

Tissue engineering

Organe aus dem Reagenzglas



Dialyse? Das sind doch Steinzeitmethoden!" Doktor McCoy schüttelt fassungslos den Kopf. Voller Mitleid mustert er die Patientin und reicht ihr ein paar Tabletten. „Nehmen Sie zwei hiervon“, sagt er. Einige Zeit später hört man die Frau, die gerade eben noch unter totalem Nierenversagen gelitten hatte, laut jubeln: „Eine Niere! Mir ist eine neue Niere gewachsen!“ Mit dieser kleinen Szene demonstriert „Pille“ McCoy, Schiffsarzt des Raumschiffs Enterprise, wie Ärzte der Zukunft Organversagen behandeln.

Heute ist dies nur eine amüsante Filmszene. Doch es gibt Menschen, die daran arbeiten, dass diese Fiktion bald Wirklichkeit wird: In Toronto wurde im Juni 1998 ein internationales Forschungsprojekt

gestartet, das die Transplantationsmedizin revolutionieren könnte. Die an diesem Projekt beteiligten Wissenschaftler möchten innerhalb von 10 Jahren im Labor ein transplantationsfähiges menschliches Herz herstellen. „Unsere Vision ist, dass wir irgendwann ein beschädigtes Herz genauso einfach herausholen und durch ein neues ersetzen können, wie man im Auto den Vergaser austauscht.“ So formuliert Professor Michael Sefton von der Universität Toronto das Ziel seiner Arbeitsgruppe.

Menschenohren auf Mäuserücken ▶

Schon seit etwa 50 Jahren werden menschliche Zellen im Reagenzglas gezüchtet. An diesen Zellkulturen werden Arzneimittelwirkungen getestet oder Zellfunktionen untersucht. Erst in den letzten Jahren hat sich daraus das Forschungsgebiet

des „tissue engineering“ entwickelt. Privatdozent Dr. Michael Sittinger, Leiter des Interdisziplinären Labors für Tissue engineering an der Charité, Berlin, erläutert diesen Begriff so: „Unser Ziel ist, aus patienteneigenen Zellen Gewebersatz zu schaffen und daraus

„Generell lassen sich alle Organe herstellen“

Transplantate herzustellen. Dabei ist unser Vorgehen zurzeit noch sehr technisch. Wir konstruieren Gewebe wie ein Ingenieur.

Deswegen nennen wir unsere Arbeit ‚tissue engineering‘.“ Ein Forscherteam aus Massachusetts machte vor fünf Jahren einen Aufsehen erregenden Schritt in diese Richtung. Der Arbeitsgruppe um Charles Vacanti war es gelungen, mithilfe einer Labormaus ein menschliches Ohr nachzubauen. Dazu formten sie aus einem abbaubaren Biokunststoff eine Ohrmuschel, beimpften dieses Objekt mit menschlichen Knorpelzellen und transplantierten es dann auf den Rücken einer Maus. Mithilfe dieses „Bioreaktors“ vermehrten sich die Knorpelzellen so lange, bis

▶ **Eine Maus, der ein menschliches Ohr aus dem Rücken wächst: Keine Fotomontage, sondern der Erfolg von Bioingenieuren.**

sich auf dem Mäuserücken ein mit Mäusehaut überwachsenes Ohr aus menschlichem Knorpel gebildet hatte. Im Prinzip könnte man dieses Verfahren auch bei einem Menschen durchführen, der wegen eines genetischen Defektes ohne Ohren geboren wurde oder durch einen Unfall entstellt ist. Leider hat die Methode aber noch einen Nachteil: Bisher konnte auf diese Weise immer nur harter, hyaliner Knorpel hergestellt werden. Für die Herstellung eines „vernünftigen“ Ohres, auf dem man z.B. auch schlafen kann, ohne dass es abbricht, bräuchte man aber elastischen Knorpel. Doch die Gewebeforscher sind optimistisch, dass auch dieses Problem in den nächsten Jahren gelöst wird. Und das ist erst der Anfang: Irgend-



▣ **Viele Menschen mit Organversagen warten vergeblich auf ein Spenderorgan. Mithilfe des „tissue engineering“ könnte das Problem gelöst werden. Forscher, die in diesem Fachgebiet arbeiten, möchten im Labor aus einzelnen menschlichen Zellen funktionstüchtige Gewebe und Organe züchten. Via medici beschreibt Ihnen, was mit „tissue engineering“ heute schon erreicht werden kann und was man für die Zukunft erwarten darf.**



◀ **Der erste Schritt bei der Herstellung von Geweben ist die Vermehrung der benötigten Zellen auf einem Trägermedium. Auf diesem Gewebeträger wächst ein kleines Stück Nierengewebe.**

▶ **In einem Perfusioncontainer wird das Nierenepithel wie unter realen Bedingungen von jeder Seite von einem anderen Medium umspült.**





Foto: dpa

wann sollen mithilfe des „tissue engineering“ auch andere Körperteile wie Nasen, Finger und sogar ganze Extremitäten fabriziert werden.

