

Hoffnung oder Humbug?

Organ-on-a-chip in der biomedizinischen Forschung und als Alternative zum Tierversuch

Frank Schulze und Marlon R. Schneider

Sie schmücken die Titelseite von zahlreichen wissenschaftlichen Fachzeitschriften, Magazinen wie dem National Geographic und haben bereits ihren Weg in das Museum of Modern Art in New York gefunden. Mit ihnen sollen Forschung und Medizin revolutioniert und dabei Tierversuche überflüssig gemacht werden: Aus gutem Grund wurden Organ-on-a-chip-Systeme vom World Economic Forum zu den Top 10 Emerging Technologies gezählt. Was sind Organ-on-a-chip-Systeme, was leisten sie bereits und welche Zukunft haben sie?

Im vergangenen Juli trafen sich im steierischen Graz Promotionsstudierende, Nachwuchswissenschaftler und Professoren aus unterschiedlicher Fachrichtungen wie Biologie, Biotechnologie, Physik, Ingenieurwissenschaften und Tiermedizin. Es war das Auftakttreffen von EUROoC (<https://www.eurooc.eu/>), ein EU-finanziertes Projekt für die Weiterentwicklung von Organ-on-a-chip-Systemen. Im Kern ist EUROoC ein internationales Trainingsprogramm, bei dem 15 Promotionsstudierende interdisziplinär ausgebildet und durch die Interaktion mit universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, Industrie und Behörden optimal für den zukünftigen Arbeitsmarkt vorbereitet werden. Die Gruppe, darunter das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R), soll auch – so die Erwartung – ein Kristallisationskeim für eine intensive europäische Vernetzung im Bereich Organ-on-a-chip sein, um so eine bessere internationale Positionierung zu erreichen.

Organ-on-a-chip-Systeme sind nicht nur in Fachkreisen ein hochaktuelles Thema, sondern immer häufiger in der populärwissenschaftlichen und allgemeinen Presse zu finden. Oft werden sie in einem Atemzug mit der Abschaffung von Tierversuchen genannt. In diesem Artikel erläutern wir die Eigenschaften dieser „chips“ und diskutieren neben Vor- und Nachteilen ihre wichtigsten Anwendungsmöglichkeiten und Limitationen.

Eigenschaften von Organ-on-a-chip-Systemen

Durch die Bezeichnung „on-a-chip“ verbinden die meisten Menschen (so auch im Juli vorbeilaufende Studierende und Mitarbeitende der Technischen Universität Graz) diese Systeme mit dem Computerchip bzw. mit einer computerbasierten Simulation. In Wahrheit sind Organ-on-a-chip-Systeme nichts anders als

miniaturisierte Kultursysteme, die vornehmlich aus PDMS (Polydimethylsiloxan), einem Silikon, gefertigt werden. In ihnen können künstlich erzeugte, organähnliche Zellverbände unter genau kontrollierten Bedingungen (Durchflussrate, pH-Wert und Sauerstoffkonzentration im Kulturmedium, aber auch die Applikation einer mechanischen Belastung) gehalten und überwacht werden. Organ-on-a-chip-Systeme profitieren hierbei von der fortschreitenden Miniaturisierung und Vereinfachung der benötigten Sensorik. Ferner können die meisten dieser Systeme unter dem Mikroskop analysiert werden, ohne das Experiment unterbrechen zu müssen [1].

Die etwas irreführende Bezeichnung des „on-a-chip“ hat ihre Wurzeln in der Herstellung der ersten Systeme dieser Gattung, die Methoden der Halbleiterfertigung nutzt, um kleinste Strukturen im Mikro- und Nanometerbereich fertigen zu können. Sowohl die Fertigungstechnik als auch die Nutzung von PDMS haben den Vorteil, dass Organchips relativ kostengünstig und schnell hergestellt werden können. Dies erlaubt, dass neu erdachte Konzepte umgehend getestet werden können, ein Prozess, der auch als „rapid prototyping“ bezeichnet wird. Wurde ein Konzept für einen Organchip erfolgreich getestet, kann auch auf andere Materialien zurückgegriffen werden, die bestimmte Nachteile des PDMS, wie eine hohe Absorption von Substanzen, ausgleichen. Meist handelt es sich hier um Polymere wie Acryl, Polyethylen, Polypropylen oder zyklisches Olefin-Co-Polymer, welche für die Spritzgussfertigung geeignet sind. Der in diesem Zusammenhang häufig verwendete Begriff der Mikrofluidik bedeutet zum einen, dass sehr kleine Mengen an Kulturmedium (und somit an Testsubstanzen) notwendig sind, zum anderen, dass sehr spezielle Kulturbedingungen herrschen (weitestgehend wirbelfreie Strömung, ausgeprägte Wirkung von Kapillarkräften und Oberflächenladungen). Darüber hinaus ermöglicht der geschickte Einsatz von unterschiedlich durchlässigen Membranen eine unabhängige oder interaktive Kultur verschiedener Zelltypen [2].

