



Laborherstellung von menschlichem Hautgewebe*: „Neues Kapitel in der Geschichte der Transplantationen“

Medizin

OHREN AUS DER RETORTE

Kommen menschliche Ersatzteile – Leberlappen, Nieren oder Speiseröhren – künftig als Serienprodukte aus dem Biolabor? Mit Hilfe neuer Techniken ist es den Medizinern in den letzten Jahren gelungen, menschliches Körpergewebe zu züchten, das den herrschenden Mangel an Spenderorganen beseitigen soll.

Eidechsen geraten nicht in Panik, wenn ihre Feinde sie am Schwanz packen; sie wehren sich nicht einmal. Lieber trennen sie sich ruckartig von ihrem hinteren Teil, kein ernster Verlust. Bald wächst den Tierchen ein neuer Schwanz.

Von einer wundersamen Reparaturkraft, wie sie dem Eidechsenkörper innewohnt, konnten Ärzte und Patienten bis vor kurzem nur träumen. Nun aber sieht es so aus, als würde die Vision vom Nachwachsen auch menschlicher Gliedmaßen und Organe schon in naher Zukunft Wirklichkeit werden – dank der Laborkünste, die einem neuen Zweig der Biotechnik zu verdanken sind.

„Tissue Engineering“ (Gewebeonstruktion) nennt sich das erst wenige Jahre alte, rasch fortschreitende Fachgebiet, auf dem Mediziner, Physiologen und Materialexperten zusammenarbeiten. In trickreich hochgerüsteten Bioreaktoren lassen sie Zellkulturen zu Körpergewebe heranwachsen, das durch Krankheit oder Operationen verlorene Körperteile ersetzen soll.

In den Zellbrutstätten der Biotechniker wuchern Leberlappen, Hautfetzen für Verbrennungspatienten, Hornhaut fürs Auge, Gelenkknorpel für verschlissene Knie oder gar wohlgeformte Ohr-

muscheln für den Kopf versehrter Unfall-opfer.

Für Diabetiker züchten die Gewebe-Ingenieure Pankreaszellen, die Insulin produzieren, für Parkinsonkranke Hirnzellen, die den Botenstoff Dopamin ausschütten. Mit Hilfe von glatter Muskulatur, die etwa in den Darmwänden für peristaltische Bewegung sorgt, wollen sie die amputierten Brüste krebserkrankter Frauen rekonstruieren, mit Muskelzellen aus dem Bizeps Lahmen neue Kraft verleihen. Auch Harnleiter, Speiseröhren und Arterien wollen sie in der Retorte formen und dann Kranken in den Leib pflanzen.

„In den nächsten 25 Jahren werden wir immer häufiger krankes Gewebe durch neues ersetzen“, glaubt Michele Barzach, ehemals französischer Gesundheitsminister und derzeit Berater von Biotech-Firmen, die sich vom Geschäft mit der Gewebezucht Millionengewinne erhoffen. Barzach träumt von Biofabriken, in denen Körpergewebe aller Art gleichsam am Fließband produziert wird.

„Ein neues Kapitel in der Geschichte der Transplantationen“ werde damit be-

ginnen, prophezeit der US-Mediziner Camillo Ricordi – eine Epoche, in der es endlich keinen Mangel an Spenderorganen mehr geben werde. Die nervenzehrende, allzuoft vergebliche Suche nach Ersatzorganen war es, die den US-Mediziner Joseph Vacanti zu einem Pionier der Gewebezucht werden ließ. Seine Wunschvorstellung: Transplantate aus der Retorte, maßgeschneidert und jederzeit auf Bestellung lieferbar.

Vor zehn Jahren hatte sich Vacanti, Kinderchirurg an der Harvard Medical School in Boston, mit dem Chemie-Ingenieur Robert Langer vom Massachusetts Institute of Technology zusammengeschlossen; den beiden Forschern ist es seither gelungen, die Aufzucht von Körperzellen im Labor mit Hilfe technischer Tricks zu revolutionieren.

Zuvor hatten Zellkulturen vor allem Diagnosezwecken oder Forschungsvorhaben gedient, bei denen sich das Augenmerk der Wissenschaftler auf die Einzelzellen richtete. Auf dem Nährboden der Petrischalen wuchs stets nur ein flacher „Zellrasen“ in die Breite. Ein dreidimensionaler, vielschichtiger Zellverband, also Körpergewebe wie im Organismus, entstand bei der gebräuchlichen Labortechnik nicht.

* Links: Hautgewebekultur im Biolabor; rechts: Polymer-Gerüst für Hautzellen unter dem Mikroskop.