Zellen unter Stress ► „Generell lassen sich alle Organe herstellen“, sagt Dr. Sittinger. „Bei einer Leber ist es allerdings schwieriger als z.B. bei Haut, Knorpel oder Knochen.“ Denn Leberzellen vermehren sich zwar im Reagenzglas, verlieren aber oft schon nach Stunden ihre lebertypischen Fähigkeiten. „In der Vergangenheit spielte die Funktion keine Rolle“, erinnert sich Professor Will Minuth, Leiter des Instituts für Anatomie und Zellbiologie der Universität Regensburg. „Hauptziel war, möglichst viele Zellen für die Laborarbeit zu ernten. So kann man 100-g-weise Leberzellen kultivieren. Sie erbringen aber keine wesentlichen Synthese- und Entgiftungsleistungen, weil sie sich dedifferenzieren.“

Die Ursachen dieses Phänomens sind noch weitgehend unerforscht. Ein bekannter Grund ist der so genannte Mitosestress. Die Gewebe werden häufig in serumhaltigen Medien kultiviert, weil diese gute Voraussetzungen für Proliferation und Zellteilung bieten. Deswegen wachsen die Zellen unter Laborbedingungen sehr schnell. Wenn sich die Zellen häufig teilen, wird die Interphase – die Ruhephase des Proliferationszyklus – immer kürzer. Dies wirkt sich negativ auf die Differenzierung der Zelle aus, weil sich während dieser Zeit die typischen Eigenschaften der Zelle ausbilden.

Liegt das Geheimnis in der Matrix?

► Professor Will Minuth ist davon überzeugt, dass sich deswegen in der Verfahrensweise noch einiges ändern muss: „Bisher wurden Kulturmedien entwickelt, in denen sich die Zellen möglichst schnell vermehren. Beim „tissue engineering“ soll dagegen die Interphase über lange Zeit aufrechterhalten werden. Die dafür erforderlichen

Kulturmedien müssen erst noch entwickelt werden.“ Ein Problem ist, dass man sich lange Zeit auf das Dogma der Molekularbiologen

verlassen hat, dass Wachstumsfaktoren die Proliferation von Zellen bestimmen und sonst nichts. In den letzten Jahren hat man jedoch herausgefunden, dass auch die Konzentration von Elektrolyten wie Natrium oder Kalium in der Nährlösung und die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix eine wichtige Rolle spielen. In einigen wissenschaftlichen Arbeiten wurde nachgewiesen, dass kleinste Veränderungen der Elektrolytumgebung unerwartet starke Differenzierungsvorgänge bewirken.

Zellwachstum im Container ► Um weiteren unbekanntem Faktoren auf die Spur zu kommen, die auf die Organentstehung Einfluss nehmen, versucht man, den Zellen im Labor möglichst körperähnliche Bedingungen zu bieten. So hat es sich bewährt, den Zellen eine dreidimensionale Struktur vorzugeben, die sie besiedeln können. Diese wird aus abbaubaren Biopolymeren wie Polyglykolid geformt, eine

Substanz, die auch für resorbierbares Nahtmaterial verwendet wird.

Außerdem ist es wichtig, dass die Zellen optimal auf ihrer Unterlage verankert sind, damit sie sich differenzieren können. Neben Biopolymeren kommen dafür Vliese oder schwammartige Matrizes zum Einsatz. Diese Unterlagen werden auf spezielle Gewebeträger aufgebracht, die man dann in so genannte Perfusionscontainer einsetzen kann. In diesen Behältnissen werden die Gewebekulturen permanent von frischen Nährlösungen durchströmt. Der Clou dabei ist, dass in solchen Perfusionscontainern Epithelgewebe wie unter natürlichen Bedingungen auf jeder Seite von einem anderen Medium umspült werden kann.

