

Probenaufbereitung als Schlüsselfaktor moderner Einzelzell-Anwendungen

Standardisierte Gewebedissoziation – *enzymfrei die personalisierte Medizin erschließen*

Autoren: F. Dirla, S. Scheuermann, J. Langejürgen, J. M. Kelm

Die personalisierte Medizin verfolgt das Ziel, diagnostische und therapeutische Entscheidungen konsequent an den individuellen biologischen Eigenschaften eines Patienten auszurichten. Insbesondere in der Onkologie wird zunehmend deutlich, dass populationsbasierte Therapieansätze der ausgeprägten Heterogenität von Tumoren nur begrenzt gerecht werden. Zellbasierte Analysen gewinnen daher an Bedeutung, da sie funktionelle und molekulare Eigenschaften einzelner Zellpopulationen direkt zugänglich machen.

Ein zentrales Nadelöhr dieser Konzepte ist jedoch weiterhin die Probenaufbereitung. Die Gewinnung vitaler, funktionell möglichst unveränderter Zellen aus solidem Gewebe ist technisch anspruchsvoll, zeitkritisch und stark von manuellen Arbeitsschritten abhängig. Gerade bei kleinen Biopsien oder frühen Tumorstadien entscheidet die Qualität dieses ersten Prozessschritts maßgeblich über die Aussagekraft aller nachfolgenden Analysen.

Vor diesem Hintergrund haben Forschungsaktivitäten im Umfeld der Einzelzelltechnologien früh die Notwendigkeit standardisierter, medizintechnisch robuster Lösungen adressiert. Insbesondere am Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA und nun verstärkt im Leistungszentrum Einzelzelltechnologien (LZ-EZT) werden Ansätze verfolgt, die Gewebeaufbereitung als integralen Bestandteil zellbasierter Diagnostik- und Therapiekonzepte zu verstehen und systematisch weiterzuentwickeln.

>> Für eilige Leser

Personalisierte Medizin erfordert den zuverlässigen Zugriff auf vitale, funktionell möglichst unveränderte Zellen aus patienteneigenem Gewebe. In der Praxis stellt die Probenaufbereitung jedoch häufig eine zentrale Herausforderung dar – insbesondere bei kleinen oder zeitkritischen Biopsien. Der Beitrag zeigt am Beispiel der TissueGrinder-Technologie, warum standardisierte, enzymfreie mechanische Dissoziationsverfahren einen entscheidenden Beitrag zur Qualität und Reproduzierbarkeit zellbasierter Analysen leisten können. Ausgehend von der Einzelzellanalytik werden unterschiedliche Anwendungsfelder der personalisierten Medizin betrachtet, darunter Immunprofiling, Zelltherapie und funktionelle Medikamententests mit patientenspezifischen 3D-Modellen.

Die Einzelzellanalytik bildete einen zentralen Ausgangspunkt für die Entwicklung standardisierter Verfahren zur Gewebeaufbereitung. Ziel war es, die zelluläre Heterogenität solider Gewebe sichtbar und auch seltene Tumorzellpopulationen für molekular-diagnostische Fragestellungen zugäng-

lich zu machen. Dies setzt die Gewinnung vitaler Einzelzellen aus biologisch komplexen Proben voraus – häufig bei sehr begrenztem und klinisch wertvollem Probenmaterial.

Früh zeigte sich jedoch, dass konventionelle manuelle Zerkleinerungsverfahren und enzymatische Protokolle diesen Anforderungen nur eingeschränkt gerecht werden. Kleine Probenmengen, fragile Zellpopulationen und eine hohe Operatorabhängigkeit führten zu stark variierenden Ergebnissen und limitierten die Reproduzierbarkeit molekular-biologischer und analytischer Auswertungen. Gerade in frühen Tumorstadien, etwa bei der Analyse lymphatischen Gewebes, ist jedoch die zuverlässige Freisetzung einzelner Tumorzellen Voraussetzung für eine diagnostisch relevante Stratifizierung.

Aus diesem Grund adressierte ein gemeinsames Entwicklungsprojekt mehrerer Fraunhofer-Institute eine vollständige molekular-diagnostische Prozesskette – von der Einzelzellgewinnung bis zur Analyse. Ein zentraler Aspekt war dabei, molekular-diagnostische Untersuchungen in Phasen der frühen lymphogenen Tumorausbreitung zu ermöglichen, in denen disseminierte Tumorzellen im Lymphknoten histologisch noch nicht oder nur unzureichend erfassbar sind.

