

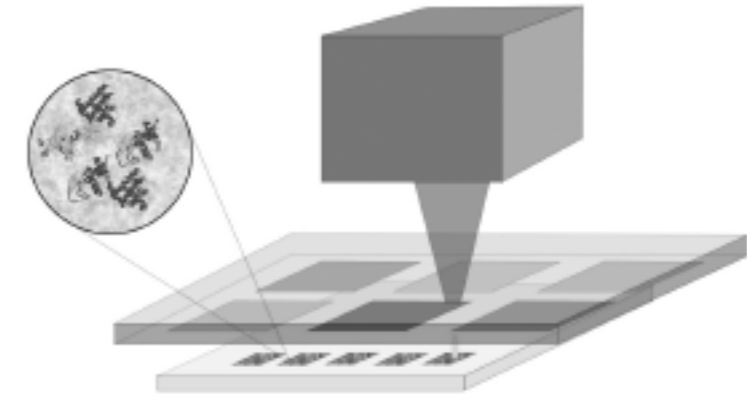
Lasergestütztes Proteinprinting zur Herstellung biofunktionaler Oberflächen (ProtoPrint)

Das Projekt

Alle zellbasierten künstlichen oder teilkünstlichen Produkte auf denen menschliche oder tierische Zellen kultiviert werden sollen, benötigen für ein optimales Zellwachstum und eine hohe Überlebensrate eine zellspezifische Oberfläche, die gleichzeitig die natürlichen Umgebungsbedingungen der Zellen nachahmen soll und eine Langzeitversorgung der Zellen mit Nährstoffen ermöglicht. Bisher wurde nur der zweite Aspekt mit mikroporösen Oberflächen auf der Basis polymerer Gerüste oder über eine geeignete Oberflächenstrukturierung bzw. Funktionalisierung der entsprechenden Basiswerkstoffe oder aber über flächige Beschichtungen erreicht. Eine ortsselektive Funktionalisierung mit natürlichen Proteinen zur Nachbildung einer biomimetischen, d. h. mit einer biologische Strukturen nachahmenden Oberfläche mit der Ablage unterschiedlicher zelltypischer Proteine in bestimmten Mustern, wurde bisher aufgrund fehlender Beschichtungsverfahren nicht realisiert.

Im Projekt wird eine neue Funktionalisierungstechnik für Implantate und Biochips entwickelt, mit der beliebige Proteinmuster selektiv auf unterschiedlichen Oberflächen erzeugt werden können, so dass Zellen nahezu natürliche Umgebungsbedingungen für Wachstum und Zellteilung (Proliferation) vorfinden können. Die Basis dieser Verfahrenstechnik bildet eine laserbasierte Transfertechnik, die unter dem Begriff LIFT (Laser Induced Forward Transfer) in der Elektronik für die Beschichtung mit Metallen und anderen Funktionswerkstoffen seit langem bekannt ist. Dabei wird ein Stoff, der sich auf einer Folie, einem Transfermedium, befindet, über Laserabtragung (Ablation) auf eine Oberfläche (Substrat) übertragen. Die Übertragung der Proteine oder Zellen auf ein beliebiges Substrat erfolgt dabei über eine laseraktive Absorberschicht, auf der die jeweiligen Proteine oder Zellen aufgetragen sind. Diese wird bei Laserbestrahlung verdampft, was die Proteine und Zellen über kurze Distanzen auf das Substrat transferiert.

Ziel des Projektes ist es, durch diese neue Technologie kleinen und mittleren Unternehmen eine verbesserte Verfahrens- und Maschinenteknik zum selektiven Übertragen von Proteinen und Zellen zur Verfügung zu stellen, die in bestehende Systeme zum Protein-Spotting integriert werden



Schematische Darstellung des laserunterstützten Proteinprintings

kann, deren Nachteile (z. B. Kreuzkontaminationen) jedoch überwindet. Insbesondere in den Bereichen Bioanalytik, Medizintechnik und regenerativer Medizin können somit höherwertige Produkte mit neuen funktionsangepassten Eigenschaften erzeugt werden.

Die Kooperation

Das Konsortium des Projektes setzt sich zum einen aus Maschinen- und Laserherstellern sowie wissenschaftlichen Einrichtungen der Fraunhofer-Gesellschaft und dem Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik der Universität Stuttgart und zum anderen aus einem Kreis von Anwendern aus Medizintechnik und Bioanalytik zusammen. Den Kristallisationskeim des Projektnetzwerkes stellt das Fraunhofer-Institut für Lasertechnik dar, das sich seit langem mit der Einstellung gezielter Oberflächenfunktionalitäten durch eine selektive Laserbearbeitung befasst. Durch die Kooperation des Fraunhofer-ILT mit dem Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik der Universität Stuttgart, an dem eine langjährige Erfahrung zur Biofunktionalisierung und zu biotechnologischen Fragestellungen besteht, werden die dort jeweils entwickelten Techniken zusammengeführt und über ein gemeinsam entwickeltes Maschinen- und Systemkonzept in eine anwenderfreundliche Verfahrenstechnik umgesetzt.

