

Zellkulturen sind eine hohe Kunst  
im Dienst der Biotechnik und der Medizin

# Zellen in Kultur: in vitro veritas

---

Von Volker Stollorz

---

Die leichte Trübung läßt kaum ahnen, daß in jedem Milliliter der violetten Nährlösung Millionen kleiner Wunderwerke schweben. Erst ein Blick durch das Mikroskop offenbart die Welt der winzigen, kugeligen Gebilde: Zellen des Immunsystems. Vor langer Zeit aus dem Blut eines Patienten isoliert, werden sie seit Jahren in Plastikflaschen gezüchtet.

Normale Körperzellen würden diese Behandlung nicht tolerieren. Nach einer festgelegten Anzahl von Zellteilungen sterben sie unwiderruflich ab. Den Immunzellen unter dem Mikroskop hat dagegen ein Virus, das Epstein-Barr-Virus, zur Unsterblichkeit verholfen. Von ihm transformierte Zellen können sich unaufhörlich vermehren – vorausgesetzt, sie bekommen alles, was sie zum Leben in der künstlichen Kultur benötigen.

Im Unterschied zu den dickwandigen Bakterien, die als Allroundkünstler das Alleinsein in vielfältigen Umwelten gewöhnt sind, ist für die von einer hauchdünnen Membran umgebenen Säugerzellen die Anwesenheit von ihresgleichen überlebensnotwendig. Unablässig senden und empfangen sie Botschaften, die ihre genetischen Programme an- oder abschalten und damit über ihr Schicksal entscheiden. Innerhalb des Körpers von einem wachsamem Immunsystem verteidigt, droht ihnen in den Plastikflaschen ständig der Angriff von Konkurrenten, die sich in der nährstoffreichen Brühe pudelwohl fühlen: Bakterien, Hefen, Pilze und Mykoplasmen. Ohne penibles keimfreies Arbeiten und den ständigen Zusatz von Antibiotika verderben Zellkulturen rasch.

Weil Säugerzellen keine reinen Selbstversorger sind wie viele Bakterien, stellen sie hohe Ansprüche an ihre Kost. Gewohnt, in körperlicher Umgebung zu leben, wünschen sie sich Körperwärme, außerdem Aminosäuren und verschiedene Wachstumsfaktoren auf ihrem Speiseplan. Ganze Heerscharen von Forschern haben sich lange Jahre mit den Eßgewohnheiten unterschiedlicher Zelltypen beschäftigt, um ausgeklügelte Menüs zu

entwickeln, die heute als Fertiggerichte, sogenannte Medien, käuflich zu erwerben sind.

Oft jedoch erweist sich selbst diese Standarddiät als zu karg. Viele Zellen wachsen auch heute nur dank eines permanent zugefügten Cocktails von Körperflüssigkeiten, der biologisch aktive Substanzen enthält. In der Frühzeit der Zellkultur hatte man es mit allen möglichen Rezepten versucht: Bouillon, Embryonensextrakte und Milch waren beliebt, bis allmählich das leicht zu gewinnende Blutserum in Mode kam (Serum ist der Bestandteil des Blutes, der übrigbleibt, wenn die roten Blutkörperchen abgetrennt werden). Insbesondere im Serum ungeborener Kälber tummeln sich offenbar Wachstumsfaktoren, ohne die viele Säugerzellen nicht gedeihen mögen.

Experten schätzen, daß Forschung und Industrie über 500 000 Liter fötales Kälberserum verbrauchen – ein zuverlässiger Indikator, an dem die große Bedeutung der Zellkultur abgelesen werden kann. Die Quellen, aus denen sich dieser gewaltige Markt speist, sind kaum bekannt, ist doch der Weg vom Schlachthaus ins Labor verschlungen: Da nur trüchtige Rinder fötales Serum liefern können, kommen die Rohseren hauptsächlich aus Ländern, in denen es freilebende Herden gibt. Nur dort können Bullen und Kühe nach Belieben kopulieren, bevor sie ins Schlachthaus wandern. Zum Beispiel in Neuseeland: Eine vorsichtige Schätzung der Zeitschrift *Bio/Technology* ergab, daß allein dort bei jährlich zwei Millionen Schlachtungen zwischen 15 000 bis 46 000 Liter Serum gewonnen werden. Die Kälberseren sind teuer (ein Liter kostet zwischen 500 und 1000 Mark) und, je nach Herkunftsland, von wechselnder Qualität. Um Risiken bei der Produktion von Medikamenten auszuschließen, ist zum Beispiel britisches und irisches Serum in vielen Ländern offiziell tabu, weil dort zur Zeit der rätselhafte Rinderwahnsinn wütet.

