

# Robotik-gestütztes 3D-Biodrucksystem für die automatisierte Befüllung von Mikrofluidik-Chips für vaskularisierte Gewebemodelle

Anna Moritz-Fritschen<sup>1</sup>, Nils Lindner<sup>1</sup>, Sebastian Scholpp<sup>1</sup>, Philipp Richthof<sup>1</sup>, Philipp Linke<sup>2</sup>, Zeno Guttenberg<sup>2</sup>, Andreas Blaeser<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> BioMedical Printing Technology, Department of Mechanical Engineering, Technical University of Darmstadt, Germany

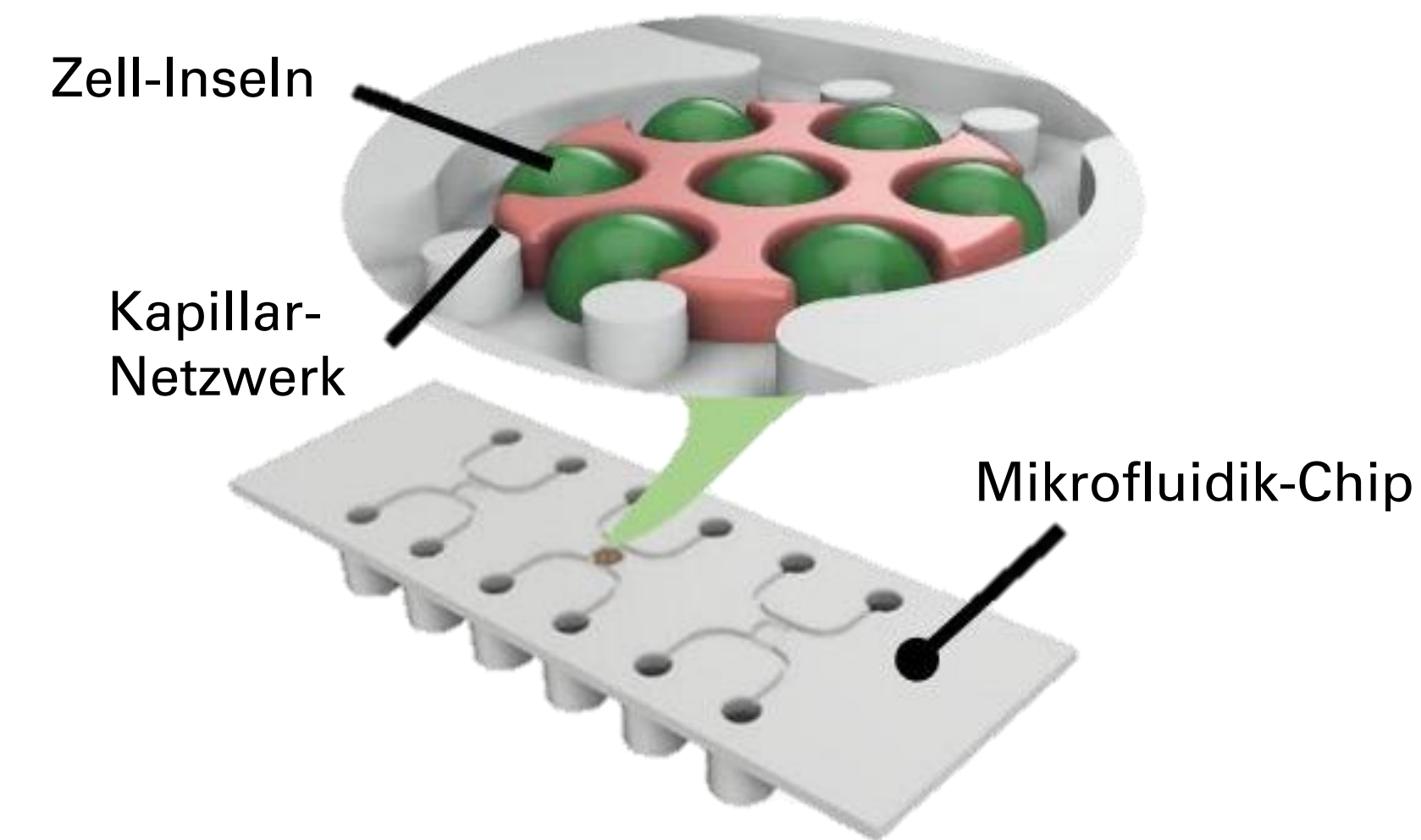
<sup>2</sup> ibidi GmbH, Lochhamer Schlag 11, 82166 Gräfelfing, Germany.