Erste therapeutische Erfolge ► Bei der Transplantation von Zellen, die nicht im Verband wachsen, sind die Bioingenieure bereits über die Versuchephase hinaus. Suspensionen aus Haut- oder Knorpelzellen werden bei Menschen schon heute routinemäßig eingesetzt. Vor etwa zehn Jahren hat man damit begonnen, Verbrennungsoffer mit Hautersatz aus kultivierten menschlichen Zellen zu behandeln. An der Universitätsklinik Freiburg hat man gute Erfahrungen bei der Behandlung chronischer Hautdefekte wie diabetischer Ulzera gemacht. Seit gut vier Jahren werden auch autologe Knorpelzellen ins Kniegelenk transplantiert.

Dafür werden den Patienten zunächst gesunde Zellen entnommen. Für ein Hauttransplantat kann man ein Stück Leistenhaut verwenden. Knorpelzellen werden bei einer Arthroskopie gewonnen. Im Labor wird das Zellmaterial dann zwei bis drei Wochen lang vermehrt

Tipps für künftige Gewebeingenieure

! Doktorarbeit:

Wer später als „Gewebeingenieur“ arbeiten möchte, sollte seine Doktorarbeit aus den Bereichen Physiologie, Biochemie, Anatomie oder Embryologie wählen. Dabei muss eine gute Ausbildung in vielen Labortechniken erfolgen. Wichtig ist außerdem, dass man Erfahrung mit Zellkulturen sammelt.

! Internet:

Wer sich im Internet über „tissue engineering“ informieren möchte, findet unter <http://www.tissue-engineering.de> aktuelle Infos.

! Kongress:

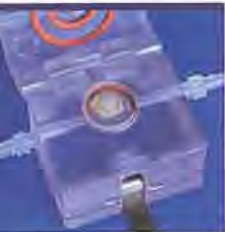
Vom 18.–20. Mai 2000 findet in Innsbruck das „Int. Tissue Engineering Meeting“ ITEM statt. Teilnahmegebühr für Studenten: 1.000,- öS bzw. 142,- DM. Weitere Infos und Anmeldung unter Tel.: 0043/512/504-4372 oder im Internet: <http://homepage.uibk.ac.at/homepage/c534/c53417>

Hauptproblem: die Dedifferenzierung



Via medici spezial

Kongress
Möchten Sie vom 18.–20. Mai 2000 dabei sein, wenn sich „tissue engineering“-Spezialisten aus aller Welt in Innsbruck zum ITEM (International Tissue Engineering Meeting) treffen? Via medici verlost 5 Freikarten! Wenn Sie gewinnen möchten, schreiben Sie uns einfach eine Karte mit dem Stichwort „Tissue“. Einsendeschluss ist der 25. April 2000.



▶▶▶ und anschließend an die gewünschte Stelle transplantiert. Das Problem der Dedifferenzierung spielt bei diesen Suspensionen aus Einzelzellen keine große Rolle.

Für längerfristigen Erfolg müssen allerdings einige Voraussetzungen erfüllt sein; Hautdefekte sollten ausreichend durchblutet sein und vor der Transplantation durch herkömmliche Behandlungsmethoden infekt- und nekrosefrei gemacht werden. Für Gelenke gelten entzündliche oder degenerative Grunderkrankungen bisher noch als Ausschlusskriterien. Abgesehen davon behalten sich auch die Krankenkassen vor, im Einzelfall zu entscheiden, ob sie die Kosten einer solchen Behandlung übernehmen.

Sind Schweinelebern eine Alternative? ▶ Der Versuch mit dem Menschenohr auf dem Mäuse Rücken hat bewiesen, dass sich mithilfe von resorbierbaren Biopolymeren prinzipiell auch komplexes Knorpel- und Knochengewebe herstellen lässt. Ende letzten Jahres wurde auch eine Kornea des Auges mit funktionierender Basalmembran gezüchtet. Bisher ist geplant, mit dieser Augenhornhaut nur toxikologische Experimente durchzuführen, da sie noch keine transplan-

tationsfähige Qualität hat. Doch die Erwartungen sind hoch: In naher Zukunft sollen im Labor vollständige, funktionierende Organe wachsen, die später Patienten eingesetzt werden können. Auf ein Korneatransplantat warten allein in Deutschland ca. 10.000 Personen. Ebenso lang ist die Warteliste für eine neue Niere, obwohl jährlich etwa 2.000 Transplantationen durchgeführt werden. Auch für Leber oder Herz gibt es in Deutschland nur ungefähr halb so viele Spenderorgane, wie erforderlich wären, da bisher fast ausschließlich Organe von Hirntoten verwendet werden. Das Vorgehen ist im Transplantationsgesetz geregelt. Trotzdem bleiben ethische Bedenken, da die

Mediziner die Organe Patienten entnehmen müssen, die zwar hirntot sind, deren Organismus aber immer noch lebt. Hinzu kommt,

dass Patienten, denen ein Organ transplantiert wurde, oft lebenslang mit Immunsuppressiva behandelt werden müssen.