Nicht zuletzt diese Unberechenbarkeit des Serummarktes, der Mißbräuchen Raum läßt, führt zu erheblichen Anstrengungen der Industrie, alle neuen großtechnischen Zellkulturprozesse in Zukunft serumfrei zu fahren. Der Trend gehe eindeutig in diese Richtung, bestätigt Roland Wag-



Vladimir Renčín

ner, der in der Zellkulturtechnik bei der Gesellschaft für biotechnologische Forschung in Braunschweig (GBF) arbeitet. In seinen Modellfermentern gedeihen bereits heute fast nur Zelllinien, die darauf trainiert sind, serumfrei zu wachsen. Die Bedürfnisse dieser Zelllinien, mit Namen wie CHO, BHK oder NIH 3T3, sind inzwischen so gut erforscht, daß ihr Wachstumseifer allein durch Medien bekannter Zusammensetzung geweckt werden kann.

Ein kurzer Gang durch das Zellkulturlabor der GBF zeigt, mit welchem apparativen Aufwand diese Zelllinien versorgt werden. Bei all den Rechenanlagen, Pumpen, Sterilisationskesseln und sicherheitstechnischen Einrichtungen fällt es nicht leicht, den eher unscheinbaren Hundertliter-Fermenter zu entdecken, der die winzigen lebenden „Bioreaktoren“ beherbergt. Roland Wagner erläutert, daß vor noch nicht allzu langer Zeit viel Energie in die Konstruktion dieser Fermenter gesteckt worden sei. So seien verschiedene Rührverfahren entwickelt worden, um die beim Mischen entstehenden Scherkräfte zu minimieren, die den zarten Wänden der Zellen Schaden antun. „Die Ingenieure haben gebaut, gebaut und gebaut“, kommentiert Wagner diese Phase der Zellkulturtechnik. Erst relativ spät, mit Beginn der sogenannten **Medienentwicklungsphase**, sei deutlich

geworden, daß die Stoffwechselbedürfnisse der Säugerzellen entscheidend sind: „Eine optimal mit Nährstoffen versorgte Zelle kann auf der physikalischen Seite eher mal gestreßt werden“, erläutert Wagner. Nicht der ideale Fermenter, sondern eine biologisch sinnvolle Prozeßsteuerung ist gefragt. Da helfen nur Meßverfahren, die jederzeit aktuelle Informationen über das Stoffwechselbefinden liefern, das sich je nach Zelldichte und Dauer der Fermentation ständig ändert. Nur wenn diese Parameter bekannt sind, kann rechtzeitig und kontinuierlich gegengesteuert werden – etwa durch die Zufuhr fehlender Nährstoffe.

Wilhelm Minuth von der Universität Regensburg kämpft mit ganz anderen Problemen. Nicht der lebenden Zelle als kleiner Fabrik gilt sein Interesse. Er möchte verstehen lernen, in welcher „Sprache“ sich die Zellen im Körper unterhalten. Bei Zelllinien, die über lange Zeit auf rasche Vermehrung getrimmt wurden, bestehen Zweifel, ob ihr Verhalten noch Spiegel realer Vorgänge ist, wie sie innerhalb von Körperorganen ablaufen. Eine Zelle, die sich immerzu teilt, kann sich nicht spezialisieren und schaltet wichtige gewebespezifische Programme einfach ab. Zwar bleibt eine Hautzelle in Kultur weiterhin eine Hautzelle, aber verhält sie sich noch so, wie sie dies im Körper getan hätte?

Die Antwort lautet nein. Deshalb suchen die „Zellgewebsingenieure“ nach Kulturmethoden, bei denen sich Zellen spezialisieren können. Erste Voraussetzung dafür ist eine dreidimensionale Architektur, in der sich ein zusammenhängendes Gewebe entwickeln kann. Ziel solcher unter anderem von Minuth entwickelten Techniken ist es, Zellen ein körperähnliches Milieu zu bieten.

Gewebekulturen eignen sich als Alternative zu Tierversuchen, je genauer sie Vorgänge im Organismus widerspiegeln können. Doch damit nicht genug. Körpereigene Zelltypen werden zunehmend im Kampf gegen Krankheiten eingesetzt, nachdem sie zuvor außerhalb des Körpers gezüchtet und (teilweise mit Hilfe der Gentechnik) verändert wurden. Nicht nur in vitro befruchtete Eizellen und Stammzellen des Blutes (bei Knochenmarkstransplantationen) kehren aus der Zellkultur in den Körper zurück. Das Ziel der sich unter dem Begriff „Zellfarming“ versammelnden Ideen ist, ganze Gewebe außerhalb des Körpers zu vermehren, um sie erneut in den Körperverbund zu integrieren. Bei einigen Patienten mit schwersten Verbrennungen gelingt es inzwischen, kleine unversehrte Hautgewebe zu züchten. Anschließend kann die künstlich vermehrte Haut zerstörtes Gewebe großflächig ersetzen. Die Technik der Zellkultur kann sogar Leben retten.