<sup>3</sup> Centre for Synthetic Biology, Darmstadt, Germany

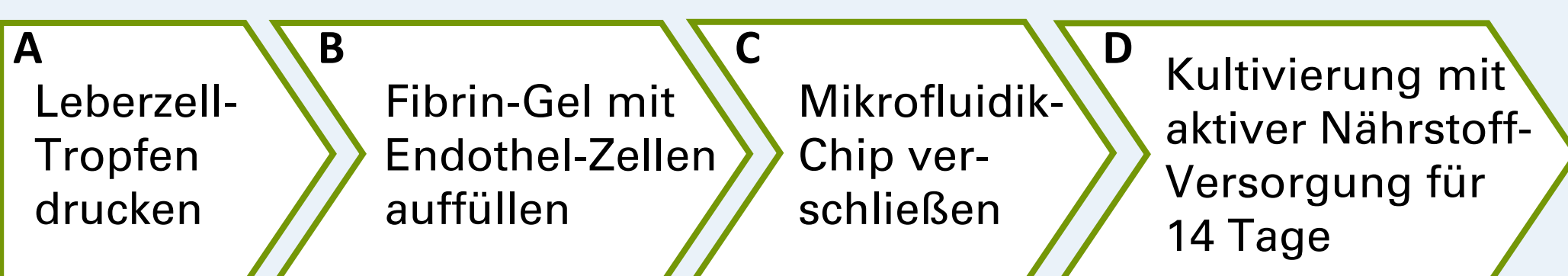
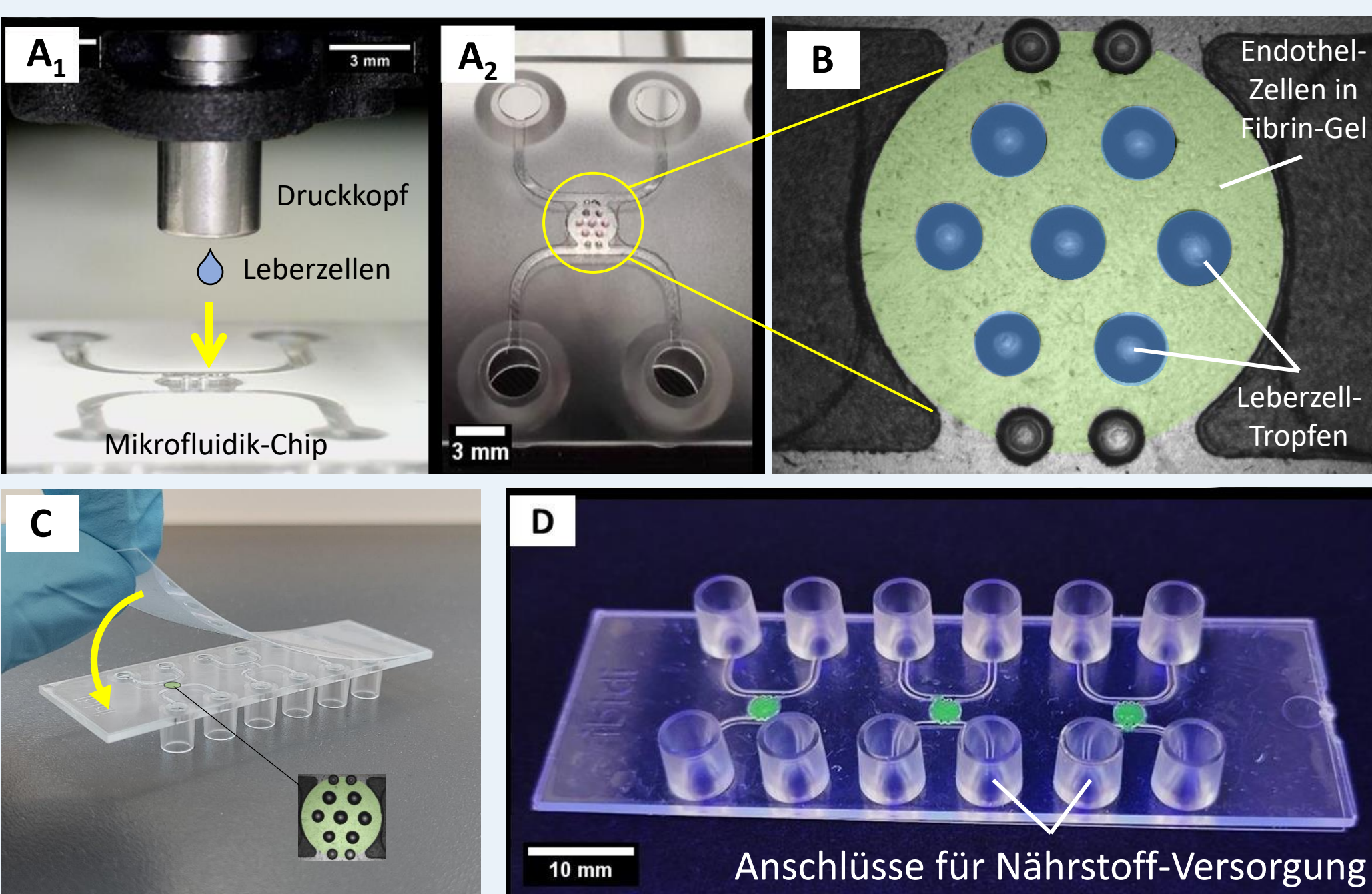
## Einleitung