Die vertikale Struktur des Projektkonsortiums mit der Zusammenführung von Kompetenzen

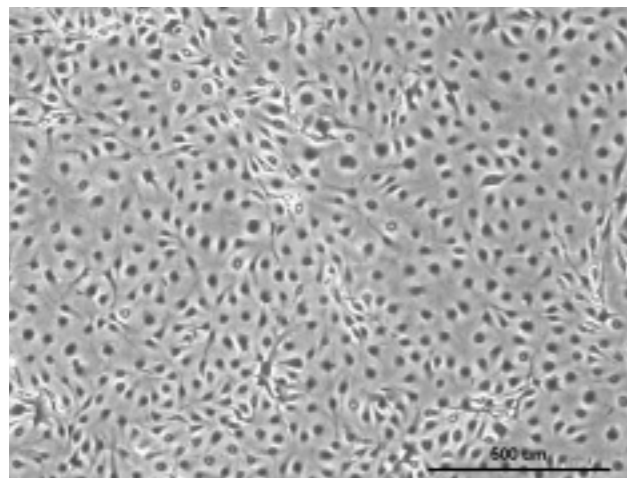
- der Biochiptechnik,
- der Strahlquellentechnik,
- der Proteinaufbereitung und -verarbeitung,
- und der Laser-Verfahrenstechnik

bürgt für eine zielgerichtete Umsetzung des Verfahrens im gesteckten Zeithorizont. Zur Darstellung des Verfahrens in verschiedenen Anwendungsbereichen wird das Netzwerk



durch Unternehmen aus den Bereichen Medizintechnik und Bioanalytik komplettiert, die die zu entwickelnden Techniken auf ihre jeweiligen Produkte übertragen. Dabei werden von den Anwendern die produktspezifischen Anforderungen definiert, die in der Verfahrensentwicklung zu unterschiedlichen Strukturen führen können. Aus diesem zwar heterogenen aber hinsichtlich der Verfahrenstechniken zulaufenden Spektrum der geforderten Protein- und Zellbeschichtungen kann sich im Verlauf des Projektes ein Katalog funktioneller Beschichtungen bilden, der auch auf andere Anwendungen übertragbar ist.

In der Zusammensetzung des Konsortiums wird das Ziel verfolgt, durch die vertikale Partnerzusammensetzung eine schnelle Umsetzung der Entwicklungen in eine Maschinenteknik zu erreichen. Zudem wird insbesondere bei den Anwendern eine möglichst große Anwendungsbreite dargestellt.



Konfluenter Rasen mikrovaskulärer Endothelzellen

Die Perspektiven

Durch die Proteomanalyse, d. h. die sukzessive Analyse des gesamten Proteinpools gegebener Lebewesen, erhoffen sich Forscher, Pharma- und zunehmend auch Diagnostikunternehmen einen Effizienzschub beim Auffinden neuer Angriffspunkte für Medikamente, diagnostischer Marker und biologischer Schlüsselmoleküle. So ermöglicht z. B. der Vergleich individueller Proteinmuster in kranken und gesunden Zellen, die Schlüsselpoteine aufzuspüren, die über Krankheit und Gesundheit entscheiden. Die unterschiedlichen Funktionen, die Proteine im Körper haben, und die jeweiligen Wirkmechanismen, gilt es in Zukunft besser zu verstehen. Ungefähr 1,52 Milliarden USD werden Labor- und Biotechnologie-Unternehmen im Jahr 2007 durch Instrumente und Dienstleistungen rund um die Proteomforschung einnehmen. Bis 2008 sollen die Umsätze der Proteomics-Branche nach einer aktuellen Studie des US-Marktforschungsunternehmens Front Line Strategic Management Consulting auf 2,68 Mrd. USD steigen.

Im Bereich der Implantate werden derzeit überwiegend nicht funktionalisierte Oberflächen eingesetzt, wenngleich der Trend wie z. B. bei Stents und Knorpelersatz hin zu medikamentenbeladenen Oberflächen bzw. gezielten Zellbesiedelungen geht. Ein Herstellungsverfahren für geeignete künstliche Trägermaterialien mit beispielsweise ECM-Proteinen, Signalmolekülen oder Wirkstoffen durch Einsatz der geplanten Proteindrucktechnik würde den Vorteil bieten, keine unerwünschten Reaktionen nach einer Implantation hervorzurufen sowie die Materialien an gewebespezifische Anforderungen anpassen zu können.

In diesem Kontext soll die im Rahmen des Projektes zu entwickelnde Verfahrens- und Maschinenteknik für eine schnelle und sehr selektive Protein- und Zellbeschichtung zu einer weiteren Stärkung der genannten Segmente beitragen. Dies soll vor allem kleine und mittlere Unternehmen in die Lage versetzen, ihre Produkte mit neuen Funktionalitäten auf der Basis von selektiv proteinbeschichteten Oberflächen aufzuwerten.