Am Fraunhofer IPA wurde eine standardisierte, rein mechanische Gewebedissoziation entwickelt, die eine reproduzierbare und schonende Freisetzung vitaler Einzelzellen ermöglicht. Darauf aufbauend realisierte

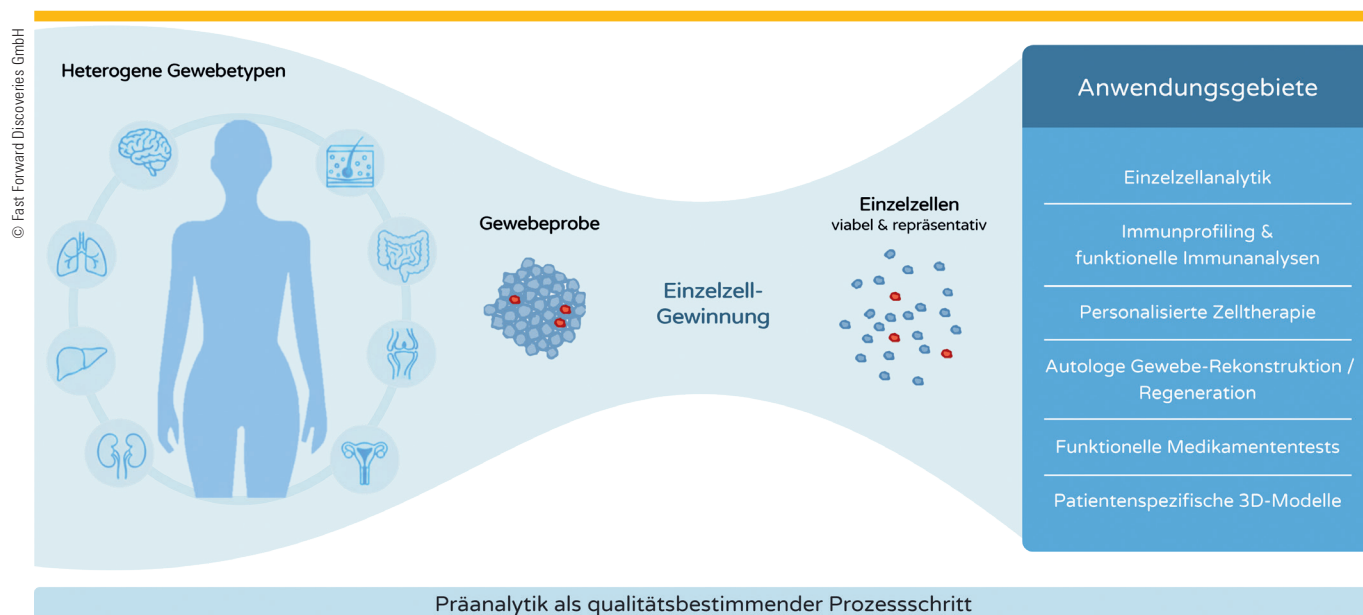


Bild 1: Die Einzelzellgewinnung ist der Flaschenhals für personalisierte medizinische Gewebeanwendungen.

das Fraunhofer IIS automatisierte Verfahren zur bildbasierten Erkennung und gezielten Vereinzelung von Tumorzellen, während am Fraunhofer ITEM die molekularanalytische Charakterisierung der isolierten Zellen erfolgte. Die Arbeiten verdeutlichten, dass die Qualität der Probenaufbereitung unmittelbar darüber entscheidet, ob molekulardiagnostische Analysen an sehr seltenen Zellen aus patienteneigenem Gewebe valide durchgeführt werden können.

Vor diesem Hintergrund entstand eine standardisierte Lösung zur enzymfreien, mechanischen Gewebedissoziation, die später als TissueGrinder-Technologie durch Fast Forward Discoveries weiter industrialisiert und verfügbar gemacht wurde. Damit wurde der Übergang von projektbezogenen Forschungslösungen hin zu einer breiter einsetzbaren, medizintechnisch kontrollierbaren Plattform ermöglicht. Die entwickelte Anwendung wird noch heute im nach ISO 17020 akkreditierten Diagnostiklabor „Systemische Krebserkrankung“ der Universität Regensburg für die Detektion einer frühen Streuung von Tumorzellen in die Lymphknoten erfolgreich angewendet.