3D-Biodruck hat das Potenzial, aktuelle Methoden zum Erstellen von Gewebemodellen zu revolutionieren, wie zum Beispiel die Entwicklung sogenannter "Organs-on-a-Chip (OOCs)". Mittels 3D-Biodruck lassen sich komplexe Anordnungen verschiedener Zelltypen drucken, die Organ-spezifische Zellen, Bindegewebe und Blutgefäße nachbilden. Allerdings erfordern bisher sowohl 3D-Biodruck als auch die Erstellung von OOCs ein hohes Maß an Handarbeit, wodurch die Effizienz und

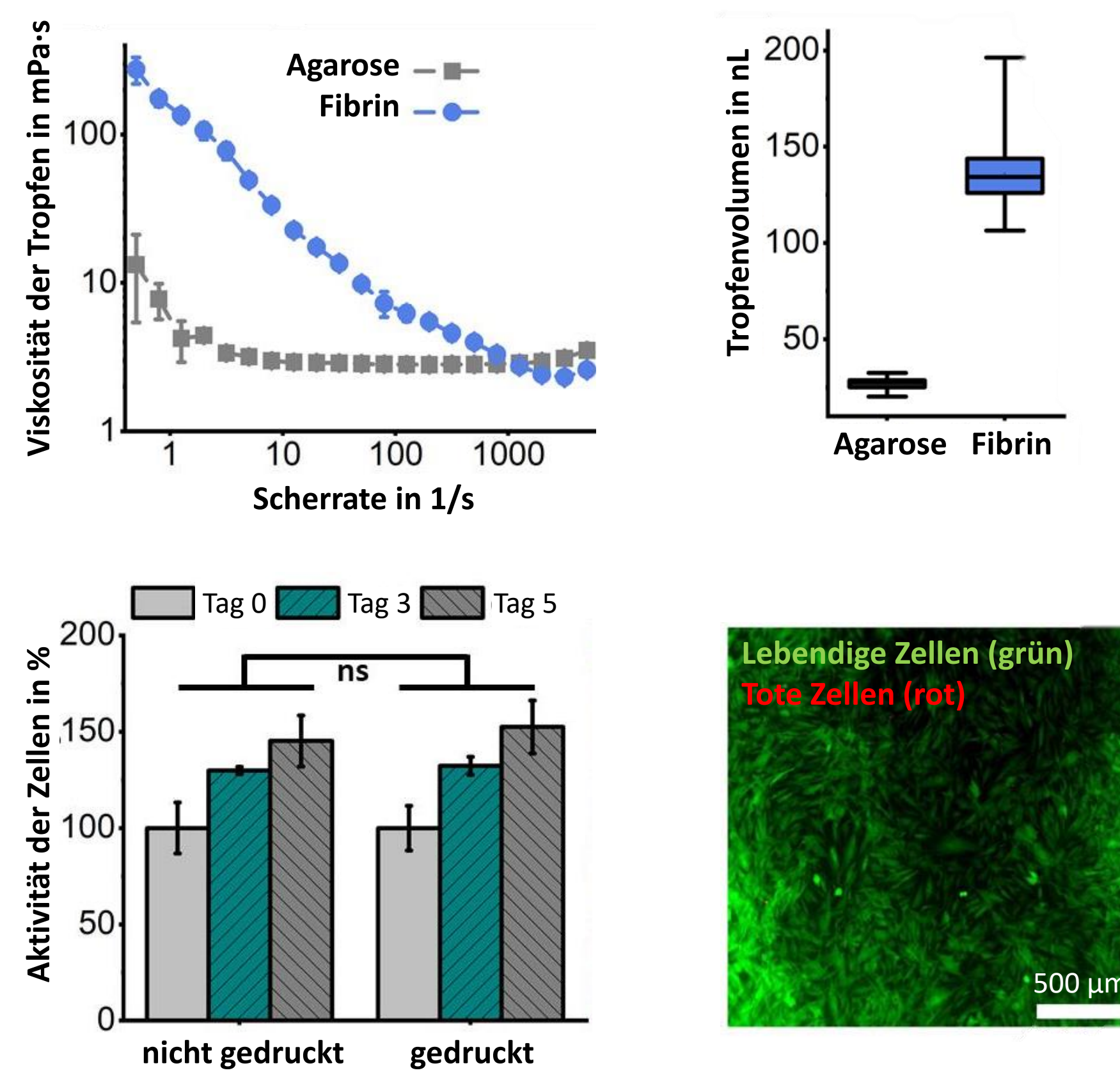
Skalierbarkeit eingeschränkt wird. Durch die Kombination aus „drop-on-demand“ Bioprinting mit Roboter-gestützter Automatisierung wird eine Methode geschaffen, die drei separate Organmodelle in nur einer Minute erstellt und eine Vielzahl OOCs in Mikrofluidik-Chips bereitstellen kann, wobei keine äußeren Eingriffe nötig sind. Das Leberkarzinom-Modell, welches hier als Beispiel demonstriert wird, bildet nach 14 Tagen ein stabiles mikrovaskuläres Netzwerk aus.