Als zelluläre Quelle für die kultivierten „Miniorgane“ dienen immortalisierte Zelllinien, primäre Zellen und zunehmend induziert pluripotente Stammzellen (iPS). Für alle Zelltypen gilt die Maxime, dass in aller Regel humane Zellen eingesetzt werden. Damit werden z. B. speziesspezifische Unterschiede in der Medikamentenentwicklung oder in toxikologischen Studien von vornherein ausgeschlossen.

Jedoch wird zunehmend auch die Nutzung tierischer Zellen diskutiert, da z. B. gemäß der OECD-Richtlinien [3] die Substitution von Tierversuchen durch Systeme, die tierische Zellen nutzen, im Sinne einer direkten Vergleichbarkeit zunächst realistischer erscheint. Erst in weiteren Schritten erfolgt ein Vergleich zu humanen Systemen. Diese Strategie soll nicht nur den regulierenden Behörden erleichtern, neue Ersatzmethoden in Richtlinien zu etablieren, sondern auch Wissenschaftlern helfen, die von ihnen entwickelten Modelle bezüglich ihrer Aussagekraft besser zu charakterisieren und einzuordnen.

Immortalisierte Zelllinien sind leicht zugänglich und zeichnen sich durch eine einfache Handhabung aus, durch die lange (oft jahrzehntelange!) Kultur im Labor sind ihre Identität und funktionale Bedeutung für das ursprüngliche Organ jedoch oft fraglich. Hier liegt der Vorteil primärer Zellen, da sie „näher“ am echten Organ sind [4]. Ihre Gewinnung, meistens aus geplanten Organresektionen, ist aber erfahrungsgemäß mit einem erheblichen Aufwand verbunden und bereits vorhandene pathologische Veränderungen oder unerkannte Einflüsse von verabreichten Medikamenten können die Ergebnisse verfälschen. Dieser Nachteil kann je nach Kontext aber auch ein Vorteil sein: Zellen von Spendern mit bekannten Pathologien können genutzt werden, um Krankheitsmodelle zu generieren. Außerdem kann der Effekt einer Medikamentengabe auf einen bestimmten Zelltyp *ex vivo* analysiert werden. Das größte Potenzial haben allerdings iPS, da sie gezielt in unterschiedliche Zelltypen differenziert werden können. Darüber hinaus könnten sie, sofern sie aus einem sich in Behandlung befindlichen Patienten isoliert werden, völlig neue Perspektiven in der Therapieoptimierung eröffnen und zählen damit zu den größten Hoffnungsträgern der personalisierten Medizin [5].

Beispiele für die Nachbildung von Organfunktionen

Die Kombination aus einer strukturierten und kontrollierbaren physikalischen Umgebung und einem (humanen) Miniorgan ermöglicht die Nachbildung ganz spezieller Organfunktionen. Ein klassisches Beispiel ist die Nachbildung von Teilaspekten der Lungenfunktion [6]. Die Lunge besitzt eine komplexe Anatomie und Physiologie mit Trachea, Bronchien und Bronchiolen als Teile der Atemwege und den Alveolen als kleinste funktionelle Einheit, die den eigent-

