

Abb. Keramisches Biomaterial für die Züchtung von Knochengewebe. Das makroporöse Material besteht aus einer Basis von Calciumphosphat und ist hier in einer Zellkulturschale mit Medium gezeigt.

Tissue Engineering

Ersatzteillager Mensch?

CORNELIA KASPER

Erste Versuche, künstliche Gewebe und Organe zu züchten und zu verpflanzen, um geschädigte Strukturen zu ersetzen, wurden bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts beschrieben. Doch erst 1975 gelang es Forschern, Hautzellen im Labor künstlich zu generieren. Seither wird versucht, zahlreiche Gewebetypen im Labor herzustellen.

Vor allem bei der Züchtung von Knorpel- und Knochengewebe gab es in den letzten Jahren rasche Fortschritte. Aber auch weit komplexere Organe sind Gegenstand aktueller Forschung.

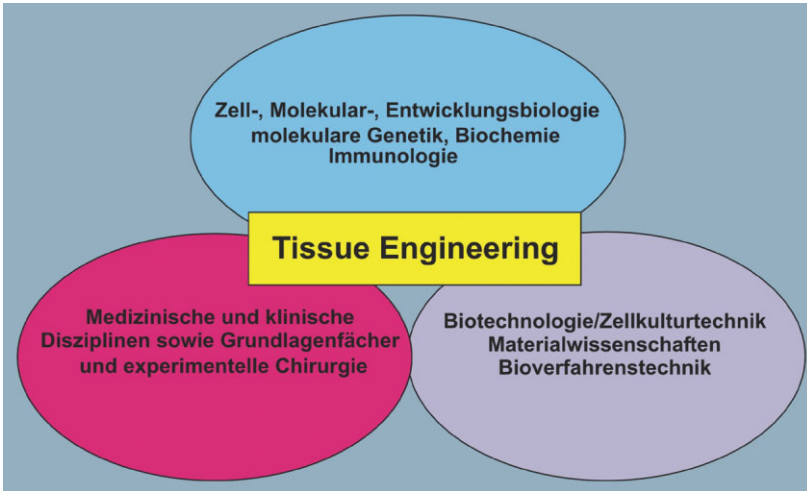
Sehr viele Menschen sterben aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von Spenderorganen, und so wird zum Beispiel versucht, eine „künstliche Leber“ zu züchten. Hierbei handelt es sich um ein System, in welchem Leberzellen außerhalb des Körpers (extracorporal) die wichtigsten Stoffwechselfunktionen wahrnehmen sollen. Intensiv geforscht wird auch an der Entwicklung von Ersatzsystemen für zerstörte oder funktionsuntüchtige Zellen der Bauchspeicheldrüse. So sollen in Zukunft Diabetespatienten von ihrer Krankheit geheilt werden, indem Insulin-produzierende Zellen als eine Art Bioreaktor dem Patienten eingepflanzt werden. Eine weitere Möglichkeit des Organersatzes, an der intensiv geforscht wird, ist die Übertragung tierischer Organe auf den Menschen (die Xenotransplantation) [1].

Aber auch die Züchtung verschiedener Zellen des Nervensystems ist in den Blickpunkt des Interesses gerückt, denn es werden Hoffnungen darauf gesetzt, Krankheiten wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson durch die Techniken der künstlichen Gewebezüchtung zu lindern oder gar zu heilen.

Tissue Engineering – ein interdisziplinäres Forschungsgebiet

Die künstliche (in-vitro)-Herstellung von Geweben wird als Tissue Engineering [2–6] bezeichnet. Bei diesem vergleichsweise jungen, stark inter- und transdisziplinären Wissenschaftsgebiet wurden innerhalb der letzten 15 bis 20 Jahre große Entwicklungsschritte erzielt. Zur Rekonstruktion von Ersatzgeweben und -organen mit den Methoden des Tissue Engineerings ist ein Zusammenwirken verschiedener Disziplinen aus Ingenieur-, Material- und Lebenswissenschaften (Biologie, Chemie, Medizin) erforderlich (Abbildung 1).

Das Prinzip des Tissue Engineering beruht darauf, dem Patienten Körperzellen zu entnehmen, diese extracorporal zu züchten und nach erfolgter Vermehrung diese dem Patienten zu reimplantieren. Für die erfolgreiche Vermehrung der meisten Gewebezellen ist der Einsatz einer Matrix nötig. Im Idealfall sollten die Zellen vom Patienten selbst stammen (autologe Zellen), denn so wird eine Abstoßungsreaktion des Körpers nach Reimplantation vermieden. Gewe-



WAS IST TISSUE ENGINEERING?

