Firmenportrait: Insphero (Zürich)

96 Wunderkugeln

Schweizer Zellkultur-Spezialisten (Mitgründer **Jens Kelm** ist Vierter von links in der hinteren Reihe, sein Kollege **Wolfgang Moritz** steht rechts außen).

Foto: Jens Kelm

Viele jammern über die Entwicklungskosten von Medikamenten. Eine Zürcher Firma verspricht drastische Einsparungen.

Ein kugeliger Haufen aus ein paar tausend Leberzellen, wenige hundert Mikrometer groß. So sieht der Traum der Pharmaindustrie aus. Ob er Wirklichkeit wird, hängt auch von Jens Kelm ab. Er ist Produktverantwortlicher und Mitgründer der zwei Jahre jungen Zürcher Firma Insphero.

„Bei der Entwicklung von Medikamenten klafft eine Lücke. Sie trennt das Screening der Wirkstoffkandidaten in Zellkulturen vom späteren Test an Organismen“, erläutert Kelm. Im Schnitt braucht es eine Bibliothek von 10.000 Molekülen, um darunter einen effizienten und ungiftigen Wirkstoff zu finden. Die Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen kostet ein Pharmaunternehmen aber hunderte Millionen Euro – trotz Zellkulturen. Kelm präsentiert eine Beispielstudie. In dieser bestanden knapp 400 der Wirkstoffe die Versuche an Zellkulturen. Also werden sie am Tiermodell getestet – auch wenn nur wenige zu einem Medikament werden.

Um die Zahl der Wirkstoffkandidaten zu reduzieren, ehe man überhaupt an Tieren testen muss, verwendet Kelms Firma 3D-Zellkulturen – oder Mikrogewebe, wie sie auch genannt werden. „Wir wollen die kleinste funktionelle Einheit eines Gewebes *in vitro* nachbilden“, erklärt Kelm. Im Gegensatz zu den herkömmlichen, homogenen und nur eine Zelle dicken Schichten der 2D-Kulturen, verspricht man sich von Mikrogeweben eine realistischere Reaktion auf Wirkstoffe. Denn bei ihnen spielt – wie in Geweben – Diffusion durch die extrazelluläre Matrix eine Rolle. Es entstehen Gradienten von Wirk-, Nähr- und Giftstoffen.

Uralte Technik

Aber sonst soll in Mikrogeweben alles gleich bleiben: „Mit unseren 3D-Kulturen sind die gleichen Analysen wie in 2D möglich“, versichert Kelm.

So modisch 3D-Zellkulturen klingen mögen: Neu sind sie nicht. Die erste Zellkultur überhaupt war bereits 3D. Sie wurde vom US-Amerikaner Ross Granville Harrison um 1907 hergestellt. Ihm gelang es, Neuronen eines Froschembryos über vier Wochen in Lymphflüssigkeit wachsen zu lassen. In der akademischen Forschung hängen noch heute Tropfen aus Nährmedien an Deckeln von Petrischalen. Die Zellen im Innern sinken innerhalb des Tropfens nach unten und haben so keine andere Möglichkeit als aneinander zu haften und ein Gewebe zu bilden.

Für Harrison war es die einzige Möglichkeit, überhaupt Zellen zu kultivieren. Die viel später entwickelten Kunststoffmaterialien gaben den Zellen neue Adhäsionsoberflächen und der Pharmaindustrie eine Hochdurchsatz-Methode, um Wirkstoffe zu testen. Dass bei Einzelzellen viele Gifte unerkannt bleiben (die falsch Positiven) und im Gewebekontext einige Stoffe ihre toxische Wirkung verlieren (die falsch Negativen), sei der Preis, den die Industrie für diese Effizienz zahle. Gerade im Lebergewebe, wie Kelm erklärt: „Hepatozyten brauchen ihre 3D-Strukturen, um über längere Zeit funktionell zu sein.“

Kelm lernte seinen Mitgründer und heutigen wissenschaftlichen Leiter, Wolfgang Moritz, am Universitätsspital Zürich kennen. Neben ihrer Forschung haben die

beiden abends daran getüftelt, wie man die Tropfenkulturen in Petrischalen tauglich für 96-Loch-Platten machen könnte. „Wir haben mit abgeschnittenen Pipettenspitzen experimentiert“, erinnert sich Kelm.

Tüfteln am Feierabend

Das erste Patent, das Insphero von der Universität Zürich in Lizenz erwarb, basiert auf diesen Tüfteleien: eine Doppeltrichterkonstruktion auf jedem Loch der Platten (siehe Foto unten). Die Zellen/Medium-Suspension wird in den nach oben offenen Trichter pipettiert und durch eine dünne Verbindung in den nach unten offenen Trichter gedrückt, wo der Tropfen hängen bleibt. Nach etwa einer Stunde bilden die Zellen eine Kugel; in zwei bis vier Tagen differenzieren sie sich dann zu einem Mikrogewebe aus. Eine weitere Zugabe von Medium lässt die Gewebekugel samt Medium in das darunterliegende Loch fallen. Und dann kann getestet werden.

Wer sich das in Form eines Werbefilms in Ruhe anschauen möchte: Passen Sie unter *http://bit.ly/rq8gr4* zwischen Sekunde 35 und 45 gut auf.