Das Funktionsprinzip der enzymfreien Gewebedissoziation

Unter enzymfreier Gewebedissoziation wird die Freisetzung von Zellen aus soli-

dem Gewebe ausschließlich durch kontrollierte mechanische Kräfte verstanden. Ziel ist es, vitale Zellen möglichst schonend aus dem Gewebeverband zu lösen, ohne auf enzymatische Verdauungsprozesse zurückzugreifen. Im Vordergrund steht dabei nicht primär die vollständige Auflösung des Gewebes, sondern die Gewinnung funktionell relevanter Zellpopulationen bei gleichzeitig hoher Reproduzierbarkeit des Prozesses.

Im Vergleich zu manuellen Verfahren, bei denen Gewebe mittels Skalpell oder Passierens durch Zellfilter aufbereitet wird, ermöglicht ein mechanisch definierter, automatisiert geführter Prozess eine deutlich höhere Standardisierung und Effizienz. Manuelle Schritte sind zeitintensiv, stark anwenderabhängig und nur eingeschränkt reproduzierbar. Dies erschwert insbesondere bei kleinen oder sensiblen Proben eine verlässliche Prozesskontrolle.

Enzymatische Dissoziationsverfahren bieten zwar eine effektive Gewebeauflösung, sind jedoch mit längeren Inkubationszeiten, reagenzienabhängigen Prozessschritten und potenziellen Veränderungen von Oberflächenstrukturen oder funktionellen Zellzuständen verbunden. Der enzymfreie Ansatz stellt daher keine biologische Grundsatzentscheidung dar, sondern eine bewusste medizintechnische Abwägung zugunsten

zeitlich kompakter, klar definierter und standardisierbarer Prozesse.

Die TissueGrinder-Technologie verwirklicht dieses Prinzip in einem standardisierten, industriell umgesetzten System. Kern der Technologie ist ein zweiteiliges Mahlwerk, das vollständig in ein handelsübliches 50-ml-Zentrifugieröhrchen integriert ist und gleichzeitig einen Zellfilter umfasst. Dadurch lassen sich Probenaufbereitung, Filtration und Weiterverarbeitung in einem geschlossenen Verbrauchsartikel realisieren.

Das Mahlwerk besteht aus einem Rotor und einem Stator, die jeweils Reihen speziell geformter Zähne aufweisen (**Bild 2**). Abhängig von der Drehrichtung wirken dadurch überwiegend schneidende oder scheidende Kräfte auf das Gewebe. Die Zahngeometrie und der definierte Abstand der aneinander vorbeilaufenden Strukturen sind so ausgelegt, dass freigesetzte Einzelzellen den mechanisch aktiven Bereich passieren können, während größere Gewebefragmente schrittweise weiter aufbereitet werden [1].

Durch gezielte Kombination von Drehrichtung, Rotationsgeschwindigkeit und Prozessdauer lassen sich unterschiedliche mechanische Wirkprinzipien innerhalb eines Dissoziationsprotokolls abbilden. Die Dissoziation erfolgt damit nicht als ungerichteter

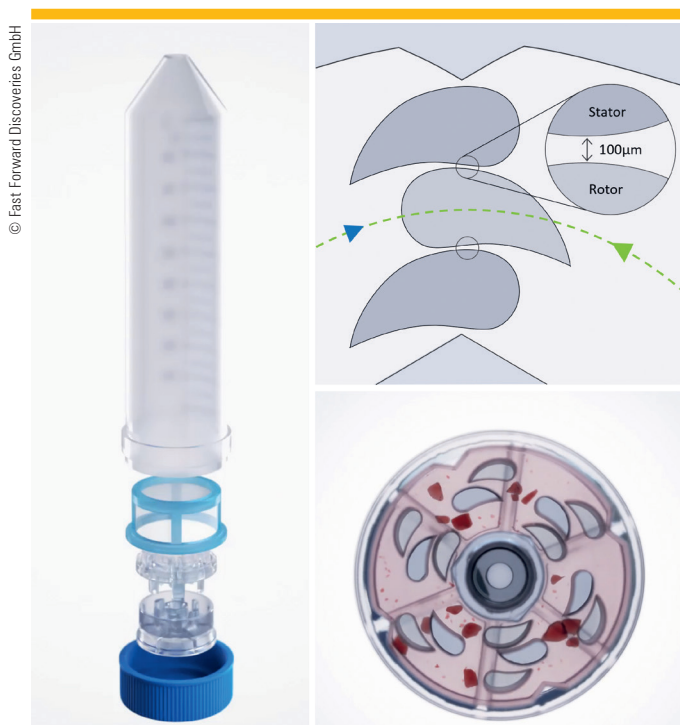


Bild 2: TissueGrinder-Mahlwerk-Set

Zerkleinerungsprozess, sondern als steuerbarer, parametrisierbarer Vorgang. Die mechanische Belastung kann so an Gewebearbeit, Probenmenge, Herkunft und Zielanwendung angepasst werden.