Ersatzteillager für Transplantationen

Menschliches Körpergewebe, das in Bioreaktoren herangezüchtet wird

aus Zellen der glatten Muskulatur:

- Speiseröhre
- weibliche Brust
- Blutgefäße

aus den Zellen des jeweiligen Gewebes aufgebaut:

- Leberlappen
- Bindegewebe
- Haut

für die Plastische Chirurgie:

- komplettes Ohr
- Knorpel
- Knochen
- Muskel (quergestreift)
- Hornhaut des Auges
- Schleimhaut

für die Herzchirurgie:

- Herzklappen

bei Leukämie und Knochenbrüchen:

- Knochenmark

für defekte Hüft- und Kniegelenke:

- Knorpel



US-Mediziner Vacanti: Spalierstangen für Körperzellen

Vacanti und Langer ersannen ein verblüffendes Verfahren zur Züchtung von 3-D-Zellkulturen: Sie entwickelten hauchfeine, luftige Gerüstkonstruktionen, bestehend aus langen Kettenmolekülen (Polymeren), an denen die Laborzellen wie Spalierobst emporwachsen. Am Ende füllen sie das Polymer-Gespinnst vollständig aus: Sie bilden einen kompakten Zellklumpen, dessen Form anhand der Gitterkonstruktion nach Belieben modelliert werden kann.

„Die Polymer-Gerüste führen die Zellen quasi am Gängelband“, erklärt die Langer-Mitarbeiterin Gordana Vunjak-Novakovic, „sie benehmen sich, als wären sie in der Embryonalentwicklung.“ Dort sind es Gen-Befehle, die dem Zellverband seine Form aufzwingen.

Zu Demonstrationszwecken schuf Vacanti unlängst ein kleines, doch formvollendetes Menschenohr, das er einer Nacktmaus unter die Rückenhaut näh-

te. Nach ein paar Wochen hatte sich die Mäusehaut der Knorpelform perfekt angeschmiegt: Das taube Ohrchen auf dem Rücken des Nagers wirkte wie angeboren.

Auch Nasen wollen Vacanti und seine Kollegen in Zukunft maßgerecht nachzüchten. Am Menschen haben sie ihre Knorpel-Kunst noch nicht erprobt. „Ich denke aber“, schätzt Vacanti, „wir stehen kurz vor klinischen Tests.“ Die allerdings werden Antworten auf eine Fülle offener Fragen geben müssen.

Einige der wichtigsten lauten: Wird das Immunsystem der Empfänger die Transplantate aus der Retorte tolerieren? Und werden die Zellverbände aus der Laborzucht den Zusammenhalt wahren – oder werden immer wieder einzelne Zellen abbröckeln und durch den Körper vagabundieren? Dann bestünde für den Patienten stark erhöhte Krebsgefahr.

Für das Gelingen hängt viel davon ab, ob das im Bioreaktor aufwendig hochgepöpelte Transplantat vom Organismus des Empfängers ausreichend ernährt werden kann. Über eigene Blutgefäße verfügt das Ersatzgewebe nicht; ein Adergeflecht, das Nährstoffe transportiert, sprießt erst allmählich aus dem benachbarten Körpergewebe ein. Wachstumshormone sollen nach Vorstellung der Forscher den Ausbau der Versorgungsleitungen beschleunigen.

Besonders schwierig dürfte die Gefäßentwicklung bei großen Transplantaten sein, etwa beim Ersatz für die weibliche Brust. Der US-Chemiker David Mooney, Professor an der Universität von Michigan, will deshalb das neue Brustgewebe nicht im Labor, sondern langsam im Körper der Patienten heranwachsen lassen.

Dazu hat er ein wabenförmiges Polymer-Gerüst entworfen, das den Frauen unter die Haut plaziert werden soll. In die Wabenkammern will Mooney nach und nach kleine Zellportionen injizieren – Eigenzellen der Patientin, die zuvor im Labor vermehrt wurden. In der Wabe treffen sie, so Mooneys Plan, auf poröse Kapseln, aus denen Wachstumshormone sickern; die Substanzen regen das Gewebewachstum wie die Entstehung neuer Blutgefäße an.

Doch die Mooney-Methode, vorerst nur ein Denkmodell, zeugt eher von den Schwierigkeiten, mit denen die Organzüchter noch zu kämpfen haben. Ihr Hauptproblem: Die Leber-, Muskel- oder Hautzellen in den Bioreaktoren entwickeln und verhalten sich in vieler Hinsicht anders als an ihrem natürlichen Platz im Organismus.