Die Differenzierung des Gewebes präsentiert Kelm anhand eines bunt fluoreszierenden Gewebeschnitts: Die große Masse der Gewebekugel besteht aus blau fluoreszierenden Hepatozyten, umgeben von einer dünnen, roten Schicht Endothelzellen. Das Mikrogewebe ähnelt einem umgestülpten Stückchen Leber: Sie wird nicht von Blut durchströmt, sondern schwimmt im Nährmedium. Die grün fluoreszierenden Oberflächenmarker für Gallengang-Kapillaren weisen auf eine gewisse Funktionalität des Gewebes hin. Sogar die Makrophagen (Kupffersche Zellen) hätten sich von selbst unter die Hepatozyten begeben, sagt Kelm. Die Primärzellen stammen übrigens aus einer Rattenleber.

Umgestülpte Winzig-Leber

Neben Leberkügelchen verkauft Kelms Firma auch Tumorkügelchen sowie die Technologie zur Ausbildung von Körperchen aus embryonalen Stammzellen. Insgesamt sechs Typen reiner Krebszelllinien und neun Co-Kulturen mit Mausfibroblasten stehen im

Foto: Florian Fisch

Jens Kelm ist stolz wie Oskar auf die von seiner Firma entwickelten Produkte...

Katalog. „Von den 60 Zelllinien des amerikanischen National Cancer Institute können wir im Prinzip alle zur Mikrogewebeproduktion verwenden, ausgenommen die leukämischen“, sagt Kelm. Bis heute sieht sich Insphero als weltweit einzige Firma, die Mikrogewebe in großen Mengen und ohne künstliche extrazelluläre Matrix verkauft.

Den jetzigen Geschäftsführer Jan Lichtenberg traf Kelm erstmals an der ETH Zürich bei einem gemeinsamen Projekt über Herzmuskelzellen. Lichtenberg hatte schon Erfahrung mit Firmengründungen; 2009 nahmen er, Kelm und Moritz an einem Wettbewerb der „Venture Kick“-Initiative teil, den Insphero prompt gewann. Als Preis gab‘s umgerechnet 100.000 Euro Startfinanzierung samt professioneller Beratung – und die sei mindestens so wichtig gewesen wie das Geld, erinnert sich Kelm: Die Berater hätten das Trio letztlich zum entscheidenden Schritt aus dem Labor heraus ermutigt.

Noch während des Wettbewerbs gründeten die drei Insphero; zusammen mit Simon Hoerstrup, Professor für regenerative Medizin am Zürcher Universitätsspital. Heute sitzt er im strategischen Beirat der Firma. Noch im gleichen Jahr spendierte die Heuberger-Stiftung in Winterthur weitere 120.000 Euro, und ein Jahr später investierte der Wagniskapitalgeber Fonds Redalpine umgerechnet 1,5 Millionen Euro in das Unternehmen. Inzwischen arbeiten 15 Leute bei Insphero und die Firma mache bereits Umsatz, verrät Kelm – nicht jedoch, wie viel.

Foto: Florian Fisch

... beispielsweise auf die patentierte Doppeltrichter-Konstruktion (rechts), in der dreidimensionale Leberzellkulturen heranwachsen.

Kooperationen mit Big Pharma

Mit sechs der zehn größten Pharmafirmen habe man Verträge abgeschlossen, sagt Kelm; deren Namen seien aber vertraulich. Bekannt ist allerdings, dass Insphero gemeinsam mit Novartis und Actelion Studien durchführe. Dazu kommen eine Chemiefirma und ein Kosmetikhersteller. Auch sonst ist Insphero gut vernetzt: Die Firma hat eine 3D-Allianz zusammen mit Promega für die Assayentwicklung und Lonza für die Lieferung von Primärzellen lanciert. Einige Vertragsforschungsfirmen führen zudem Screenings für Kunden durch. Die Laboratorien im Technopark Zürich werden gerade auf ISO9001-Standard aufgerüstet. Voraussichtlich im Sommer 2012 wird Insphero sich vergrößern. Den von der ETH für drei Jahre zur Verfügung gestellten, günstigen Laborflächen heißt es dann „Ade sagen“.

Neben der Produktion und dem Vertrieb der Mikrogewebe führen die Züricher auch Toxikologie- und Wirksamkeitstests durch sowie entwickeln und charakterisieren Gewebe für ihre Kunden. So ganz scheinen diese jedoch noch nicht von den Vorteilen des Mikrogewebes überzeugt zu sein, denn die Verträge werden typischerweise in mehreren Stufen abgeschlossen: Zuerst muss die Machbarkeit bewiesen, dann das jeweilige Mikrogewebe charakterisiert und schlussendlich müssen einige Referenzmoleküle des Kunden getestet werden. Die Einzelschritte sind zwar bezahlt, müssen aber bestanden werden, damit der Auftrag weiterläuft. Die erwähnten Einsätze für 96-Loch-Platten hingegen werden bisher nicht einzeln verkauft, aber: Was nicht ist, kann ja noch werden.

Derzeit untersuchen die Insphero-Wissenschaftler, ob sie Lungen- beziehungsweise Brust-Epithelzellen als Mikrogewebe kultivieren können. Man habe gute Kontakte zu anderen Schweizer Firmen, zum Beispiel zu Cellntec in Bern (siehe *Laborjournal* 04/2011, Seite 62). Wie die Epithelmikrogewebe ins Tropfenformat passen oder ob dafür ein ganz anderes Verfahren entwickelt wird, möchte Kelm aber nicht verraten: „Dies sind geheime Kundenprojekte.“ *FLORIAN FISCH*