lichen Gasaustausch ermöglicht. Die verschiedenen Kompartimente zeichnen sich auch durch unterschiedliche Eigenschaften aus, z. B. ihre zelluläre Komposition und Steifigkeit. Die Nachbildung einer kompletten Lunge im Kleinstformat würde sich entsprechend schwierig gestalten. Aus diesem Grund wurden bis jetzt immer Teilaspekte der Lungenphysiologie auf Organ-on-a-chip-Systemen abgebildet (Abb. 1). Diese beinhalten u. a. die Atemwegsmuskulatur-on-chip, die es erlaubt, die Konstriktion und Dilatation der Bronchien zu simulieren [7]. Andere Systeme, wie der Atemweg-auf-dem-Chip, simulieren z. B. die Architektur und Druckverhältnisse der Atemwege bei der Ausbreitung von Schleim [8]. Die bekanntesten Systeme widmen sich jedoch den Alveoli als Ort des Gasaustausches und Einfallstor für Pathogene [9,10]. Diese Lunge-auf-dem-Chip-Systeme erlauben das modellieren verschiedener Krankheitsbilder wie Asthma (Atemwegsmuskulatur-auf-dem-Chip), chronisch-obstruktiven Lungenkrankheiten und Lungenödem (Alveoli-on-Chip) und zystische Fibrose (Atemweg-auf-dem-Chip). Natürlich liegt es nahe, diese Systeme auch zu nutzen, um die Exposition mit Schadstoffen zu simulieren. So wurde z. B. ein Alveoli-auf-dem-Chip mit einem Gerät, das die Charakteristika eines rauchenden Menschen simuliert, kombiniert, um den Einfluss von Zigarettenrauch auf den Krankheitsverlauf von chronisch-obstruktiven Lungenkrankheiten zu simulieren [11].

Während Organ-on-a-chip-Systeme für Lunge, aber auch Leber, Niere oder Herz weit verbreitet sind, gibt es auch Organe und Gewebe, die im Vergleich bislang eher unzureichend vertreten sind. Eines dieser Gewebe ist Knochen. Ähnlich wie bei der Lunge wurden hier bisher eher Teilaspekte der Physiologie auf Organ-on-a-chip-Systemen umgesetzt. Je nach wissenschaftlicher Fragestellung werden hier z. B. die hypoxischen Bedingungen im Knochen simuliert, ein Modell für die Vaskularisierung einer mineralisierten Matrix erstellt, die Nische der hämatopoetischen Stammzellen nachgeahmt oder ein Modell für das Osteozytennetzwerk im Knochen erstellt [12]. Die Autoren dieses Artikels sind im EUROoC-Konsortium mit der Entwicklung eines Knochen-auf-dem-Chip-Systems vertreten, das mechanische Belastung und Kontrolle des Sauerstoffgehalts ermöglichen soll, um den Prozess der Knochenremodellierung unter definierten Bedingungen simulieren zu können.

Neben der Nachbildung bestimmter Organfunktionen sind Organ-on-a-chip-Systeme besonders dann *in-vivo*-Modellen überlegen, wenn die Beobachtung des Untersuchungsgegenstands schwierig ist. Ein gutes Beispiel ist die Nachbildung der Mikrozirkulation, da sich das Endothel als Modell „auf-dem-Chip“ hervorragend visualisieren lässt [13]. Mögliche Anwendungen sind u. a. der Transport von

