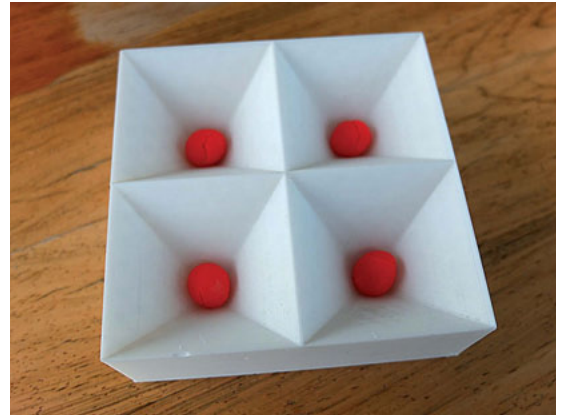


FIRMENGRÜNDERPORTRÄT: KUGELMEIERS AG (ZOLLIKERBERG)

Eine der längsten PhDs der Welt

Der Chirurg Patrick Kugelmeier wollte einheitliche Zellkügelchen herstellen. Doch weil seine Experimente scheiterten, entwickelte er seine eigene Kulturplatte, die er patentierte und nun in die ganze Welt verkaufen möchte.



Das Prinzip im Modell: Die Zellen gleiten in quadratische, abgerundete „Pyramiden-Löcher“ und bilden jedes Mal gleich große Kügelchen.

„Nach 27 Semestern konnte ich meine MD-PhD-Arbeit kürzlich endlich einreichen, unglaublich nicht?“ Patrick Kugelmeier ist nicht einer dieser ehrgeizigen Wissenschaftler, die auf der Überholspur mit ausgefahrenen Ellbogen auf den Nobelpreis zusteuern. Ein Faulenzer? Im Gegenteil: Während diesen fast 14 Jahren war der Schweizer nicht nur Doktorand sondern die meiste Zeit als Chirurg tätig – zuletzt mit Spezialisierung auf Unfälle und als Oberarzt im Kantonsspital Winterthur, wo er für eine halbe Million Menschen zuständig war und in dieser Funktion einige Leben rettete. Und fast nebenbei hat er noch eine Firma gegründet. Das Ziel: 3D-Zellkulturen sollen in den schönsten Löchern der Welt wachsen dürfen.

Welch anspruchsvolle Wesen Zellen so sind, erfuhr Kugelmeier bereits in seiner Arbeit für das Staatsexamen. Er assistierte bei der Transplantation von Inselzellen der Bauchspeicheldrüse – und tat das bis vor Kurzem noch immer.

Anstatt bei Diabetikern die ganze Bauchspeicheldrüse zu transplantieren, werden oft

nur die Insulin-sekretierenden Langerhans-Inseln extrahiert – winzige Erbsen, die dann in die Blutbahnen der Leber injiziert werden, wo sie steckenbleiben und das Hormon hoffentlich ein Leben lang produzieren. Nur: Sind die Inseln zu groß, sterben die Zellen im Innern der Inseln an Sauerstoffmangel (Hypoxie). Wie sehr der Erfolg der Transplantation von der Kleinheit der Zellkügelchen abhängt, konnten Kugelmeier und seine Kollegen vor gut zehn Jahren zeigen (*Diabetes* 56: 594-603).

Besser als hängende Tropfen

Könnte man die Inseln verkleinern und deren Größe standardisieren, wäre die gefährliche und teure Transplantation der ganzen Bauchspeicheldrüse hinfällig, so der Traum des Transplantationsmediziners. Die kleinen Organoiden könnten vielleicht einmal aus Stammzellen oder vereinzelter Inselzellen des Spenders hergestellt werden. In hängenden Tropfen geht das bereits – nur nicht in der benötigten Menge. „Eine Million hängende Tropfen zu pipettieren, das geht einfach nicht“, so

Kugelmeier. „Scalability“ ist deshalb eines von Kugelmeiers liebsten Schlagwörtern.