Die Mahlwerk-Sets werden von einem kompakten Benchtop-Gerät mit vier individuell steuerbaren Steckplätzen angetrieben. Die Kontrolle erfolgt softwarebasiert, wobei für jeden Grinding-Port separate Protokolle ausgewählt und ausgeführt werden können. Eine offene Protokollstruktur erlaubt es Anwendern, vorgegebene Standardprotokolle zu nutzen oder diese gezielt für ihre spezifischen Anforderungen zu konfigurieren [2]. Nach Abschluss des typischerweise 1–4 Minuten dauernden Dissoziationsprotokolls kann die Probe direkt im geschlossenen Mahlwerk-Set zentrifugiert werden. Die gewonnenen Zellen lassen sich somit kontaminationsgeschützt weiterverarbeiten. Aus der Kombination von kontrollierter Mechanik, kurzer Prozessdauer und standardisiertem System ergeben sich mehrere technologische Vorteile. Die schnelle Verarbeitung reduziert zeitabhängige Veränderungen zellulärer Eigenschaften und trägt dazu bei, funktionelle Zellzustände näher am ursprünglichen Gewebezustand zu erhalten.

Für humane Leber- und Tumorgewebe berichten publizierte Vergleichsstudien Zellviabilitäten von überwiegend über 85–90 % sowie mindestens vergleichbare, teilweise erhöhte Reinheit mononukleärer Immunzellpopulationen im Vergleich zu enzymatischen Referenzverfahren [3].

Organübergreifende Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass – abhängig von Gewebearbeit – Viabilitäten im Bereich von 90–95 %, in einzelnen Anwendungen auch darüber hinaus, erreicht werden können. Gleichzeitig wurden gewebespezifische Zellzahlen im Bereich von 10^4 – 10^6 Zellen pro Milligramm Gewebe beschrieben. Die mechanische Dissoziation erwies sich dabei als kompatibel mit sensitiven Einzelzell- und Funktionsanalysen und erlaubte eine repräsentative Abbildung der gewebetypischen Zellzusammensetzung, ohne die zelluläre Heterogenität systematisch zu verzerren [4].

Die Verwendung standardisierter Einwegkomponenten, softwaregesteuerter Protokolle und eines geschlossenen Systems erhöht die Reproduzierbarkeit und reduziert operatorabhängige Einflüsse. Dadurch wird die Gewebeaufbereitung zu einem kontrollierbaren, medizintechnisch nachvollziehbaren

Prozess. Die offene Konfigurierbarkeit der Protokolle erlaubt zudem eine Anpassung an unterschiedliche Probenarten und Anwendungen, ohne den grundlegenden Prozesscharakter zu verändern.

Im einzelnen Mahlwerk können typischerweise Gewebemengen im Bereich von etwa 10–400 mg verarbeitet werden. Kleinere Probenmengen sind bei entsprechend sorgfältiger Handhabung ebenso möglich, wie die modulare Architektur mit vier parallel ansteuerbaren Prozesspositionen und kurzen Protokollen den Durchsatz großer Gesamt mengen erlaubt.

Insgesamt schafft die TissueGrinder-Technologie damit die Voraussetzung, enzymfreie mechanische Gewebedissoziation nicht nur als experimentellen Ansatz, sondern als skalierbare, standardisierte Grundlage für verschiedene Anwendungsfelder der personalisierten Medizin einzusetzen.

Vielfältige Anwendungsfelder in der personalisierten Medizin

Immunprofiling und funktionelle Immunanalysen: Neben der molekularen Charakterisierung von Tumorzellen gewinnt das Immunprofiling zunehmend an Bedeutung für personalisierte Therapieentscheidungen. Insbesondere immunonkologische Ansätze erfordern ein detailliertes Verständnis der Zusammensetzung, Aktivierung und funktionellen Eigenschaften von Immunzellpopulationen im Tumor- und Gewebeumfeld.