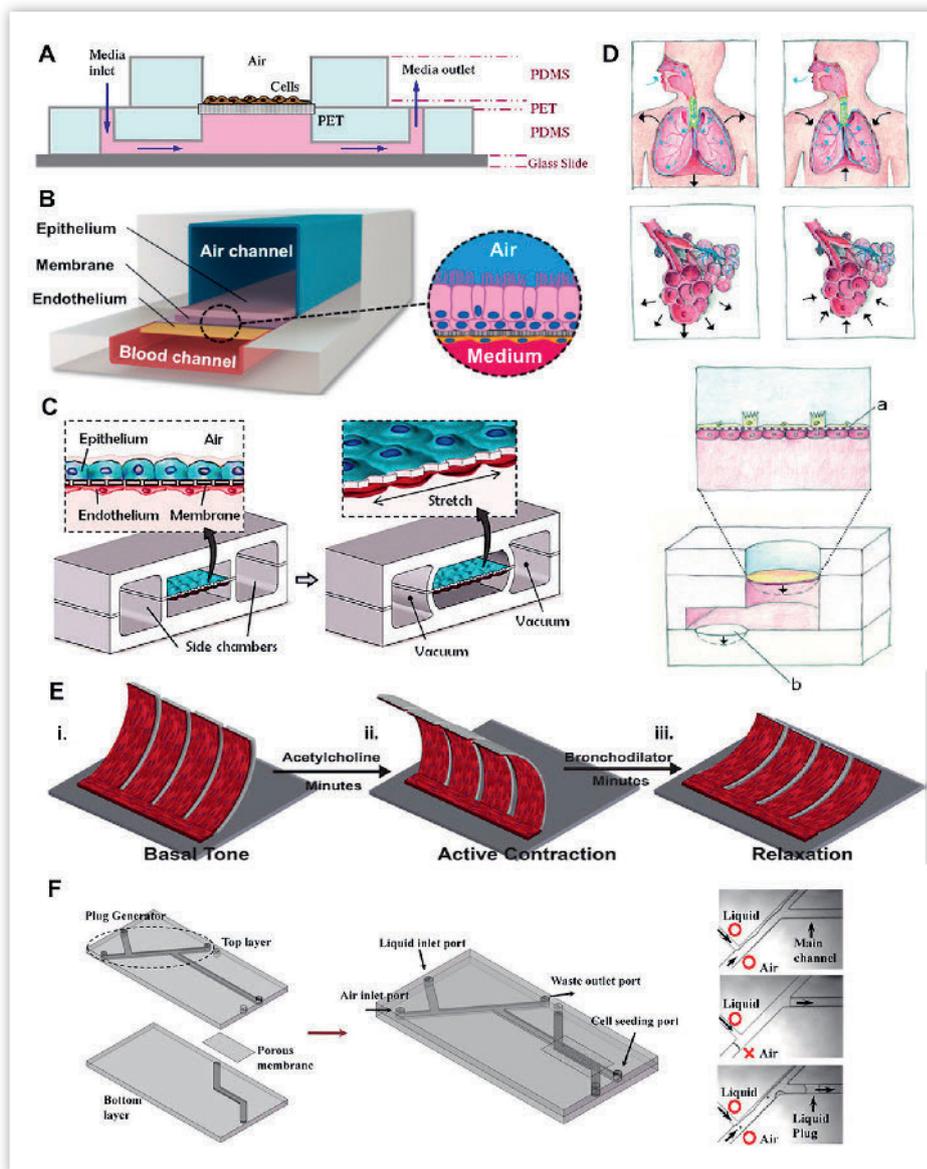


Abb. 1: Verschiedene funktionelle Aspekte der Lunge als mikrofluidisches System. (A) Querschnitt eines frühen Ansatzes, um die Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht in den Alveolen mithilfe eines mikrofluidischen Systems zu modellieren. Die Zellen sind hier von einer semipermeablen Membran vom Kulturmedium getrennt und haben Luftkontakt. (B) Ein Modell mit ähnlichen Design-Prinzipien wie bei (A), jedoch ist der Luftstrom geschlossen und Epithel- sowie Endothelzellen befinden sich auf Ober- und Unterseite der Membran. (C) Ein ähnlicher Aufbau wie in (B), jedoch ist die semipermeable Membran flexibel, durch Anlegen von Unterdruck an den flankierenden Kammern kann die Membran zyklisch gedehnt werden, um die Dehnung der Alveolen während der Atmung zu simulieren. (D) Da die Dehnung der Alveolen eine multidirektionale Ausbreitung darstellt, wurde ein System entwickelt, das eine physiologische dreidimensionale Dehnung der Membran simuliert. (E) Schematische Darstellung eines Modells für die glatte Bronchialmuskulatur in i) Ruhestellung, ii) Kontraktion und iii) Entspannung. (F) Schematische Darstellung und mikroskopische Aufnahmen eines mikrofluidischen Modells der Atemwege.

Proteinen wie Biopharmazeutika durch das vaskuläre Endothelium und die Untersuchung der Extravasation von zirkulierenden Tumorzellen aus den Blutkapillaren, ein Schlüsselereignis während der Tumormetastasierung.