Um den Menschen, die auf ein Organ warten, eine Alternative zu bieten, wird zurzeit auch an der Züchtung von transgenen Tieren geforscht. So möchte man Schweine heranziehen, die den Menschen

ähnliche immunologische Merkmale haben. Eine aus einem solchen Tier entnommene Leber könnte dann relativ unkompliziert

transplantiert werden. Bis zur routinemäßigen Anwendung dieser so genannten Xenotransplantation ist es jedoch noch ein sehr weiter Weg, und es gibt zahlreiche Bedenken bei Tierschützern und Kritikern der Gentechnik.

Der Klappenersatz, der mitwächst

▶ Könnte man eines Tages tatsächlich Organe durch „tissue engineering“ herstellen, blieben den Patienten nicht nur die belastenden – oft tödlichen – Wartezeiten erspart. Da die Organe aus körpereigenen Zellen wachsen sollen, wäre keine immunsuppressive Therapie mehr erforderlich, die durch Allgemeininfektionen oder Tumorinduktion Lebensqualität und Lebenserwartung reduziert.

Auf ihrem Weg zu einem transplationsfähigen Herzen haben sich Arbeitsgruppen in Toronto und Hannover als Etappenziel zunächst einmal die Herstellung einer funktionstüchtigen Herzklappe gesetzt. Im Tiermodell werden bereits verschiedene Gewebeträger erprobt. Die Medizinische Hochschule Hannover verwendet ein teilweise xenogenes Transplantat: Die Herzklappe eines Schweins wird auf das Matrixgerüst aus Kollagenen, Elastin und Proteoglykanen reduziert. Dieses Proteinskelett wird dann mit autologen Zellen neu besiedelt. Dabei hofft man, dass das Gerüst aus Schweinegewebe so schnell resorbiert wird, dass die Klappe später mitwachsen kann. Gerade bei Kindern wäre dies eine elegante Lösung, da für sie bisher noch kein idealer Klappenersatz gefunden wurde.

Dialyse mit echtem Nierengewebe

▶ Ein anderer Ansatz des „tissue engineering“ versucht, menschliche Zellen mit künstlichen Ersatzteilen zu kombinieren. Am Zentrum für Biomaterialien und Organersatz Stuttgart–Tübingen wird, ebenso wie in Hamburg und Berlin, an einem temporären Leberersatz aus Hepatozyten gearbeitet. Wenn eine solche Konstruktion wenigstens vorübergehend Leberfunktionen wie die Entgiftungsleistung übernehmen würde, könnte man einen Patienten mit akutem Leberversagen entlasten und seiner Leber die Gelegenheit geben, sich teilweise zu regenerieren.

In Dialysesystemen könnte auf ähnliche Weise echtes Nierengewebe eingesetzt werden, bis eines Tages eine komplette Niere hergestellt werden kann. „Man könnte bei der Dialyse ein Modul zuschalten, das mit kultivierten



Foto: D. Schmid

Via medici spezial



Schöne neue Welt
Als Aldous Huxley vor 70 Jahren seine „Schöne neue Welt“ schrieb, hätte er sich nicht träumen lassen, wie schnell die Wissenschaft viele seiner Utopien in Realität verwandeln würde. Das Buch schärft den Blick dafür, wie weit Fortschritt gehen sollte. Schreiben Sie uns eine Karte mit dem Stichwort „Utopie“ und gewinnen Sie eines von 10 Exemplaren der „Schönen neuen Welt“ aus dem Fischer-Verlag. Einsendeschluss ist der 22. Mai 2000.



Nierenzellen die harnpflichtigen Substanzen aktiv eliminiert“, erklärt Professor Minuth. „Bei der bisher verwendeten Dialysetechnik gelangen Moleküle wie Harnstoff durch Rückdiffusion zu einem nicht geringen Teil wieder ins Blut.“ Eine Barriere aus echtem Nierenepithel könnte dies verhindern.