Die hierfür notwendige Probenaufbereitung stellt besondere Anforderungen. Entscheidend ist, funktionell relevante Immunzellpopulationen möglichst schonend freizusetzen, ohne diese durch mechanische oder chemische Einflüsse zu aktivieren oder zu verändern. Gleichzeitig muss der Prozess wiederholbar sein, um vergleichbare Ergebnisse über unterschiedliche Proben, Zeitpunkte und Standorte hinweg zu ermöglichen.

Enzymfreie mechanische Dissoziationsverfahren adressieren diese Anforderungen, indem sie eine reproduzierbare Freisetzung von Immunzellen aus solidem Gewebe erlauben und dabei die funktionelle Integrität der Zellen weitgehend erhalten [3]. Die so gewonnenen Zellpopulationen sind kompatibel mit etablierten Analyseverfahren wie

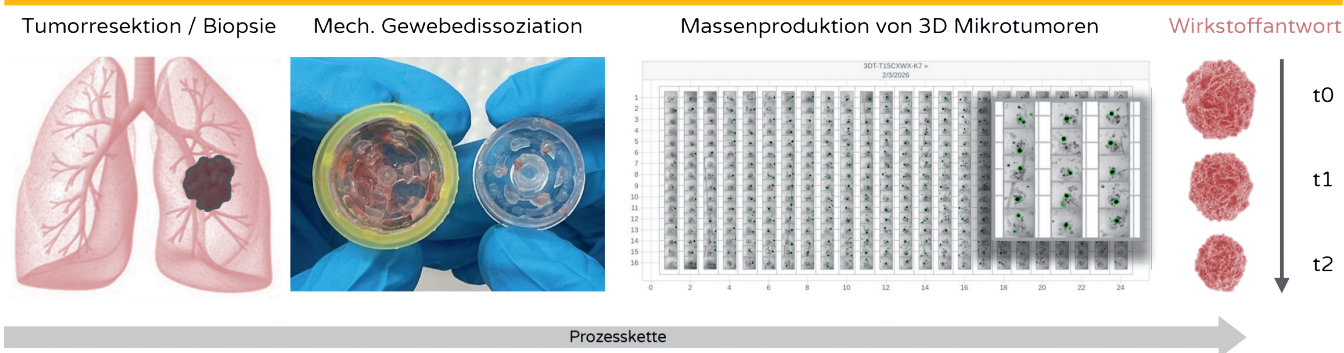


Bild 3: Nutzung von frischem Patientengewebe für physiologisch relevante Hochdurchsatz-Arzneimitteltests

der Durchflusszytometrie sowie mit funktionellen Assays [4].

Personalisierte Zelltherapie: Personalisierte Zelltherapien basieren häufig auf autologen Zellpopulationen, deren Qualität und funktioneller Zustand maßgeblich den therapeutischen Erfolg beeinflussen. Die Gewinnung geeigneter Ausgangszellen stellt daher einen kritischen Schritt im Gesamtprozess dar, insbesondere wenn patienteneigenes Gewebe als Quelle dient. Für diese Anwendungen ist eine Probenaufbereitung erforderlich, die eine möglichst schonende Freisetzung relevanter Zellpopulationen ermöglicht und gleichzeitig eine hohe Prozessrobustheit aufweist. Mechanische, enzymfreie Dissoziationsverfahren bieten hier den Vorteil, dass sie ohne chemische Modifikation auskommen und sich klar definierte, reproduzierbare Prozessparameter einstellen lassen. Dies erleichtert die Vergleichbarkeit zwischen Patientenproben und reduziert operatorabhängige Einflüsse.

Ein weiterer Aspekt ist die Nähe zur klinischen Anwendung. Kompakte, standardisierte Systeme zur Gewebeaufbereitung können dazu beitragen, autologe Zelltherapieansätze näher an klinische Abläufe heranzuführen. Entsprechend liegt der Fokus in diesem Anwendungsfeld weniger auf spezifischen klinischen Ergebnissen als auf der technischen Machbarkeit, Prozesskontrolle und Standardisierbarkeit der zugrunde liegenden Schritte.