Tissue Engineering wurde auf einer Konferenz der National Science Foundation 1988 wie folgt definiert: „...the application of principles and methods of engineering and life sciences toward fundamental understanding of structure-function relationship in normal and pathological mammalian tissues and the development of biological substitutes to restore, remain or improve tissue function“. („...die Anwendung der Prinzipien und Methoden der Ingenieur- und Lebenswissenschaften mit dem Ziel des grundlegenden Verständnisses der Beziehung zwischen Struktur und Funktion in normalen und erkrankten Säugergeweben und die Entwicklung von biologischen Ersatz zur Wiederherstellung, Erhaltung oder Verbesserung der Gewebefunktion“.)

Abb. 1 Das Tissue Engineering ist ein interdisziplinäres Forschungsgebiet.

bedefekte können so mit gezüchteten körpereigenen Zellen repariert oder gefüllt werden, ohne langfristig auf künstliche Materialien oder Transplantate vom Menschen (allogen) oder Tier (xenogen) angewiesen zu sein. Weitere Vorteile sind ein Organersatz zu jedem Zeitpunkt und dadurch planbare Operationen sowie die Transplantation von nicht abstoßungsgefährdetem körpereigenen Gewebe (Abbildung 2).

Methoden und Strategien

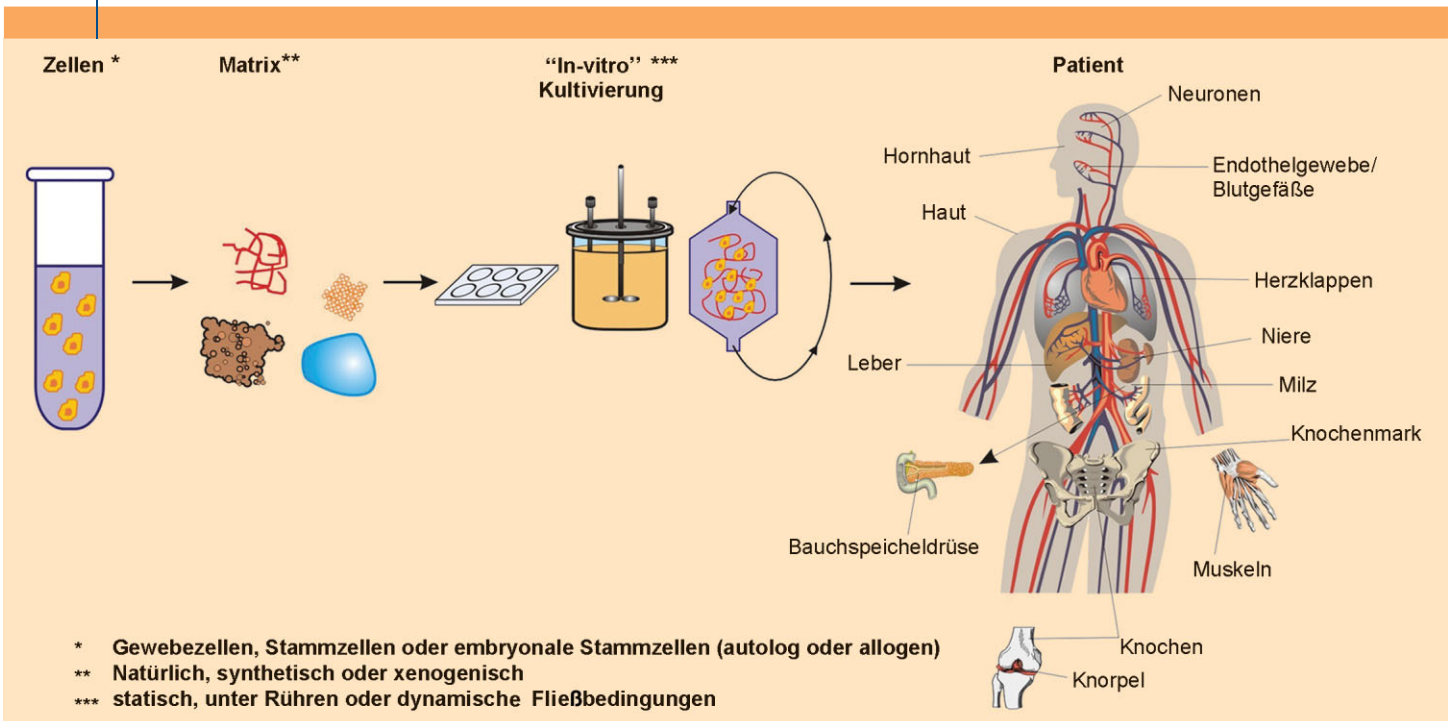
Die Methodik, die beim Tissue Engineering verfolgt wird, kann in drei Ansätze untergliedert werden: 1. in-vitro-Kul-