Organe aus Embryonen? ▶

Ein weiterer Forschungszweig des „tissue engineering“ beschäftigt sich mit Stammzellen, aus denen rein theoretisch jedes Gewebe generiert werden kann – vorausgesetzt man kennt die dafür notwendigen Faktoren. Die Schwierigkeit liegt darin, an diese so genannten totipotenten Zellen heranzukommen. Spezifische Stammzellen wie Periostzellen können zwar problemlos von Patienten gewonnen werden, daraus lassen sich aber nur Gewebe der entsprechenden Zellreihe, in diesem Fall also Binde- und Stützgewebe, kultivieren. Für andere Organe braucht man embryonale Stammzellen, die zurzeit aus abgetriebenen Embryonen gewonnen werden. Wenn man tatsächlich eines Tages auf diese Weise Organe gewinnen könnte, müsste man also zunächst einen genetisch mit dem Patienten identischen Embryo herstellen, der dann die Stammzellen liefert:

◀ Extremitäten aus dem Blumentopf: eine Horrorvision. Doch das Ziel der Pioniere des „tissue engineering“ ist tatsächlich, dass irgendwann verlorene Körperteile nachgezüchtet werden können.

Der eigene Klon würde damit zum Ersatzteillager.

Forschung an totipotenten Zellen, aus denen sich ein ganzes Lebewesen entwickeln kann, ist ethisch bedenklich und in Deutschland verboten. Befürworter der Methode hoffen jedoch auf eine Lockerung des Embryonenschutzgesetzes. Sie berufen sich darauf, dass in einigen europäischen Ländern und den USA solche Beschränkungen nicht gelten. Zurzeit ist ein neues Reproduktionsmedizin-Gesetz in Arbeit.

Tatsache ist jedoch, dass man sich in nächster Zeit von dieser Richtung des „tissue engineering“ keinen therapeutischen Nutzen erwarten darf. „Diese Technik bietet riesige Chancen für die Zukunft“, räumt Professor Minuth ein. „Das Gefahrenpotenzial ist jedoch enorm: Die Stammzellen können nicht nur gesundes Gewebe bilden, sondern auch Tumoren. Dieses Risiko hat man noch nicht unter Kontrolle und sollte es daher auch nicht eingehen.“

Der eigene Körper als Bioreaktor ▶

Dr. Michael Sittinger ist sich sicher, dass man in Zukunft vor allem die körpereigenen Regenerationspotenziale nutzen wird: „Man wird Regenerationsmechanismen anstoßen mithilfe von Wachstumsfaktoren, über die man heute nur sehr wenig weiß, sofern man sie überhaupt kennt.“ Dann wäre es beispielsweise möglich, irgendwo im Körper gezielt Ersatzorgane wachsen zu lassen, denen man

mithilfe von implantierten dreidimensionalen Polymeren die Struktur vorgibt.

Zurzeit forscht man daran, ob Herzmuskelzellen, die in den Bereich einer Infarktnarbe implantiert werden, Reparaturprozesse auslösen können. Probleme bereitet den Forschern hierbei, dass sie noch nicht genau wissen, wie man die Entwicklung von Blutgefäßen und Reizleitungsstrukturen beeinflussen kann.

Dies ist jedoch nur ein weiteres Problem von vielen, die noch aus dem Weg geräumt werden müssen, bevor menschliche Ersatzteile

„in Serie“ gehen können: „Es gibt zurzeit noch keine Standards für die Gewebequalität und keine Marker für den Differenzierungsgrad der Zellen“, bedauert Professor Minuth. „Außerdem ist die Qualität der kultivierten Zellen oft noch zu schlecht für einen Therapieerfolg“. Auch Dr. Michael Sittinger ist nur vorsichtig optimistisch: „Es wird in jedem Fall noch einige Zeit dauern, bis man ganze Organe herstellen kann. Die Entwicklung geht nur schrittweise voran. Trotzdem halte ich es für nicht ausgeschlossen, dass man irgendwann ein transplantationsfähiges Herz herstellen kann.“ Wenn man bei Patienten mit Nierenversagen durch zwei kleine Tabletten das Wachstum einer neuen Niere anregen möchte, wird man dies für die nächsten Jahrzehnte aber wohl noch dem Schiffsarzt vom Raumschiff Enterprise überlassen müssen.



Elisabeth Bonn

Elisabeth Bonn ist Assistenzärztin im Marienhospital in Darmstadt und freie Mitarbeiterin der Redaktion Via medici.