Autologe Gewebe-Rekonstruktion und regenerative Anwendungen: Über zellbasierte Analyse- und Therapieansätze hinaus werden enzymfreie mechanische Auf-

bereitungsverfahren auch im Kontext autologer, regenerativer Anwendungen betrachtet. Ziel ist hier nicht primär die Gewinnung isolierter Einzelzellen, sondern die kontrollierte Aufbereitung zell- und matrixhaltiger Gewebefractionen zur weiteren Verwendung als patientenspezifisches biologisches Material. Insbesondere in OP-nahen oder unmittelbar klinisch integrierten Prozessketten besteht die Notwendigkeit, entnommenes Gewebe möglichst unverändert weiterzuverarbeiten.

Typische Anforderungen umfassen den Erhalt stromaler Zellpopulationen sowie von Bestandteilen der extrazellulären Matrix, die für regenerative Prozesse von Bedeutung sind. Mechanische Aufbereitungsverfahren erlauben es, solche Gewebefractionen ohne enzymatische Verdauung zu gewinnen und Eigenschaften wie Partikelgröße, Zell-Matrix-Anteil oder Viskosität gezielt zu beeinflussen. Daraus können injizierbare oder formbare Gewebegräfts resultieren, die direkt weiterverarbeitet oder appliziert werden.

Dieses Anwendungsfeld befindet sich derzeit überwiegend in einem explorativen Stadium. Zwar besteht zunehmendes Interesse an entsprechenden Konzepten, belastbare klinische Daten liegen jedoch bislang nur begrenzt vor. Entsprechend liegt der Schwerpunkt auf der technischen Machbarkeit, der kontrollierten Prozessführung und der Frage, wie sich solche Ansätze perspektivisch in standardisierte klinische Abläufe integrieren lassen.

Funktionelle Medikamententests mit patientenspezifischen 3D-Modellen: Funktionelle Medikamententests auf Basis

patientenspezifischer Zellmodelle stellen einen weiterführenden Ansatz innerhalb der personalisierten Medizin dar. Im Gegensatz zu rein molekularen Analysen zielen diese Verfahren darauf ab, die tatsächliche therapeutische Wirksamkeit von Therapeutika direkt an patienteneigenem Tumormaterial abzubilden. Voraussetzung hierfür ist eine standardisierte, reproduzierbare Prozesskette, die von der Probenaufbereitung bis zur datenbasierten Auswertung reicht.

Ein Beispiel für die Integration in einen klinischen End-to-End-Workflow ist die PreComb-Plattform. Sie überträgt hierzu Konzepte der funktionellen Präzisionsonkologie in eine medizintechnisch standardisierte, automatisierte und kliniktaugliche Systemlösung. Im Zentrum steht die Abkehr von rein statischen Viabilitätsendpunkten hin zu dynamischen, zeitaufgelösten Drug-Response-Messungen, die physiologisch relevante Therapieeffekte abbilden. Diese funktionellen Tests werden nicht als Einzelassays verstanden, sondern als integrierter, reproduzierbarer Prozess, von der Probenaufbereitung bis zur datengetriebenen Entscheidungsunterstützung.

Ein maßgeblicher Innovationsfaktor ist die durchgängige Automatisierung des Workflows, die eine zuverlässige Umsetzung funktioneller Medikamententests mit frischem Tumormaterial direkt im klinischen Umfeld ermöglicht. Durch den dezentralen Ansatz der PreComb-Plattform werden zeitkritische Prozessschritte minimiert, Schnittstellen reduziert und es wird eine hohe Prozessstabilität erreicht. Die Plattform ist so ausgelegt, dass sie sich nahtlos in be-



Bild 4: TissueGrinder-System

stehende Labor- und Klinikstrukturen integrieren lässt und gleichzeitig den Anforderungen an Skalierbarkeit und Standardisierung gerecht wird.

Die Probenaufbereitung stellt dabei einen medizintechnisch besonders kritischen Schritt dar. Die enzymfreie Gewebedissoziation bildet einen zentralen Baustein des PreComb-Workflows, da sie eine reproduzierbare, schonende und anwenderfreundliche Gewinnung vitaler Tumorzellen erlaubt. Am Beispiel von Lungenkrebs wird dies deutlich: Das entnommene Tumorgewebe wird zunächst mechanisch vorprozessiert und anschließend im TissueGrinder zu Einzelzellen dissoziiert. Der vollständig standardisierte Prozess erlaubt die Verarbeitung auch sehr kleiner Gewebemengen und stellt damit einen entscheidenden Vorteil gegenüber enzymatischen oder manuellen Verfahren dar.