„Organzellen sind soziale Wesen“, erklärt der Regensburger Anatomie-Professor Will Minuth: Sie kommunizieren miteinander und sind, wenn sie ihre Fähigkeiten voll entfalten sollen, auf intak-

te „Nachbarschaftsbeziehungen“ (Minuth) angewiesen. Nur im Zusammenspiel mit ihresgleichen – und eingebettet ins Stoffwechsel-Labyrinth des Körpers – erfüllen sie ihre Funktionen als winzige Eiweißfabriken, die Proteine herstellen oder abbauen, entgiften oder in den Blutkreislauf schicken.

Werden sie isoliert, so verlieren sie laut Minuth „oft schon innerhalb weniger Stunden“ charakteristische Eigenschaften. Sie hören auf, bestimmte Enzyme zu produzieren; auch ihre Fähigkeit, sich mit ihren Geschwisterzellen fest zu verbinden, schwindet dahin – ein Verlust, der vor allem Folge einer falschen Ernährung der Zellkulturen ist.

In den letzten Jahren hat Minuth Zuchtbehälter entwickelt, die den Zellen ein möglichst natürliches Milieu bieten sollen: Ein verzweigtes Leitungssystem versorgt die Kulturen mit Nährstoffen, Hormonen und Enzymen, Minipumpen saugen giftige Abbauprodukte des Stoffwechsels ab. Manche Gewebeschichten werden, wie im Organismus, oben und unten von unterschiedlichen Nährstoffmischungen umspült.

Das Ergebnis der labortechnischen Aufrüstung: Die Zellen gedeihen besser und leben länger. Komplette Lebern oder Nieren sind dabei zwar noch nicht herangereift; doch mit der raffinierteren Technik lassen sich inzwischen Gewebeprobe herstellen, die für den therapeutischen Einsatz taugen.

Erfolgreich getestet wurden inzwischen Organzellen, die vor der Transplantation in Polymer-Kapseln eingeschlossen werden. Die Kapselwände

sind so konstruiert, daß von den Zellen gebildete Hormone, etwa Insulin-Moleküle, nach außen gelangen, Antikörper des Immunsystems jedoch nicht eindringen und das fremde Zellgewebe ruinieren können. Vorteil des abwehrsicheren Verfahrens: Auch Tierzellen können gefahrlos transplantiert werden.

Wissenschaftler an der Universität von Minnesota und der Techniker einer Biotech-Firma in Minneapolis entwickeln derzeit eine Leber, die nach dem Kapselprinzip arbeitet. Sie besteht aus 13 500 porösen Schläuchen, die mit Schweineleberzellen gefüllt sind; das gebündelte Schlauchsystem ist in einem Zylinder untergebracht und wird dort vom Blut des Patienten umspült – die Schweinezellen entfernen giftige Stoffwechselprodukte aus der Blutbahn.

Dauerhaft kann das Biofilter-System die Leber nicht ersetzen; es soll die Zeit überbrücken helfen, in der schwer Leberkranke auf ein Spenderorgan warten. Auf absehbare Zeit werden Lebertransplantate wohl noch von Verstorbenen kommen müssen.

Haut und Knorpel aus dem Bioreaktor dürften nach Schätzung der Experten schon in Kürze lieferbar sein. Die kalifornische Firma Advanced Tissue Sciences (ATS) hat sich bereits auf die industrielle Hautherstellung vorbereitet. Ihre Zuchtzellen stammen überwiegend aus den Vorhäuten amerikanischer Knaben, die als Neugeborene beschnitten wurden – ein äußerst ergiebiger Rohstoff: Aus den Zellen einer einzigen Vorhaut lassen sich 32 000 Quadratmeter Laborhaut züchten.

Auch Knorpelscheiben wollen die ATS-Werker demnächst in Serie produzieren. Sie sollen, vom Chirurgen passend zurechtgeschnitten, wie Puzzlesteine in löchrige Gelenkpolster eingesetzt werden und dort festwachsen. Das Verfahren gilt als besonders aussichtsreich, weil Knorpelgewebe mit nur wenigen Blutgefäßen auskommt und aus nur einem einzigen Zelltyp besteht.

Im Tierversuch hat sich die Knorpeltransplantation bereits bewährt. Veterinäre der Cornell University in Ithaka, US-Staat New York, pflanzten einem Dutzend lahmer Pferde Knorpelzellen in die Kniegelenke; in das Ersatzgewebe spritzten sie Wachstumshormone und ein Protein namens Fibrinogen, das die Zellen gleichsam zusammenleimt.

Nach sechs bis acht Monaten waren die Pferde wieder fit. Einige von ihnen kehrten, wie die Knorpel-Transplanteure stolz berichten, sogar wieder auf die Rennbahn zurück. □



Biotechniker Minuth
„Organzellen sind soziale Wesen“