## Herstellung des Organ-Modells

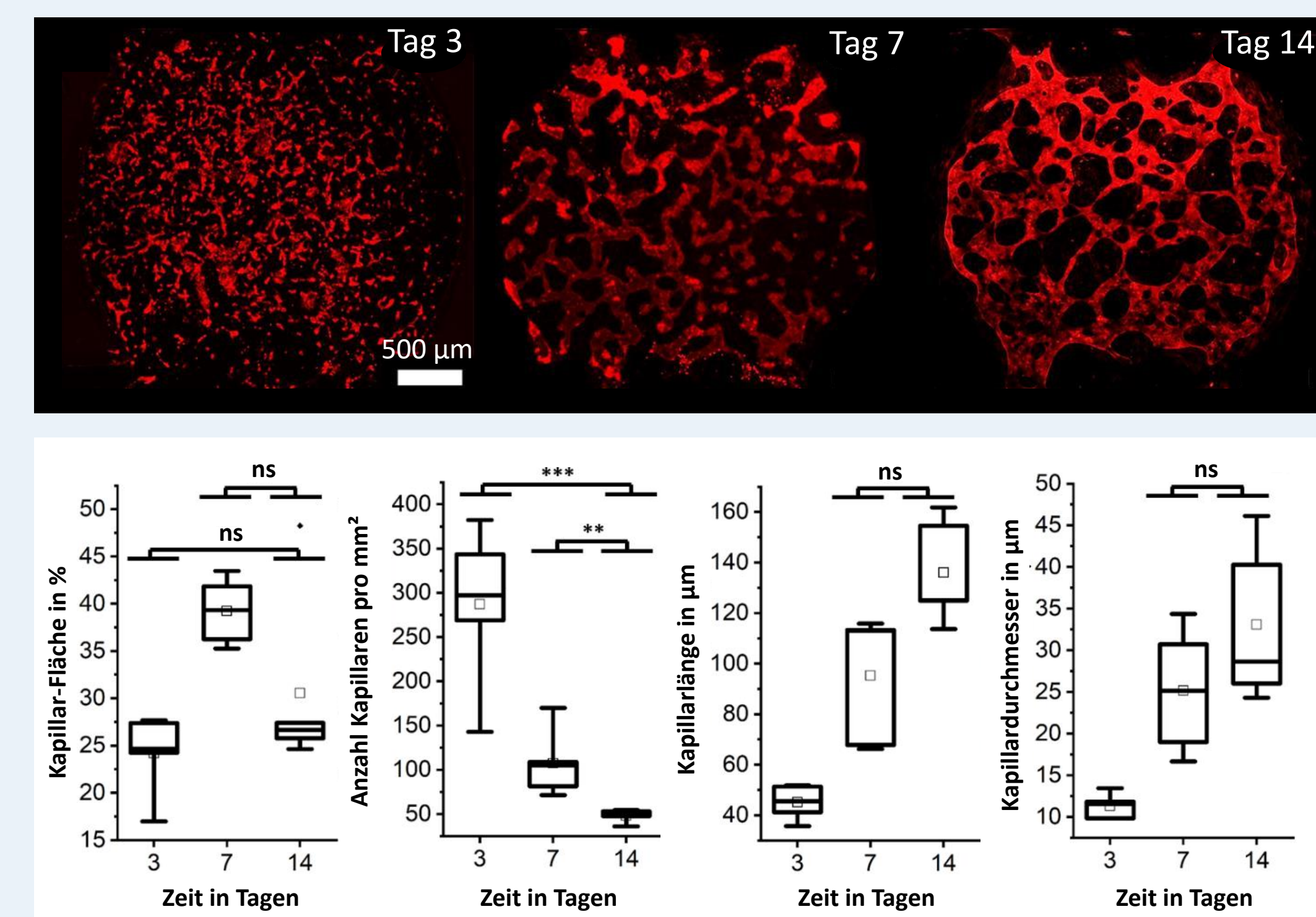


## Tropfen-Eigenschaften



