



Fotos (2): PL Biosciences

Interview mit Ute Steinbusch (PL Bioscience, Aachen)

## „Extrem geringe Abweichung“

■ Die Zahl serumfreier Alternativen zum FBS steigt. Ein Start-up aus Aachen beispielsweise bietet humanes Blutplättchenlysate (hPL) als Wachstumsmedium an – auf Wunsch sogar dreidimensional. Ein Gespräch über Zweitverwertung und überholte Goldstandards.

Fetales Kälberserum (FBS oder FCS) ist als Nährmedium seit den 1960er Jahren der Goldstandard in der Zellkultur. Seit den 1980er Jahren allerdings wachsen ethische Bedenken, ein Kulturmedium kommerziell zu nutzen, dessen Grundlage ungeborene Kälber sind. Regelmäßig erscheinen zu diesem Thema auch mehr oder weniger makabere Artikel in der Publikumspresse und den Fachmagazinen. Den Anfang machte hierzu der *Spiegel* 1993 mit einer Reportage über den „Schwarzhandel der Schlachthof-Mafia“, welche „den Föten Nadeln ins Herz sticht und sie leerpumpt“ („Total grausames Geschehen“; 25.01.1993). Auch *Laborjournal* thematisierte schon mehrmals die ungewisse Herkunft des oftmals gepanschten Kälberserums (etwa in Ausgabe 9/2013, Seite 67: „Unbekannte Zusätze“).

Alternativen zum fetalen Kälberserum – serumfreie, chemisch definierte Medien – existieren seit Jahren, sie werden allerdings teils aus Trägheit, teils aber auch aus rationalen Gründen nicht wahrgenommen. Und das, obwohl der Preis für Rohserum auf exorbitante 700 Dollar pro Liter (Seren von US-Rindern) beziehungsweise sogar rund 1.300 Dollar (Seren von australischen und neuseeländischen Rindern) gestiegen ist (siehe *Laborjournal*-Produktübersicht „Zellkulturmedien“ in Ausgabe 1/2015; online verfügbar).

*Laborjournal*-Redakteur Harald Zähringer konstatiert angesichts der hohen Preise und der knappen Verfügbarkeit in der glei-

chen *LJ*-Ausgabe: „Die Serum-Preise werden vermutlich weiter zulegen. (...) Welcher Zellkultivierer will eigentlich auf Dauer vom Wetter und dem Viehbestand in den USA sowie einem Serum-Kartell abhängen?“

Im Jahr 2005 erschien im *Journal of Cellular Physiology* ein Paper, das einen möglichen Ausweg aus der FBS-Misere weist (Doucet *et al.*: „Platelet lysates promote mesenchymal stem cell expansion: a safety substitute for animal serum in cell-based therapy applications. 205(2):228). Darin thematisieren die Autoren ein weiteres Mal die bekannte Tatsache, dass mesenchymale Stammzellen (MSCs) möglichst nicht in Kontakt mit FBS kommen sollten, um eine Verunreinigung mit Prionen oder Viren zu vermeiden – und schlagen eine „leistungsfähige und sichere“ Alternative zu FBS vor: humanes Blutplättchenlysate (hPL).

Ute Steinbusch ist beim Aachener Zellkultur-Zulieferer PL Bioscience zuständig für die Geschäftsfeldentwicklung und hat sich den Fragen des *Laborjournal*-Reporters zum Thema hPL gestellt.

*Laborjournal*: Frau Steinbusch, die Lage ist fatal für jene Wissenschaftler, die derzeit noch auf FBS angewiesen sind: Das Reagens ist teuer, seine Zusammensetzung unklar, die Herkunft oftmals dubios. Sie favorisieren als Anbieter eine angebliche Alternative: das humane Blutplättchenlysate. Waren PL Biosciences die ersten, die sich auf hPL als gangbare Alternative zum Kälberserum verlegten?

**Ute Steinbusch:** Nein, den Anfang machte bereits 2005 das wegweisende Paper von Doucet *et al.* [siehe oben; die Red.]. Seitdem hatten sich zwar manche Forscher für ihren Eigenbedarf selbst Plättchenlysate hergestellt; nach unseren Recherchen wurde das erste kommerzielle Plättchenlysate allerdings erst 2013 auf dem Markt angeboten.

*Woher stammt humanes Plättchenlysate?*

**Steinbusch:** Im Prinzip ist das ein Abfallprodukt aus der Blutspende; man stellt es aus Thrombozytenkonzentraten her. Diese dürfen von den Blutbank-Betreibern nach der Spende höchstens drei Tage lang verwendet werden; ab Tag vier sind sie also Abfall. Unsere Firma PL Biosciences hat deutschlandweit Verträge mit mehreren Blutbanken abgeschlossen, von denen wir auf Trockeneis gekühlte Thrombozytenkonzentrate beziehen und daraus hPL herstellen.

*Sind die Spender involviert beziehungsweise informiert?*

**Steinbusch:** Den rechtlichen Aspekt kenne ich ehrlich gesagt gar nicht, weil der Kontakt zum Spender die alleinige Sache der jeweiligen Blutbank ist. Wir selbst haben gar keinen Kontakt zu den Blutspendern – wir kaufen wie erwähnt lediglich ein Abfallprodukt, das bei der Blutspende anfällt, versehen mit einem Analyse-Zertifikat, das ebenfalls von der Blutbank erstellt wurde.

Wie ist denn ihr Firmengründer, Hatim Hemeda, überhaupt auf die Idee gekommen, auf diese Weise ein Geschäft aufzuziehen? Gab es keine Anbieter von hPL?