Trotz fehlender Scalability sind die hängenden Tropfen aber gegenwärtig das Non-plus-ultra. Denn die Zellen berühren keine Oberflächen, sondern nur sich selbst. Der Platzhirsch für diese Technologie ist die Firma Insphero (siehe *Laborjournal* 11/2011). Sie verkauft 96er-Platten, bei denen Medium und Zellen einfach in kleine Doppeltrichter pipettiert werden, wo die Tropfen dann hängen bleiben. Nur: Für eine Bauchspeicheldrüse bräuchte es 10.000 solcher Platten.

Was in 3D bisher viel zu aufwendig ist, will in 2D aber einfach nicht richtig klappen. So zeigt der Doktorand Bilder aus seinen Experimenten für seine Arbeit über die Differenzierung von Stammzellen: zum Beispiel von embryonalen Mausstammzellen. Auf den flachen Plastikböden bilden diese zwar auch Kügelchen, die sind aber unregelmäßig und vor allem: „Es gibt immer welche, die sich differenzieren.“ Zellen sind schon heikle kleine Wesen, wie Kugelmeier schmerzhaft erfahren musste. Um die unkontrollierte Differenzierung zu verhindern, brauchten die Schweizer schließlich „einen Schritt von 2D zu 3D“.

Das Runde muss ins Eckige

Da kam der Laborleiter der Inselzelltransplantationen am Universitätsspital Zürich Richard Züllig auf die Idee, die Zellen in Kulturplatten mit Vertiefungen zu kultivieren, wo sich immer gleich viele Zellen sammeln können. Die Löcher haben die Form quadratischer Pyramiden, damit dazwischen keine Zellen liegen bleiben. Insgesamt 750 pyramidale Vertiefungen passen in das Well einer 24er-Platte – Scalability eben!

Doch Kugelmeier wusste um die Empfindlichkeit der Stammzellen auf die eckige Geometrie und unterschiedlichen Druck. Seine Intuition sagte, es muss rund sein, denn die Zel-



Patrick Kugelmeier: Nach 27 Semestern endlich die Doktorarbeit eingereicht.

len dürfen nicht in die Spitzen der Pyramiden gequetscht werden. „Die Frage war also: Wie macht man etwas Quadratisches rund?“

Die Lösung steht mittlerweile im Patent (US 8911690): Kugelmeiers Pyramiden sind abgerundet, perfekt für Kügelchen von rund 100 Mikrometer Durchmesser, mit Raum nach oben. Weitere Spezifikationen der Platten: abweisendes Plastik und eine spezielle Nanobeschichtung von Susos, einer Ausgründung der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich, damit das Plastik die Röntgensterilisation übersteht.

Und es funktioniert, wie ein Video von Kugelmeier zeigt, in welchem sich Maus-Fibroblasten (3T3) über dreißig Stunden zu regelmäßig großen Kügelchen zusammenballen. Es klappt auch bei menschlichen Inselzellen, Maus-Stammzellen, mesenchymalen und embryonalen Stammzellen vom Menschen, Kar-

tissue products.“ Eine Aussage, die Kugelmeier selbst überprüft hat und bestätigen kann.

Ein anderer Konkurrent: Sun Bioscience aus Lausanne bietet Löcher – „immerhin“ – mit einem Hydrogel an, was „schöne Kügelchen ergibt“, so Kugelmeier. „Zwischen den runden Löchern bleibt aber eine Fläche übrig, wo Zellen liegen bleiben können und ihr Wachstum wird gehemmt.“ Für die klinische Anwendung wäre das nicht einheitlich genug. Er verweist auf die strenge *Food and Drug Administration* (FDA), die deswegen gegenwärtig bei Stammzelltherapien stark bremst.

Trotz des Erfolges mit dem Tüfteln an der Platte wollte es mit der Doktorarbeit des Schweizers einfach nicht richtig klappen. So arbeitete der Chirurg weiter im Spital, bis er nach einem Vortrag gefragt wurde, ob er nicht seine Platten vermarkten wolle. Seine Frau sei sofort mit von der Partie gewesen und er fand

schnitten“ und alle Zellen fallen in eine Vertiefung. Von der eidgenössischen Kommission für Technologie und Innovation (KTI) erhalten er und die Universität Zürich die nötige Finanzspritze und Beratung für die Entwicklung der Produktionsplatten. Der Verkauf der Platten soll nun aber selbst erstes Geld bringen, denn Kugelmeier möchte nicht auf weitere Investoren angewiesen sein: „Sonst dominiert nachher die Geldfrage und ich muss die Platten teurer verkaufen.“