tivierung autologer/allogener Zellen auf organischen, synthetischen oder natürlichen Matrices, 2. in-vitro-Kultivierung autologer/allogener Zellen auf xenogenen Matrices und 3. in-vitro-Kultivierung von embryonalen Stammzellen

Bei allen drei Ansätzen werden die Zellen auf verschiedenen Trägermaterialien gezüchtet. Dies ist notwendig, da Gewebezellen eine Matrixstruktur zum Wachsen benötigen. Im Organismus übernimmt die Rolle dieser natürlichen Trägerstruktur die extrazelluläre Matrix (extracellular matrix, ECM), ein von den Zellen selbst produziertes komplexes Netzwerk verschiedener Biomoleküle (Oligo-/Polysaccharide, Proteine u.a.). Die ECM sorgt dafür, dass die Zel-

Zellen werden unter Zuhilfenahme von Matrixstrukturen im Labor unter geeigneten Bedingungen künstlich gezüchtet.

ABB. 2 PRINZIP DES TISSUE ENGINEERING





**Abb. 3 Polymer-
vlies für die
Gelenkknorpel-
regeneration.**
[Bioseed C®, Bio-
Tissues Technolo-
gies AG, Freiburg]

len sich korrekt entwickeln. Bei der künstlichen Erzeugung von Geweben werden biokompatible Materialien eingesetzt, die natürlichen (auch tierischen) Ursprungs oder synthetisch erzeugt sein können. Zu der ersten Gruppe zählen vor allem Chitosane, Hydrogele (z. B. Alginate) und andere Polysaccharide, Polymilchzucker (Polylactide) und mineralische Träger wie Calciumphosphate. Bei der zweiten Gruppe der xenogenen Trägerstrukturen findet vor allem „Material“ aus dem Schwein und Rind Anwendung. Hierzu werden die Zellen des Spendergewebes entfernt, so dass nur noch das Matrixgerüst zurückbleibt. Dieses wird dann mit Zellen besiedelt. Wie bei der Xenotransplantation ist aufgrund der potenziellen Gefahr der Übertragung von Infektionserregern (vor allem von endogenen Viren, d.h. Viren, deren Erbgut Bestandteil des Wirtgenoms ist) dieser Ansatz jedoch immer wieder in der Diskussion.

Als „Zellquellen“ können gewebespezifische Zellen (primäre Zellen) oder auch Stammzellen eingesetzt werden. Bei den gewebespezifischen Zellen sind diese idealerweise autologe (adulte) Zellen. Hierdurch können Komplikationen durch Abstoßungsreaktionen umgangen werden. Bei Anwendung von Spenderzellen (allogenen Zellen) muss nach erfolgter Transplantation des künstlich generierten Gewebes die Abstoßungsgefahr durch medikamentöse Behandlung unterdrückt werden (Immunsuppression).

Abhängig vom benötigten Zielgewebe werden heute zwei Strategien des Tissue Engineering verfolgt, offene und abgeschlossene Systeme. Die folgenden Beispielen beziehen sich nur auf Anwendungen, bei denen autologe Zellen verwendet werden. Unter einem offenen System versteht man die Züchtung von Zellen auf einer Matrix oder einem bioabbaubaren Gerüst (natürlich oder synthetisch). Die meisten Entwicklungen beruhen auf diesem Ansatz.

HAUT AUS DER TUBE

Neben zahlreichen anderen Begriffen zur Beschreibung der Entwicklungen im Bereich des Tissue Engineering wurde vor allem in der Presse auch ein aus der Werbung stammender Ausspruch geprägt: „Haut aus der Tube“. Gemeint ist hiermit eine Art Zwei-Komponenten-Kleber – eine Zellsuspension wird mit einer Art Gewebekleber (Proteine des Gerinnungssystems) zusammen aus einer Applikationsspritze (die Tube) in eine Wunde gegeben. Hierdurch konnten bereits schwer heilende Wunden durch nachwachsende Zellen und Gewebe therapiert werden.