**Steinbusch:** Hatim Hemeda hat damals als Postdoc an der RWTH Aachen am Lehrstuhl von Wolfgang Wagner mit mesenchymalen Stammzellen (MSCs) gearbeitet und diese anfangs in fetalem Kälberserum kultiviert. Als er dazu übergehen wollte, ersatzweise humanes Plättchenlysate zu verwenden, fand er keinen kommerziellen Anbieter – und musste sich das hPL daraufhin selbst herstellen. Als dies besser als erwartet klappte, machte er sich parallel Gedanken über die Gründung einer Firma.

Wieso will man denn überhaupt das Medium wechseln? FBS gilt doch in der Zellkultur nach wie vor als Goldstandard.

**Steinbusch:** Mit FBS haben Sie das große Problem der „Batch-to-Batch“-Variation: Jede Charge ist anders, weil eben auch jedes Individuum, jedes ungeborene Kalb anders ist: Die Mutterrinder haben unterschiedliche Herkunft, sind unterschiedlicher Rasse, werden auf unterschiedlichen Weidegründen in unterschiedlichen Ländern unterschiedlich gefüttert und so weiter. Eine Reproduzierbarkeit von Versuchsergebnissen ist so nicht unbedingt gegeben. Wir bei PL Biosciences dagegen poolen 250 bis 300 humane Spender-Einheiten; dadurch ist die Variation ex-

trem gering. Zudem ist Plättchenlysate nicht xenogener Herkunft wie FBS, sondern ein Humanprodukt. Und man erzielt mit Plättchenlysate auch noch bessere Ergebnisse: Die Proliferationsrate ist signifikant besser, die Verdoppelung geht rascher.

**„Im Prinzip ist humanes Blutplättchenlysate ein Abfallprodukt aus der Blutspende, das wir behandeln und einer Verwertung zuführen.“**

Dazu kommt die bei Stammzellen besonders wichtige Frage: Wird die Differenzierung durch das Medium beeinträchtigt? Wie wir wissen, verhält sich Plättchenlysate hier sehr ähnlich wie FBS. Die Differenzierung wird in keiner Weise negativ beeinträchtigt; der Immunphänotyp der Zellen wird nicht verändert.

Zurück zum Rohprodukt. Wie verarbeiten Sie die Thrombozytenkonzentrate weiter, wenn sie bei Ihnen eintreffen?

**Steinbusch:** Das ist gar nicht so kompliziert: Die Einzeleinheiten werden wie erwähnt gepoolt, dann mehrfach gefroren und wieder aufgetaut, abzentrifugiert – fertig. Natürlich ist es in der Praxis ein bisschen

schwieriger, als sich das jetzt anhört, aber die einzelnen Schritte sind relativ banal. Die Produktion betreiben wir gemeinsam mit unserem Partnerunternehmen Stematters in Guimarões im Norden Portugals. Das ist ein Auftragshersteller, der für uns die bewussten Chargen an Plättchenlysate gemäß unseren validierten Prozessen und Anforderungen herstellt. Wir bieten unser Lysate einerseits in „research-grade“- und andererseits in „GMP-grade“-Qualität an.

Lässt sich mit einem einzigen Produkt dauerhaft eine Firma aufbauen?

**Steinbusch:** Das wäre schwierig, und deshalb entwickeln wir weitere, auf Plättchenlysate basierende Produkte. Derzeit sind wir beispielsweise dabei, ein weiteres, verwandtes Produkt zu etablieren: eine dreidimensionale hPL-Gelmatrix, in beziehungsweise auf der man wunderbar Stammzellen in der Petrischale kultivieren kann. Normalerweise werden die MSCs ja in Plastikgefäßen gezüchtet. Auf unserem aus Plättchenlysate bestehenden 3D-Gel haben sie die Option, in alle Raumrichtungen zu wachsen. Und sie wachsen wirklich fantastisch, weil im Plättchenlysate ja jede Menge Wachstumsfaktoren enthalten sind. Die Zellen fühlen sich pudelwohl, weil sie direkt vor Ort mit Nährstoffen versorgt werden.

TEXT & INTERVIEW: WINFRIED KÖPPELLE



Das Führungsteam von PL Bioscience: links Hatim Hemeda, der sich ums Wissenschaftliche kümmert, und rechts sein Kollege Christian Wilkes, zuständig für die Finanzen.

## PL Bioscience, Aachen Alternative zu FBS

Als Nachwuchswissenschaftler am Uniklinikum der RWTH Aachen gelang es **Hatim Hemeda**, zusammen mit seinem Chef **Wolfgang Wagner**, ein Medium zur Kultur humaner mesenchymaler Stammzellen (MSCs) zu etablieren, das ohne tierische Faktoren auskommt: humanes Blutplättchen-Lysate (hPL). Daraufhin beschloss Hemeda im März 2015, eine Firma „zur Herstellung und zum Vertrieb von Zellkulturnährböden“ und ähnlichen Produkten zu gründen. Er holte **Christian Wilkes** als kaufmännischen Vorstand ins Boot; schon im Sommer 2015 starteten die bislang vier Mitarbeiter der jungen GmbH den Verkauf. Neuerdings bietet die im Technologiecenter Aachen beheimatete Firma zudem ein 3D-Zellkulturverfahren an: dreidimensionales Blutplättchenlysate, das eine besonders gleichmäßige Verteilung von Wachstumsfaktoren bieten soll. -WK-