Neben einer direkten Umsetzung des Verfahrens bei den beteiligten Partnern soll bereits im Verlauf des Projektes über Seminare und Veranstaltungen, z. B. über die Aachener Laserseminare des Fraunhofer-ILT und des Hanser-Verlages sowie über das zweijährig stattfindende Aachener Laserkolloquium die neue Technik einem breiten Publikum zugänglich gemacht werden. Mit der im Projekt erstellten Demonstrationsmaschine steht darüber hinaus ein Werkzeug zur Verfügung, unterschiedliche Beschichtungen und Funktionalisierungen direkt am jeweiligen Produkt des Anwenders umzusetzen. In diesem Sinne soll das Projekt den Auftakt zu einer dauerhaften Verbindung der Projektpartner, vor allem der Systemhersteller, mit einer kontinuierlichen Weiterentwicklung der Proteinfunktionalisierungstechnik darstellen.

Das Projekt im Überblick

Lasergestütztes Proteinprinting zur Herstellung biofunktionaler Oberflächen (ProtoPrint)

Technologiefeld / Branche: Medizintechnik, Bioanalytik, Implantattechnik, Bioverfahrenstechnik, Mikrosystemtechnik, Lasertechnik

Laufzeit: 01.10.2006 bis 30.09.2009

Projektkosten: 792.901 Euro

Förderungssumme: 598.891 Euro

Projektpartner **Forschung**

Fraunhofer-Institut für Lasertechnik ILT

(Koordinator)

Dr. Arnold Gillner

Tel.: 0241 8906-148

E-Mail: arnold.gillner@ilt.fraunhofer.de

Dr. Elke Bremus-Köbberling

Tel.: 0241 8906-396

E-Mail: elke.bremus@ilt.fraunhofer.de

Steinbachstr. 15

52074 Aachen

Fax: 0241 8906-121

www.ilt.fraunhofer.de

Fachgebiete:

Lasertechnik, Maschinenbau

Projektschwerpunkte:

Projektkoordination, Laser-Transfertechnik für Zellen und Proteine

Universität Stuttgart, Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik

Dr. Achim Weber

Nobelstr. 12

70569 Stuttgart

Tel.: 0711 970-4001

Fax: 0711 970-4200

E-Mail: achim.weber@igvt.uni-stuttgart.de

www.uni-stuttgart.de/igvt

Fachgebiete:

Bioverfahrenstechnik

Projektschwerpunkte:

Protein- und Zellkonditionierung, Substratvorbehandlung

Projektpartner **Industrie**

BioCat GmbH

Dr. Michael Ehret

Im Neuenheimer Feld 581

69120 Heidelberg

Tel.: 06221 5858-44

Fax: 06221 5858-09

E-Mail: ehret@biocat.de

www.biocat.de

Branche:

Biochiphersteller

Projektschwerpunkte:

Protein- und Antikörperbeschichtung

Aurentum Innovationstechnologien GmbH

Dr. Udo Lehmann

Robert-Koch-Str. 50

55129 Mainz

Tel.: 06131 581760

Fax: 06131 581765

E-Mail: info@aurentum.de

www.aurentum.de

Branche:

Engineering-Unternehmen Drucktechnik

Projektschwerpunkte:

Transferfolien und Ablöseschichten

GeSiM - Gesellschaft für Silizium-Mikrosysteme mbH

Dr. Steffen Howitz

Bautzner Landstraße 45

01454 Großerkmannsdorf

Tel.: 0351 2695-322

Fax: 0351 2695 320

E-Mail: howitz@gesim.de

www.gesim.de

Branche:

Hersteller von Proteinspotttern

Projektschwerpunkt:

Maschinenteknik für Mikro-Proteinprinting

CryLaS Crystal Laser Systems GmbH

Dr. Hartmut Zimmermann

Ostendstraße 2-14

12459 Berlin

Tel.: 030 538817-25

Fax: 030 5350436

E-Mail: hartmut.zimmermann@crylas.de

www.crylas.de

Branche:

Laserhersteller

Projektschwerpunkt:

Kompakte Laser-Systemtechnik zur Integration in Proteinprinter

ARS ARTHRO AG

Dr. Thomas Graeve

Schelztorstraße 54-56

73728 Esslingen

Tel.: 0711 305110-70

Fax: 0711 305110-80

E-Mail: info@ars-arthro.com

www.ars-arthro.com

Branche:

Implantathersteller

Projektschwerpunkte:

Beschichtung und Validierung zellbesiedelter Implantate

Boston Scientific Technologie Zentrum GmbH

Michael Kühling

Frankfurter Ring 193 A

80807 München

Tel.: 089 323504-501

Fax: 089 323504-615

E-Mail: michael.kuehling@bsci.com

www.bsci.com

Branche:

Implantathersteller

Projektschwerpunkte:

Beschichtungstechnik und Proteinauswahl für metallische Implantate