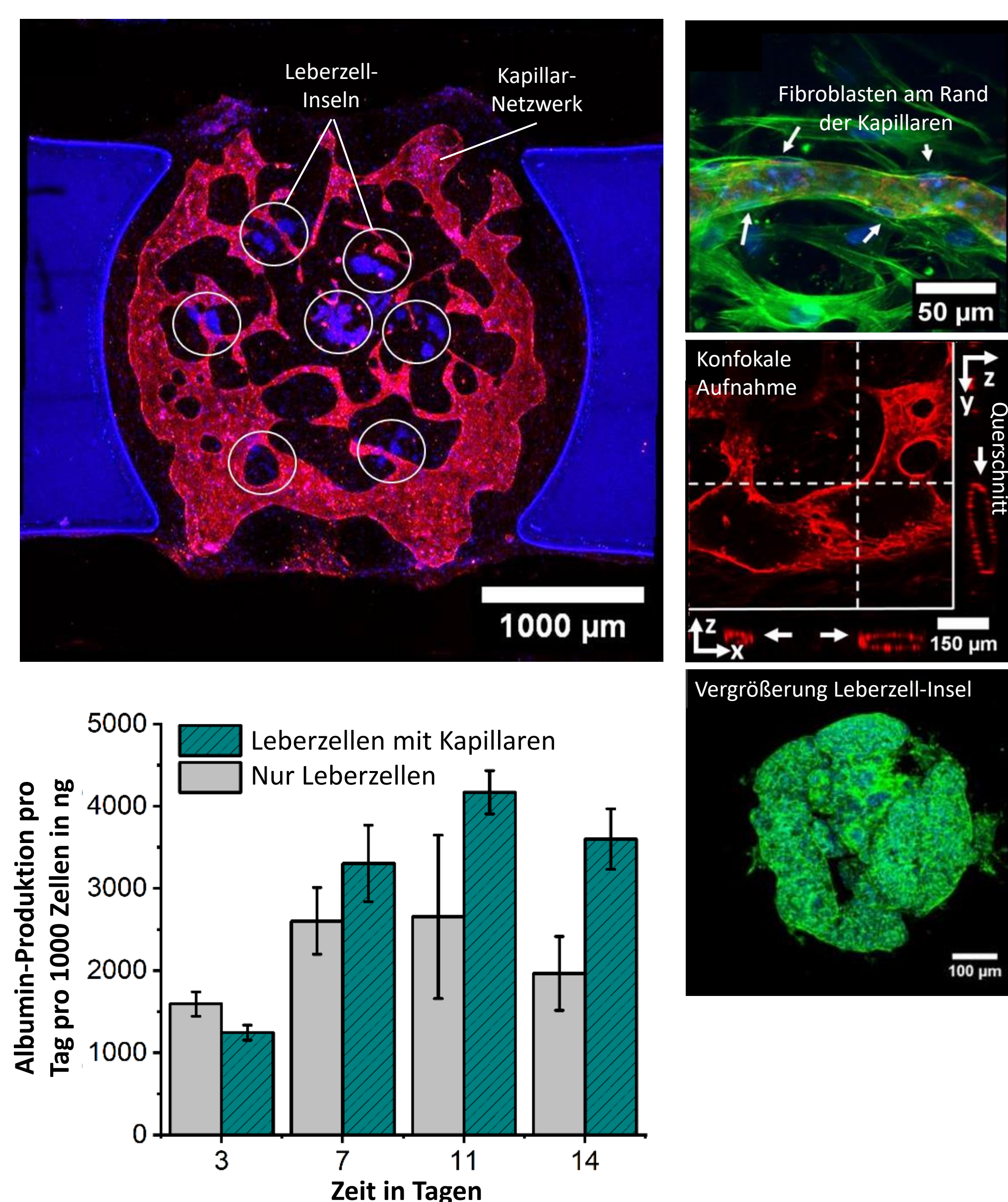
Die metabolische Aktivität der Zellen wird beim Drucken nicht beeinflusst.