Wichtigste Anwendungsgebiete

Das größte Potenzial von Organ-on-a-chip-Systemen wird in der Medikamentenentwicklung und in Toxizitätstests gesehen. Immer wie-

der versagen neue Medikamente während ihrer Erprobung am Menschen, obwohl in vorangegangenen Tierversuchen sowohl deren Sicherheit als auch Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Da die klinische Erprobung die letzte Phase in der Medikamentenentwicklung darstellt, ist ein Scheitern hier auch immer mit hohen finanziellen Verlusten verbunden. Ein Hauptgrund für die geringe Erfolgsrate in der Medikamentenentwicklung wird in der mangelnden Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen Tier und

Mensch gesehen [14]. Auch wenn Tierversuche momentan die einzige Möglichkeit sind, Substanzen auf ihre Wirkung in einem kompletten Organismus zu testen, unterscheiden sich Mensch und Tier in physiologischer Hinsicht häufig enorm. Hier können Organ-on-a-chip-Systeme helfen, die Translationslücke zu schließen und im Menschen wirkungslose Medikamente schon frühzeitig zu identifizieren, um somit die Kosten einer erfolglosen klinischen Testung zu vermeiden [15]. Ferner kann das Zusammenschalten mehrerer Organchips zu einem Multiorgansystem helfen, auch die Pharmakokinetik eines Medikaments zu modellieren und eventuelle Metabolisierungsschritte mit einzubeziehen. Das komplette Simulieren eines menschlichen Körpers im Kleinformat wird als „Human-on-a-chip“ bezeichnet, ist aber momentan noch weit von einer routinemäßigen Anwendung entfernt.

Das Problem der mangelnden Übertragbarkeit der Ergebnisse eines Tierversuchs auf den Menschen findet sich auch im Bereich der Toxikologie wieder. Dies betrifft nicht nur die Vorhersage von möglichen Effekten einer Chemikalie, sondern auch der effektiven Dosis. Auch hier können Organchips und Multiorgansysteme helfen, eine verbesserte toxikologische Bewertung vorzunehmen, aber auch Kosten zu sparen. Die Testung von Chemikalien ist jedoch nicht nur mit immensen Kosten, sondern auch ethischen Problemen verbunden, da Tierversuche in der Gesellschaft zunehmend kritisch gesehen werden. Deshalb hofft man, dass Organ-on-a-chip-Systeme zukünftig helfen könnten, die Anzahl der benötigten Tiere und assoziierte Kosten der Toxizitätstestung zu verringern.

Natürlich gelten die genannten Vorteile eines Organchips auch in anderen Bereichen, z. B. der Grundlagenforschung, wo die Interaktion verschiedener Zelltypen oder Infektionsergebnisse untersucht werden können ohne auf einen Organismus zurückgreifen zu müssen. So konnte mithilfe von Lungenchips gezeigt werden, dass die Translokation von Nanopartikeln aus der Luft in den Blutstrom abhängig von der zyklischen Dehnung der Alveolen infolge der Atmung ist [9]. Forscher aus Jena konnten zeigen, dass ihr Leberorganchip in der Lage ist, die biologischen Prozesse einer Leberdysfunktion infolge einer Sepsis zu simulieren [16]. Somit steht eine physiologisch relevante Alternative für das Sepsis-Tiermodell, das mit einem hohen Leidensdruck für das Tier einhergeht, zur Verfügung.

Organchips sind ebenfalls geeignet, um Krankheitsmodelle zu erstellen. Viele Krankheitsmodelle bilden Pathologien ab, die eigentlich nicht im Tier zu finden sind. Organchips bieten die Möglichkeit, Zellen aus erkrankten Spendern zu nutzen, um ein möglichst realistisches Krankheitsmodell zu erstellen und sowohl den Krankheitsverlauf als auch mögliche Therapien auf zellulärer und molekularer Ebene

zu erforschen. Ein ähnliches Konzept wird in der personalisierten Medizin verfolgt. In der Krebstherapie können hier z. B. Tumorbiopsien genutzt werden, um Tumorzellen auf einem Chip zu kultivieren. Dies ermöglicht es, verschiedene Medikamentenkombinationen zu testen, um mögliche Resistenzen und damit die bestmögliche Behandlungsstrategie für den Patienten zu ermitteln [17].