Die gewonnenen Zellen werden automatisiert in 384-Well-Platten ausgesät, wo sie innerhalb weniger Tage dreidimensionale Tumormikrogewebe mit einem Durchmesser von etwa 300 μm ausbilden. Diese 3D-Strukturen reproduzieren die zelluläre Zusammensetzung und funktionelle Heterogenität des ursprünglichen Tumors und eignen sich damit für physiologisch relevante Medikamententests. Die Miniaturisierung und Parallelisierung im 384-Well-Format ermöglicht hohe Testdichten bei gleichzeitig reduziertem Probenverbrauch,

was insbesondere bei limitiertem Patientenmaterial von zentraler Bedeutung ist.

Die anschließende Medikamentenbehandlung und Analyse erfolgt über einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen und basiert auf kontinuierlicher, automatisierter Datenerfassung. Statt eines einzelnen Endpunkts werden zeitabhängige Wirkprofile generiert, die Aussagen über Wirkstärke, Dynamik und Persistenz der Therapieantwort erlauben. Die Auswertung ist softwaregestützt und darauf ausgelegt, funktionelle Testergebnisse in klinisch etablierte Bewertungsschemata zu überführen. Auf diese Weise entsteht eine direkte Brücke zwischen medizintechnischer Messung und klinischer Entscheidungsfindung.

Das Beispiel PreComb verdeutlicht, wie enzymfreie mechanische Gewebedissoziation mit dem TissueGrinder als verlässlicher Ausgangspunkt für komplexe, funktionelle Testsysteme dienen kann. Gleichzeitig zeigt es, dass der Nutzen solcher Ansätze nicht in isolierten Einzeltechnologien liegt, sondern in der Integration standardisierter Probenaufbereitung, reproduzierbarer 3D-Modelle und datengetriebener Analyse zu einem klinischen Gesamtsystem.

Standardisierte enzymfreie Gewebedissoziation als systemischer Enabler

Enzymfreie mechanische Dissoziationsverfahren werden zunehmend als relevante

Alternative zu enzymatischen Prozessen im Kontext zellbasierter Anwendungen und Zelltherapiekonzepte diskutiert [5].

Die dargestellten Anwendungsfelder – von der Einzelzellanalytik über Immunprofiling, Zelltherapie und regenerative Ansätze bis hin zu funktionellen Medikamententests – weisen trotz ihrer inhaltlichen Unterschiede gemeinsame technologische Anforderungen auf. Zentral ist dabei ein definierter, reproduzierbarer Ausgangspunkt der Probenaufbereitung, der die Qualität und Aussagekraft aller nachfolgenden Prozessschritte maßgeblich bestimmt.

Automatisierte mechanische Dissoziationsverfahren adressieren diese Anforderungen über Anwendungskontexte hinweg. Sie ermöglichen die schonende Freisetzung funktionell relevanter Zell- und Gewebestrukturen, reduzieren die Abhängigkeit von reagenzienbasierten Prozessschritten und minimieren operatorabhängige Variabilität. Dadurch entsteht eine erhöhte Prozessrobustheit, die insbesondere für vergleichende Analysen, multizentrische Anwendungen und perspektivisch routinemäßige klinische Abläufe von Bedeutung ist. Vor diesem Hintergrund ist die Probenaufbereitung nicht länger als vorgelagerter, rein technischer Schritt zu betrachten, sondern als integraler Bestandteil zellbasierter diagnostischer und therapeutischer Systeme. Ihre Standardisierung bildet eine wesentliche Voraussetzung dafür, personalisierte Ansätze aus experimentellen Einzellösungen herauszuführen und in skalierbare, reproduzierbare Gesamtsysteme zu überführen.

Die breite Anwendbarkeit enzymfreier mechanischer Dissoziationskonzepte ist dabei eng mit der Verfügbarkeit standardisierter, industriell umgesetzter Technologien verknüpft. Am Beispiel der TissueGrinder-Technologie wird deutlich, wie ein zunächst projektbezogener Ansatz in eine medizintechnisch kontrollierbare Plattform überführt werden kann, die als reproduzierbarer Ausgangspunkt für unterschiedliche Anwendungen der personalisierten Medizin dient. Erst durch solche Systeme lassen sich die in unterschiedlichen Anwendungsfeldern gewonnenen Erkenntnisse konsistent übertragen und in der Praxis nutzbar machen.