## Kapillar-Netzwerk (kleine Blutgefäße)



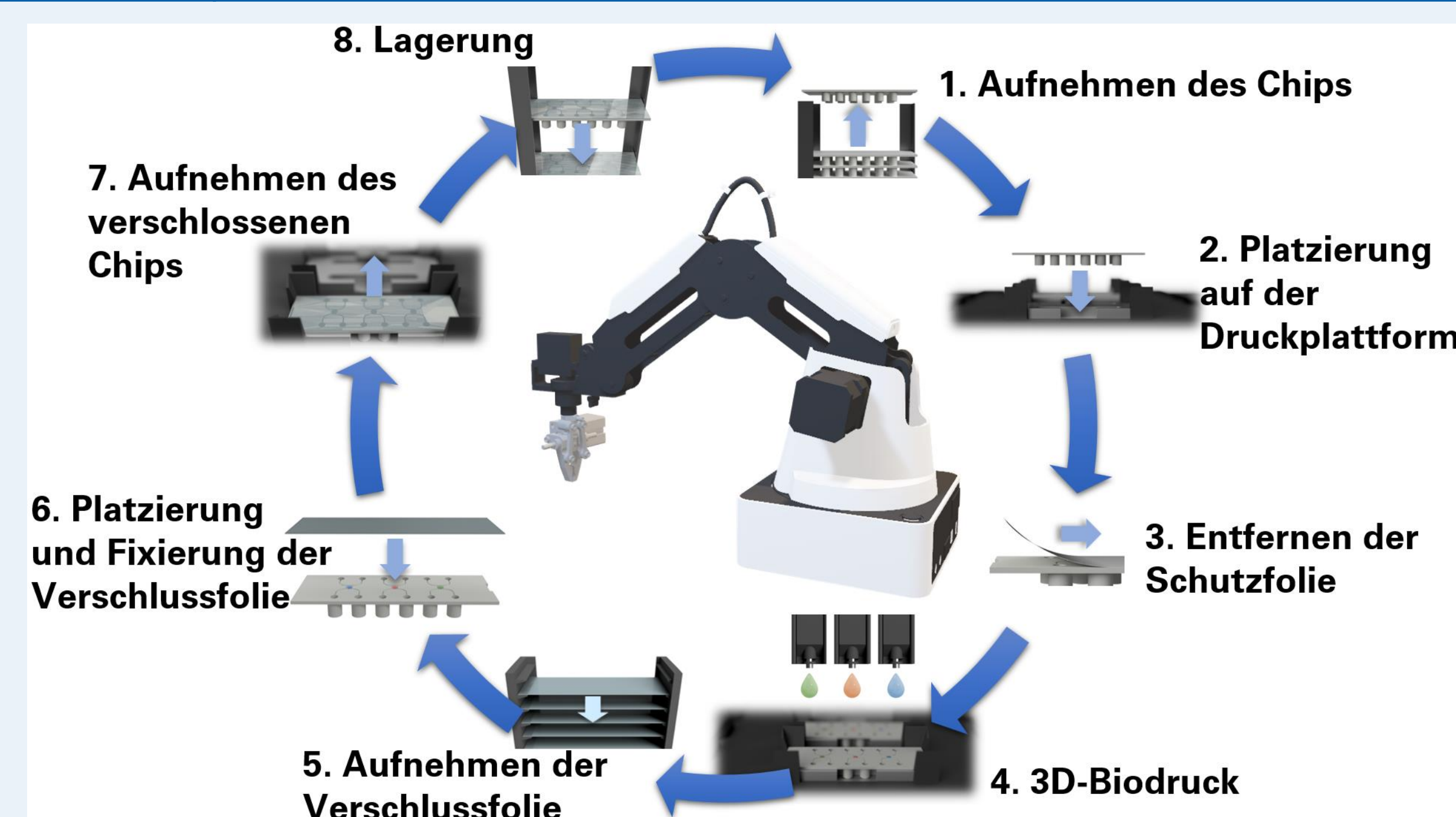
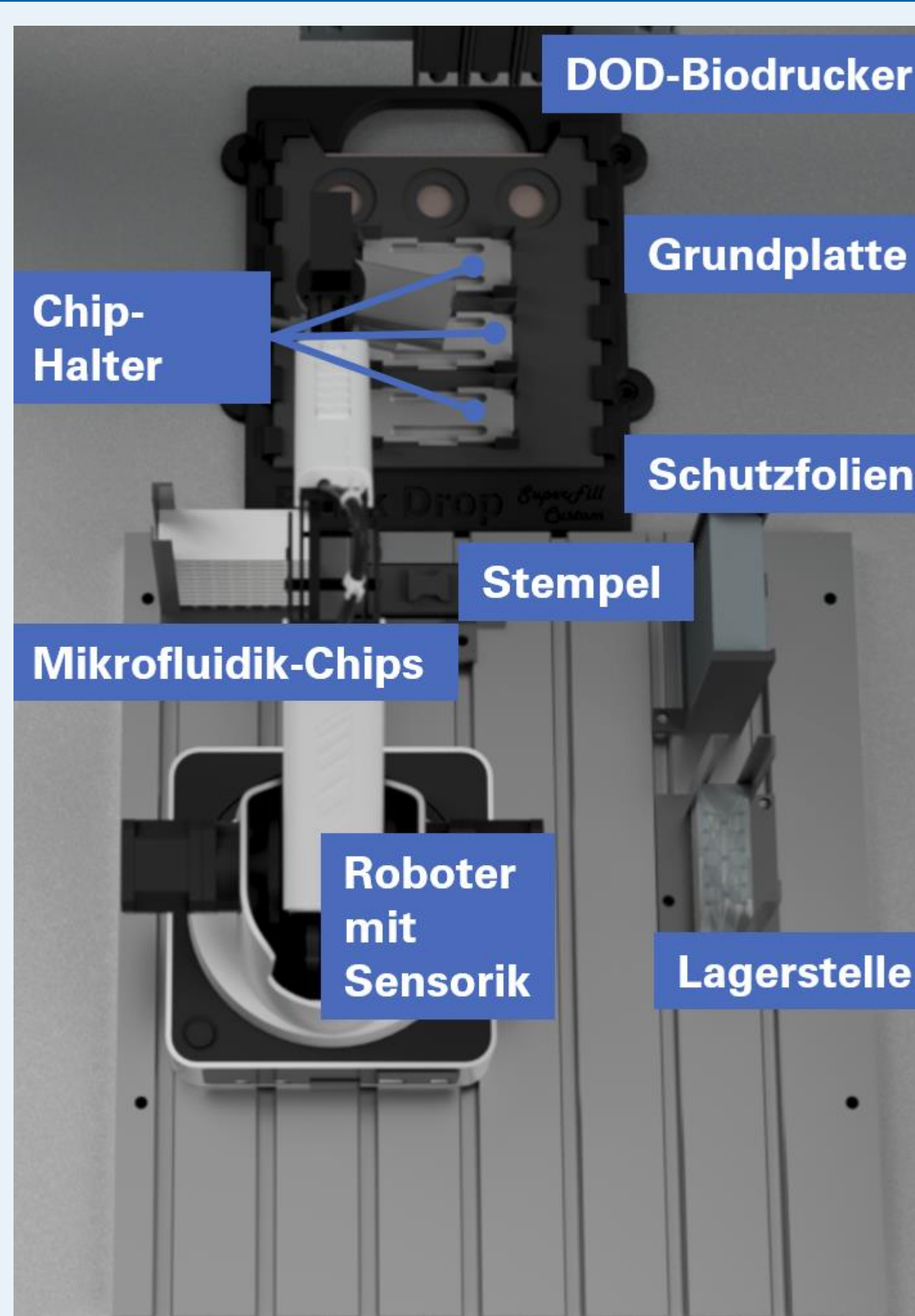
Die Kapillaren benötigen etwa 14 Tage um sich auszubilden. Dabei bilden sich zunächst viele kleine Gefäße, die mit der Zeit verschmelzen und längere und breitere Kapillaren ausbilden.