Die „Sphericalplate 5D“, wie die Platte für den Laborgebrauch heißt, soll nun die 3D-Revolution richtig anfachen. Die flache Biologie sei passé. Wobei 5D für 3D plus Zeit plus Kommunikation mit den Zellen stehe. Ohne Marketing-Gedöns geht es offenbar nicht. Kugelmeier rechnet vor: Auf seinen Platten haben achtzig mal mehr Organoid Platz als bei traditionellen hängenden Tropfen, was bedeute, dass er selbst mit einem Multichannel-Repeater sechzig mal weniger Zeit zum Pipettieren brauche und es damit 150 mal billiger in Material und Arbeit sei. „Bis anhin war die Perfecta3D die billigste – jetzt nicht mehr!“ Wer sechzig Stück auf einmal kauft, zahlt bei der Kugelmeiers AG rund sechzig Euro pro Platte.

Eppendorf zeigt Interesse

Bis jetzt wurde die Qualität der Platte vor allem durch die optische Beurteilung der Zellkügelchen getestet. „Nun müssen wir mit Omics beweisen, dass alle gleich sind und die genetische Varianz klein ist“, so der Unternehmer. Die Transkriptionsprodukte in jeder Zelle müssen dafür sequenziert werden. An Arbeit fehlt es nicht. Vor allem aber für das Marketing: Ab Januar 2018 sollen zehn Leute (sieben Vollzeitstellenäquivalente) für die Kugelmeiers AG arbeiten, damit der Verkauf richtig anrollt.

Eppendorf habe sich schon eine Platte bestellt, meint der Unternehmer. Die Konkurrenz schläft nicht. Doch zur Sicherheit rief Kugelmeier in Hamburg kurz an, um auf den Patentschutz hinzuweisen.

Das Einzige was nun noch fehlt, ist der Abschluss des PhD. Nach dem langen Leiden hat Kugelmeier den Humor nicht verloren. Im Gegenteil: „Meine inkonstanten Ergebnisse waren eigentlich der Treibstoff, um unsere Annahmen radikal zu hinterfragen.“ Die brauchbaren Daten hätten zuerst aber nicht für eine Publikation gereicht. Nun ist sie doch eingereicht und die Universitätsadministration brütet darüber, wie mit der langen Dauer umgegangen werden soll. Es brauche auch noch kleinere Änderungen wie Ergänzungen bei den Literaturangaben. Und 2018 wird dann erfolgreich verteidigt? „Das hoffe ich schwer!“

Florian Fisch



Und so sehen die fertigen Kulturplatten aus.

Fotos (3): Florian Fisch

diomyozyten und anderen. Ein Mediumwechsel ist im Gegensatz zu den hängenden Tropfen mit den Vertiefungen nun möglich und relativ einfach zu bewerkstelligen.

Konkurrenz? Zu eckig, zu flach!

Und da ist noch niemand bisher darauf gekommen? „Erstaunlich, nicht?“, sagt der Jungunternehmer offen. Inzwischen gibt es aber auch AggreWell-24-Loch-Platten von Stemcell Technologies aus Vancouver (Kanada) auf dem Markt, die ebenfalls auf pyramidenförmige Vertiefungen setzen. Diese sind aber nicht abgerundet. Kugelmeier zitiert genüsslich einen Artikel über Embryonalkörperchen: „... AggreWell plates should be avoided in deriving endoderm

in Martin Meier, Gründer der Architekturvisualisierungsfirma Raumgleiter, einen Investor mit Geschäftserfahrung. So wurde im September 2015 die Firma Kugelmeiers AG gegründet. Einige Monate später begann der Schweizer vom Spital aus Teilzeit zu arbeiten und seit Mai 2017 ist er nun Vollzeitunternehmer.

46.000 Kügelchen

Doch Kugelmeier denkt jetzt schon viele Schritte weiter: Anstatt zwölf Löcher auf einer 24er-Platte sollen es künftig vier große rechteckige Flächen sein, mit Platz für insgesamt 46.000 Kügelchen – *Scalability* natürlich! „Außerdem werden so in den Rundungen keine quadratischen Vertiefungen mehr abge-