen wachsen, die durch ein aus-

geklügeltes Drei-Kammer-Fluidiksystem gut in definierten Zeitabständen mit frischem Nährmedium versorgt werden können, damit es nicht zu unerwünschten Rückkopplungen mit den zu testenden Zellen kommt (Vermeidung von Substrathemmung und Metabolitenhemmung). Im Vergleich zu den klassischen Endpunkttests stellt dieses Vorgehen einen enormen messtechnischen Vorteil dar.



*Bild 3: Intelligente Multiwellplatte mit Sensorik; alle 24 Kammern enthalten jeweils einen Sensor zur Erfassung des pH-Werts, der Gelöst-Sauerstoff-Konzentration und der Impedanz.*

Für einen Test wird dem Patienten mittels Biopsie Tumorgewebe entnommen, das auf den Sensoren der Intelligenten Multiwellplatte kultiviert wird. Der Pipettierroboter des IMR kann in einem einzigen Arbeitsschritt in die 24 Reaktionskammern 24 unterschiedliche Wirkstoffe oder 24 unterschiedlich hohe Konzentrationen eines Wirkstoffs einfüllen (Bild 4). Die Sensoren erfassen daraufhin in jeder Kammer die Veränderung der Sauerstoffkonzentration, des pH-Werts und der elektrischen Leitfähigkeit in der Umgebung der Gewebe. Das Mikroskop erkennt automatisch morphologische Veränderungen der Zellen. Anhand dieser zellmetabolischen Daten lässt sich beurteilen, ob eine signifikante Chemosensitivität gegenüber den getesteten Substanzen besteht oder nicht. Das System ist in der Lage, in kurzer Zeit eine Vielzahl solcher Tests durchzuführen und große Messreihen zu erstellen.

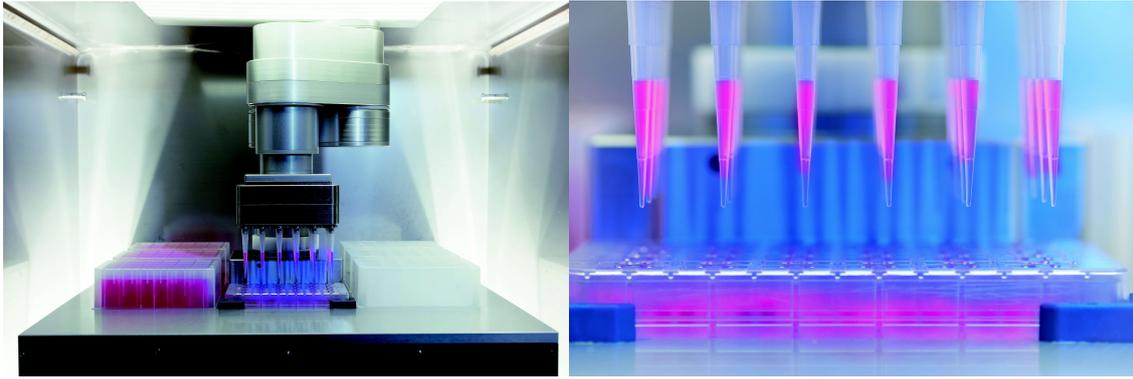


Bild 4: Pipettierroboter des „Intelligent Microplate Reader“ in Aktion (links) und Pipettier-Vorgang im Detail (rechts).

In Bild 5 ist eine Chemosensitivitäts-Messung einer humanen Mammakarzinom-Probe dargestellt. Das Ergebnis ist eindeutig: Während die eine Substanz nur eine geringe Wirkung auf das Tumorgewebe hat, bringt das andere Medikament die Stoffwechselaktivität der Zellen fast zum Erliegen [KBW+12], [DBW+15].

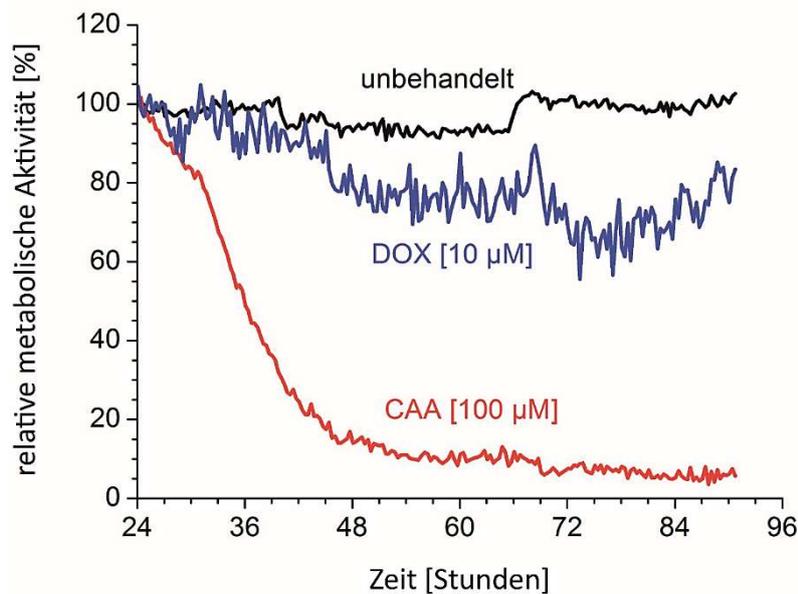


Bild 5: Chemosensitivitäts-Messung einer humanen Mammakarzinom-Probe im IMR.

Solche personalisierte Tests der pharmakologischen Wirksamkeit von Präparaten mit Hilfe des IMR erlauben es den behandelnden Ärzten, den jeweils idealen Wirkstoffmix zusammenzustellen – zum Wohle des Patienten. Zusätzlich stellt diese Vorgehensweise eine Möglichkeit dar, an humanem Biopsiematerial neue Substanzen zu testen und neue Wirkstoffe zu finden [KBW+12], [DBW+15]. Das System befindet sich zurzeit in der klinischen Erprobung.

Diese als „High Content Verfahren“ bezeichnete Methodik ist nicht nur auf die Tumorthherapie beschränkt. Im Rahmen der weltweiten Bemühungen, pharmazeutische Thera-

pien zu personalisieren, stellen metabolische Tests zumindest eine wichtige Ergänzung bei der Suche nach dem optimalen Wirkstoff dar. Bild 1 zeigt deutlich, dass dieses Verfahren in einigen Fällen genomischen Tests überlegen sein kann.