Schon Morgen keine Tierversuche mehr? Herausforderungen von Organchips

Trotz ihrer faszinierenden Anwendungsmöglichkeiten und der ausgeklügelten Verbindung von Ingenieurs- und Lebenswissenschaften sind Organchips noch weit davon entfernt, perfekt zu sein. Versprechen wie die Abschaffung sämtlicher Tierversuche durch diese Technologie in den nächsten zehn Jahren sind als unrealistisch und wenig fundiert einzuschätzen. Momentan ist der Betrieb von Organchips mit einem vergleichsweise hohen technischen Aufwand und der entsprechenden Sachkenntnis verbunden, was die Zahl der qualifizierten Anwender einschränkt. Experimente im Hochdurchsatzverfahren sind mit den meisten Organchips noch nicht möglich, was bestimmte Anwendungen, wie ein breit angelegtes Substanz-Screening, momentan unausführbar macht. Wie schon am Beispiel der Lunge erläutert, ist es nicht immer möglich, ein ganzes Organ mit all seinen biologischen und biomechanischen Eigenschaften abzubilden. Die so erzwungene Reduktion der physiologischen Realität führt zu einer Einschränkung in adressierbaren Fragestellungen, was besonders in der Grundlagenforschung eine große Herausforderung darstellen kann. Wissenschaftler, die mit Organ-on-a-chip-Systemen arbeiten, müssen also auch immer reflektieren, ob das ausgewählte System in der Lage ist, die gestellte wissenschaftliche Fragestellung adäquat zu beantworten. Probleme, wie die mangelnde Komplexität einzelner oder zusammengesetzter Systeme sowie der maximal zu erreichende Durchsatz, können in Zukunft sicherlich durch wissenschaftlichen Fortschritt und technische Innovation behoben werden.

Es gibt aber auch Tierversuche, deren Ablösung durch diese Technologie eher unwahrscheinlich erscheint. Betrachtet man z. B. die Wirkungsweise teratogener Substanzen auf das Skelett, können grundlegend zwei Wirkmechanismen unterschieden werden: direkte und indirekte Effekte auf die Ausbildung des Knochengerüsts. Als direkter Effekt sind spezifische Einschränkungen eines Gewebes oder Organs zu verstehen; ein Beispiel hierfür sind Tetrazykline, die anstelle von Kalzium in die Knochenmatrix integriert werden und somit deren korrekte Mineralisierung verhindern. Dies hat in der embryonalen Entwicklung eine Unterbre-

chung der enchondralen Ossifikation zur Folge. Direkte Effekte können durch *in vitro*-Verfahren untersucht werden, hier werden Organchips in Zukunft eine immer wichtigere Rolle spielen. Indirekte Effekte beschreiben sekundäre Reaktionen auf eine Substanz, die zu einer Inhibition der Organogenese führen. Ein Beispiel hierfür wäre Retinsäure, die im Embryo eine Auflösung der Achsensymmetrie durch die Veränderung der HOX-Genexpression verursacht und somit zu schweren Deformationen des Schädels und der Extremitäten führt. Die Entwicklungstoxikologie als ein essenzieller Bestandteil von Chemikalien und Medikamententestung wird auch in Zukunft Gegenstand von Zulassungsverfahren sein. Eine vollständige Ablösung des Tierversuchs durch eine rein auf Organ- oder Multiorganchips basierte Strategie ist aufgrund der hohen Komplexität der Embryogenese schwer vorstellbar.

Bevor Organ-on-a-chip-Systeme flächendeckend eingesetzt werden, müssen also zahlreiche technische Herausforderungen gemeinert werden. Dazu zählen u. a. eine Optimierung der Materialien, im Hinblick auf unbeabsichtigte Freisetzung oder Aufnahme von Substanzen aus dem Medium sowie die Eignung für bildgebende Verfahren, sowie eine physiologische Perfusion der Miniorgane. Die Etablierung pathophysiologisch relevanter Organ-on-a-chip-Systeme ist die Voraussetzung für Validierung und regulatorische Akzeptanz. Erst damit können diese Systeme dazu beitragen, Tierversuche in der Toxikologie und in der präklinischen Phase der Medikamentenentwicklung zu reduzieren.

