

HU3DINKS

A 3D Printable Matrigel® Alternative: Overcoming Drawbacks via an Interdisciplinary Approach

Programm / Ausschreibung	COIN, Kooperation und Netzwerke, IraSME 29. Ausschreibung	Status	laufend
Projektstart	01.12.2022	Projektende	30.11.2024
Zeitraum	2022 - 2024	Projektlaufzeit	24 Monate
Keywords	Matrigel, 3D bioink, biofabrication, extracellular matrix, human placenta		

Projektbeschreibung

Zweidimensionale (2D) Zellkultur-Modelle können die komplexe dreidimensionale Mikroumgebung, wie sie in natürlichen physiologischen Geweben vorkommen, nicht nachahmen. Daher hat sich der/die dreidimensionale (3D) Biodruck/Biofabrikation zu einer beliebten Technologie entwickelt, um 3D sogar patientenspezifische Konstrukte herzustellen, die der Heterogenität nativer Gewebe ähnlicher sind. Dabei hat sich die Variante des 3D-Drucks, bei der mehrere Materialschichten durch Extrusion übereinander aufgetragen werden, zur beliebtesten Technologie entwickelt. Die niedrige Auflösung dabei schränkt jedoch die architektonische Komplexität ein, was zu einer schlechten Nachahmung natürlicher Gewebe führt. Eine Technologie, die diese Einschränkungen überwindet, ist die Multiphotonen-Lithographie, eine laserbasierte hochauflösende Technologie, die 3D-Druck mit Auflösungen im Nanometer-Bereich ermöglicht. Obwohl diese Technologie sehr vielversprechend ist, bestehen noch Defizite bei den verwendbaren Materialien. Die meisten Materialien, die für Biotinten und Gewebetinten verwendet werden, enthalten nur ein oder zwei Biopolymere, die die endgültigen Eigenschaften in Bezug auf Biokompatibilität und mechanische Integrität definieren.

Allerdings besteht menschliches Gewebe aus einer komplexen Mischung verschiedener Bausteine wie der extrazellulären Matrix (ECM), Glycosaminoglycanen, oder Polysacchariden. Das beliebteste bzw. bekannteste ECM-Material auf diesem Gebiet ist Matrigel®, das aus ethisch fragwürdigen Maustumormodellen isoliert wird und eine pathologische Überexpression von Wachstumsfaktoren sowie eine große Chargenvariabilität aufweist, und kann so für klinische Anwendungen nicht verwendet werden. Daher ist das Ziel dieses Konsortiums, ein humanes (HUMAN PLACENTA) Bioink-Portfolio der nächsten Generation zu entwickeln, um die Einschränkungen zu überwinden, die mit der Verwendung herkömmlicher Bioinks bzw. Matrigel® verbunden sind.

Das vorliegende Projekt soll zu einer innovativen Produktpalette führen, die einen Paradigmenwechsel im Bereich der Biofabrikation einleiten soll. Das von THT Biomaterials GmbH (LBI Spin-off) entwickelte HUMAN PLACENTA Substrate und andere humane Produkte werden auf tierversuchsfreie Weise die Grundlage dieser neuen Bioinks bilden.

Unter Verwendung des Fachwissens von Xpect-Inx in Kombination mit dem Charakterisierungs- und Verarbeitungsfachwissen der Universität Gent wird das Plazentasubstrat neu formuliert und/oder chemisch modifiziert, um so spezielle druckbare Materialien zu generieren. Da das derzeit flüssige HUMAN PLACENTA Substrate durch schlechte mechanische Eigenschaften gekennzeichnet ist, wird es zusätzlich mit Seidenfasern von Morphomed kombiniert. UpNano

GmbH bietet den schnellsten hochauflösenden Bioprinter auf dem Markt an und wird sowohl zur notwendigen Anpassung der 3D-Drucktechnologie als auch zur Entwicklung neuer biokompatibler, schwach fluoreszierender 2-Photonen-Photoinitiatoren beitragen, die für das hochauflösende 3D-drucken lebender Zellen von entscheidender Bedeutung sein werden. Schließlich wird das LBI Trauma an der biologischen Validierung und in vitro Proof-of-Concept-Anwendung der neu entwickelten Bioinks beteiligt sein. Der erfolgreiche Abschluss des vorliegenden Projekts wird zu einem Portfolio von humanen Bioinks führen, die es ermöglichen, den Bereich der Biofabrikation zu revolutionieren.

Abstract

Two-dimensional (2D) cultures do not mimic the complex microenvironment in human tissues. Hence, three-dimensional (3D) bioprinting or biofabrication has emerged to a popular technology fabricating complex and sometimes even patient-specific constructs that closely resemble the heterogeneity of native tissues. Deposition-based 3D printing, where layers of material are deposited on top of each other to generate a 3D structure, is the most used technology in this field. However, its low resolution limits the architectural complexity which results in a poor mimicry of natural tissues. A technology that overcomes these limitations is multiphoton lithography, a laser-based high-resolution technology that allows 3D printing of features down to the nanometre scale. While this technology is very promising, there remain drawbacks in the applied materials. Most currently available bioinks and biomaterial inks include only one or two biopolymers which define the final properties in terms of biocompatibility and mechanical integrity. However, the human tissue extracellular matrix (ECM) is a complex mixture of components such as ECM-proteins, glycosaminoglycans, or polysaccharides. The most popular ECM-based material used is Matrigel®, which is extracted from mouse tumour models which raises ethical questions. Moreover, it shows a pathologic overexpression of growth factors and high batch to batch variability and is generally unsuitable for clinical applications. Therefore, the aim of this consortium is to develop next-generation human-derived bioinks to overcome the limitations associated with the use of conventional bioinks and Matrigel®. It is anticipated that the present project will lead to new products resulting in a paradigm shift in the biofabrication field. The HUMAN PLACENTA Substrate and other products developed by THT Biomaterials GmbH (a LBI Trauma spin-off) will form the basis of these new bioinks in an animal-free manner. Using the expertise of XpectInx, in combination with the characterization and processing expertise of Ghent University, the liquid HUMAN PLACENTA Substrate will be formulated and/or chemically modified to turn it into a printable material. HUMAN PLACENTA Substrate will be combined with silk fibers based on the patented silk technology from Morphomed. UpNano GmbH offers the first high-resolution bioprinter on the market and will also contribute to both the necessary tuning of the printing technology as well as the development of novel biocompatible low-fluorescent 2-photon photoinitiators, which will be crucial for high-resolution printing in the presence of living cells and later imaging thereof. Finally, LBI Trauma will be involved in biological validation and in vitro proof-of-concept application of the newly developed bioinks. The successful completion of the present project will then result in a portfolio of human-derived bioinks revolutionizing the field of biofabrication by overcoming the drawbacks of the currently available products.

Projektkoordinator

- THT BIOMATERIALS GmbH

Projektpartner

- UpNano GmbH
- Ludwig Boltzmann Gesellschaft - Österreichische Vereinigung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
- MorphoMed GmbH