

Abstract

To date, animal models are a cornerstone for the investigation of multi-organ diseases such as diabetes mellitus. However, these can only partly model pathogenesis and complications specific to humans. *In vitro* models, on the other hand, can be performed with human cells; however, they cannot emulate the complex interactions between different organs. Therefore, this thesis aimed at developing a new human *in vitro* diabetes model based on a multi-organ-chip platform.

As diabetes is characterised by an impaired glucose homeostasis, models of two glucose-regulating organs were connected: Pancreatic islet microtissues for mimicking glucose-dependent insulin secretion and liver spheroids for mimicking insulin-dependent glucose metabolism. A common culture medium was developed supporting viability and functionality of both organ models for 16 days. Functional glucose regulation within the co-culture was demonstrated by a glucose tolerance test showing a feedback loop between glucose and insulin levels. For the majority of co-culture experiments, an impaired glucose tolerance could be observed after 16 days along with a diminished pancreatic islet function and a lipid accumulation in the liver spheroids, all of which are characteristics observed in patients with type 2 diabetes. Supra-physiological glucose and hydrocortisone levels in the culture medium were identified as being the potential diabetes-inducing supplements. A systematic reduction of these supplements to physiological concentrations revealed that hydrocortisone was the main factor causing the diabetes characteristics.

In the future, the established co-culture model could be used as a unique *in vitro* system for the study of diabetes mellitus pathogenesis as well as for efficacy testing of anti-diabetic medications.

Zusammenfassung

Versuchstiere sind eine wichtige Grundlage für die Erforschung komplexer Krankheiten wie dem Diabetes mellitus. Diese können jedoch nur teilweise human-spezifische Symptome und Komplikationen abbilden. *In vitro* Systeme hingegen können mit humanen Zellen durchgeführt werden. Sie können jedoch nicht das komplexe Zusammenspiel mehrerer Organe abbilden. Ziel dieser Arbeit war daher die Entwicklung eines humanen *in-vitro* Diabetesmodells auf Basis einer Multi-Organ-Chip-Plattform.

Diabetes ist durch eine beeinträchtigte Glukosehomöostase gekennzeichnet. Daher wurden hier Modelle zweier glukoseregulierender Organen miteinander verbunden: Ein Pankreasinselmodell zur Nachahmung der glukoseabhängigen Insulinsekretion und ein Lebermodell zur Nachahmung des insulinabhängigen Glukosestoffwechsels. Es wurde ein Kulturmedium entwickelt, das die Vitalität und Funktionalität beider Modelle für 16 Tage aufrechterhielt. Die funktionelle Glukoseregulation der Kokultur konnte durch einen Glukosetoleranztest demonstriert werden, der eine Rückkopplung zwischen Glukose- und Insulinspiegeln zeigte. Bei der Mehrzahl der Kokulturen wurde nach 16 Tagen eine beeinträchtigte Glukosetoleranz zusammen mit einer verminderten Inselfunktion und einer Lipidakkumulation im Lebermodell beobachtet, alles Merkmale, die auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes auftreten. Supraphysiologische Glukose- und Hydrokortisonspiegel wurden als potentielle Diabetes-induzierenden Zusätze im Medium identifiziert. Eine systematische Reduktion dieser Zusätze auf physiologische Konzentrationen ergab, dass Hydrokortison der Hauptfaktor für die entwickelten Diabetesmerkmale war.

In Zukunft könnte das hier etablierte Kokulturmodell als neuartiges *in vitro* System für die Untersuchung der Diabetespathogenese sowie für die Wirksamkeitsprüfung von Antidiabetika eingesetzt werden.