Literatur

- [1] Kodzius R, Schulze F, Gao X, Schneider MR (2017): Organ-on-Chip Technology: Current State and Future Developments. *Genes* (Basel) 8, doi:10.3390/genes8100266.
- [2] Bhatia SN, Ingber DE (2014): Microfluidic organs-on-chips. *Nat Biotechnol* 32: 760–772, doi:10.1038/nbt.2989.
- [3] Development, T.O.f.E.C.-o.a. OECD Test Guidelines for the Chemicals Available online: <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm> (Zugriff am 08.08.2019).
- [4] Czekanska EM, Stoddart MJ, Ralphs JR, Richards RG, Hayes JS (2014): A phenotypic comparison of osteoblast cell lines versus human primary osteoblasts for biomaterials testing. *J Biomed Mater Res A* 102: 2636–2643, doi:10.1002/jbm.a.34937.
- [5] Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, Tian S, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA (2009): Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. *Science* 324: 797–801, doi:10.1126/science.1172482.
- [6] Schulze F, Gao X, Virzonis D, Damiati S, Schneider MR, Kodzius R (2017): Air Quality Effects on Human Health and Ap-

- proaches for Its Assessment through Microfluidic Chips. *Genes (Basel)* 8, doi:10.3390/genes8100244.
- [7] Nesmith AP, Agarwal A, McCain ML, Parker KK (2014): Human airway musculature on a chip: an in vitro model of allergic asthmatic bronchoconstriction and bronchodilation. *Lab Chip* 14: 3925–3936, doi:10.1039/c4lc00688g.
- [8] Tavana H, Zamankhan P, Christensen PJ, Grotberg JB, Takayama S (2011): Epithelium damage and protection during reopening of occluded airways in a physiologic microfluidic pulmonary airway model. *Biomed Microdevices* 13: 731–742, doi:10.1007/s10544–011–9543–5.
- [9] Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE (2010): Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* 328: 1662–1668, doi:10.1126/science.1188302.
- [10] Stucki AO, Stucki JD, Hall SR, Felder M, Mermoud Y, Schmid RA, Geiser T, Guenat OT (2015): A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism. *Lab Chip* 15: 1302–1310, doi:10.1039/c4lc01252f.
- [11] Benam KH, Novak R, Nawroth J, Hirano-Kobayashi M, Ferrante TC, Choe Y, Prantil-Baun R, Weaver JC, Bahinski A, Parker KK et al. (2016): Matched-Comparative Modeling of Normal and Diseased Human Airway Responses Using a Microengineered Breathing Lung Chip. *Cell Syst* 3: 456–466 e454, doi:10.1016/j.cels.2016.10.003.
- [12] Scheinpflug J, Pfeiffenberger M, Damerau A, Schwarz F, Textor M, Lang A, Schulze F (2018): Journey into Bone Models: A Review. *Genes (Basel)* 9, doi:10.3390/genes9050247.
- [13] Sato M, Sasaki N, Ato M, Hirakawa S, Sato K, Sato K (2015): Microcirculation-on-a-Chip: A Microfluidic Platform for Assaying Blood- and Lymphatic-Vessel Permeability. *PLoS One* 10, e0137301, doi:10.1371/journal.pone.0137301.
- [14] Knight A (2007): Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human clinical and toxicological utility. *Altern Lab Anim* 35: 641–659.
- [15] Marx U, Andersson TB, Bahinski A, Beilmann M, Beken S, Cassee FR, Cirit M, Daneshian M, Fitzpatrick S, Frey O et al. (2016): Biology-inspired microphysiological system approaches to solve the prediction dilemma of substance testing. *ALTEX* 33: 272–321, doi:10.14573/altex.1603161.
- [16] Groger M, Rennert K, Giszas B, Weiss E, Dinger J, Funke H, Kiehnopf M, Peters FT, Lupp A, Bauer M et al. (2016): Monocyte-induced recovery of inflammation-associated hepatocellular dysfunction in a biochip-based human liver model. *Sci Rep* 6: 21868, doi:10.1038/srep21868.
- [17] Ruppen J, Wildhaber FD, Strub C, Hall SR, Schmid RA, Geiser T, Guenat OT (2015): Towards personalized medicine: chemosensitivity assays of patient lung cancer cell spheroids in a perfused microfluidic platform. *Lab Chip* 15: 3076–3085, doi:10.1039/c5lc00454c.

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. med. vet. Marlon R. Schneider
Dr. Ing. Frank Schulze



Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR),
 Deutsches Zentrum zum Schutz
 von Versuchstieren (Bf3R).
 Max-Dohrn-Straße 8–10, 10589 Berlin