Von der Forschung in die klinische Anwendung

Die Überführung zellbasierter Technologien in den klinischen Alltag stellt besondere Anforderungen an Prozessstabilität, Standardisierung und regulatorische Anschlussfähigkeit. Neben der eigentlichen Technologie spielen dabei Fragen der Integration in bestehende Labor- und Klinikstrukturen, der Schulung von Anwendern sowie der Übertragbarkeit von Workflows zwischen Standorten eine zentrale Rolle.

Als Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung, angewandter Entwicklung und industrieller Umsetzung kommt Fraunhofer in diesem Kontext eine besondere Bedeutung zu. Am Fraunhofer IPA sowie im Leistungszentrum Einzelzelltechnologien (LZ-EZT) werden zellbasierte Technologien entlang der gesamten Wertschöpfungskette adressiert – von der methodischen Entwicklung über die Automatisierung bis hin zur medizintechnischen Systemintegration. So können innovative Konzepte frühzeitig auf ihre Praxistauglichkeit und Skalierbarkeit hin evaluiert werden.

Die Entwicklung der TissueGrinder-Technologie stellt ein Beispiel für diesen Transferansatz dar. Ausgehend von forschungsgetriebenen Fragestellungen zur standardisierten Gewebeaufbereitung wurde in Zusammenarbeit mit Fraunhofer eine medizintechnisch robuste Lösung entwickelt, die anschließend durch eine Ausgründung industriell verfügbar gemacht wurde. Dieser Schritt war entscheidend, um die Technologie über einzelne Pilotprojekte hinaus in unterschiedlichen Anwendungsfeldern der personalisierten Medizin zu etablieren. Perspektivisch wird die enge Verzahnung von Forschungseinrichtungen, Leistungszentren und spezialisierten Medizintechnikunternehmen eine zentrale Rolle dabei spielen, personalisierte Medizin von experimentellen Einzelfällen in breiter anwendbare klinische Konzepte zu überführen. Standardisierte, reproduzierbare Prozesse – beginnend bei der Probenaufbereitung – bilden hierfür eine wesentliche Grundlage.

Literatur

- [1] Scheuermann, Stefan; A step towards enzyme-free tissue dissociation. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019
- [2] Pallavi, Prama; Single Cell Isolation from Surgically Resected Tissue via Mechanical Dissociation Using Tissue-Grinder. In: *Single Cell Analysis (Methods in Molecular Biology)*. Springer 2024
- [3] Chauhan, Sachin; Protocol for optimized mononuclear cell isolation from liver and tumor tissue using mechanical or enzymatic digestion. *STAR Protocols* 2026
- [4] Soteriou, Despina; Rapid single-cell physical phenotyping of mechanically dissociated tissue biopsies. *Nature Biomedical Engineering* 2023
- [5] Jankelow, Aaron; Recent advancements in tissue dissociation techniques for cell manufacturing, single-cell analysis, and downstream processing. *Stem Cells Translational Medicine* 2025

Dokumentation: F. Dirla, S. Scheuermann, J. Langejürgen, J. M. Kelm. Standardisierte Gewebedissoziation – enzymfrei die personalisierte Medizin erschließen. *mt | medizintechnik* 146 (2026), Nr. 2, S. 32, 4 Bilder, 5 Lit.-Ang.

Schlagwörter: Personalisierte Medizin, Einzelzellanalytik, Gewebedissoziation, Probenaufbereitung, Funktionelle Medikamententests

Autoren



Felix Dirla

Geschäftsführer
Fast Forward Discoveries GmbH
E-Mail: felix.dirla@ff-x.com



Dr.
Stefan Scheuermann

Geschäftssegmentleiter Laborautomation,
Co-Lead Leistungszentrum Einzelzell-
technologien LZ-EZT, Geschäftsbereich
Gesundheitsindustrie,
Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik
und Automatisierung IPA
E-Mail: stefan.scheuermann@ipa.fraun-
hofer.de



Dr. Jens Langejürgen

Forschungsbereichsleiter Gesundheits-
technologien und -prozesse,
Standortleiter IPA Mannheim, Sprecher
Leistungszentrum Einzelzelltechnologien,
Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik
und Automatisierung IPA
E-Mail: jens.langejuergen@ipa.fraunhofer.de



Dr. Jens Michael Kelm

Gründer u. Wissenschaftlicher Leiter
PreComb Therapeutics AG,
Gründer InShero AG
E-Mail: jens.kelm@precomb.com