## Leberzell-Inseln



Das kapillare Netzwerk unterstützt die Produktion von Albumin in den Leberzell-Inseln. Eine Ko-Kultur aus Endothelzellen und Fibroblasten verstärkt die Bildung der Kapillaren. Die Leberzellen bleiben innerhalb der gedruckten Tropfen und bilden dichte Sphäroide.

## Roboter



Die Prozesskette ermöglicht die wiederholbare Produktion von OOCs und das gesamte System kann in eine sterile Arbeitsumgebung integriert werden. Der Demonstrator veranschaulicht im Labormaßstab das Potential einer automatisierten Prozesskette hinsichtlich Standardisierung und Skalierung. Der Open-Source Ansatz ermöglicht eine leichte Anpassbarkeit des Systems.

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die automatisierte Herstellung miniaturisierter Organ-Modelle unter Einsatz von 3D-Biodruck präsentiert. Der Einsatz eines Roboters vereinfacht die Handhabung und kann alle Arbeiten durchführen, die zur Herstellung des OOCs notwendig sind. Mit dem Mikrofluidik-Chip wurde die Produktion weiter vereinfacht, sowie der Anschluss an eine Nährstoffversorgung und die Aufnahme hochwertiger Mikroskopie-Bilder ermöglicht. Zukünftige Anwendungen umfassen den Einsatz verschiedener Zelltypen (Primärzellen, Zelllinien oder induzierte Stammzellen), andere Arten von Druckertinten (biologisch oder synthetisch, ausgehärtet durch Temperatur, chemisch oder mittels Lichts) oder die Kombination mit Sphäroiden oder hochauflösenden Druckern.