Die zweite Haut

Eine Anwendung hierfür ist der Hautersatz zum Beispiel für schwerstverbrannte Opfer. Haut als Gewebe ist vergleichsweise einfach zu züchten und gehörte somit zu den ersten Gewebetypen, die künstlich hergestellt und klinisch eingesetzt wurden. Allerdings besteht bis heute das Problem, dass bei der durch Tissue Engineering gewonnenen Haut die ursprünglichen Funktionen wie Schweißabsonderung oder auch natürlicher Haarwuchs noch nicht erreicht werden können.

Der Einsatz künstlicher Haut ist heutzutage bereits etabliert. Künstliche Haut wird vor allem für Patienten, deren Gesicht durch Unfall entstellt ist, zur Behandlung chronischer Wunden oder bei schwerstbrandverletzten (Verbrennungen 3. Grades), aber auch für die schwer heilenden Wunden von Diabetikern benutzt. Eines der ersten Produkte war Apligraf® (Organogenesis Inc./Novartis). Diese Hautkonstrukte werden aus Fremdzellen hergestellt und zunächst aus nur einem Zelltyp – dem der obersten Hautschicht (Keratinocyten) – aufgebaut. Forscher arbeiten heute an der Entwicklung immer neuer Produkte, um die Verträglichkeit, das heißt die Vermeidung/Verringerung von Abstoßungsreaktionen, oder das kosmetische Ergebnis möglichst optimal zu gestalten. Hierzu werden neben Hautzellen auch vermehrt Stützmaterialien eingesetzt. Bei diesen Matrices handelt es sich vorrangig um Strukturen aus Collagen – ein biologisches Material, was auch im Körper Stützfunktionen wahrnimmt. Darüber hinaus werden nicht mehr nur Zellen der obersten Hautschicht benutzt, sondern es werden zwei Schichten bestehend aus Fibroblasten und Keratinocyten – wie bei natürlicher Haut – gebildet.

Zur Züchtung dieser Hautkonstrukte ist es notwendig, spezielle Nährmedien für die optimale Versorgung der Zellen zu benutzen. In der Vergangenheit war für ein optimales Wachstum von Zellen im Labor der Zusatz von Serum zum Nährmedium unerlässlich. Dieses Serum ist häufig tierischen Ursprungs und der Einsatz birgt somit ein potenzielles Infektionsrisiko, beispielsweise mit Viren. Dies war der Auslöser intensiver Forschungsarbeiten, die sich mit dem Ersatz des Serums durch alternative Stoffe beschäftigten. Spätestens seit der BSE-Krise sind Forscher bemüht, tie-

rische Produkte bei der Herstellung von künstlichen Geweben für den Einsatz beim Menschen komplett zu ersetzen. Es werden immer neue synthetische, chemisch definierte Substanzen entwickelt, aber auch Serumersatzstoffe pflanzlicher Herkunft haben das Interesse von Forschern geweckt. Allerdings wird auch intensiv über die Verwendung von Stützmaterialien tierischen Ursprungs diskutiert. Bisher stammen die eingesetzten Collagenmembranen aus tierischen Rohmaterialien. So wird auch hier an der Entwicklung geeigneter synthetischer oder Gewinnung anderer natürlicher Matrices geforscht.

Die Zahl der Diabetiker in Deutschland beträgt ungefähr 5 Millionen. Fast die Hälfte dieser Patienten entwickelt im Verlauf der Krankheit schwer heilende Wunden und Geschwüre besonders an den Beinen („offene Beine“). Diese offenen Wunden infizieren sich immer wieder, häufig führt dies zum Verlust des betroffenen Beines. Durch Einsatz künstlicher Hautkonstrukte können vielfach die Wunden geheilt werden. Durch intensive Forschung gelang es auch, Haut aus patienteneigenen (autologen) Zellen zu züchten. Hierbei werden dem Patienten Haare ausgezupft und die an den Haarwurzeln haftenden Zellen in Kultur gebracht. Hieraus entsteht dann die neue Haut (EpiDex™ Modex therapeutiques). Nach etwa 30 Tagen kann die Wunde dann mit dem neuen Hautgewebe geschlossen werden.

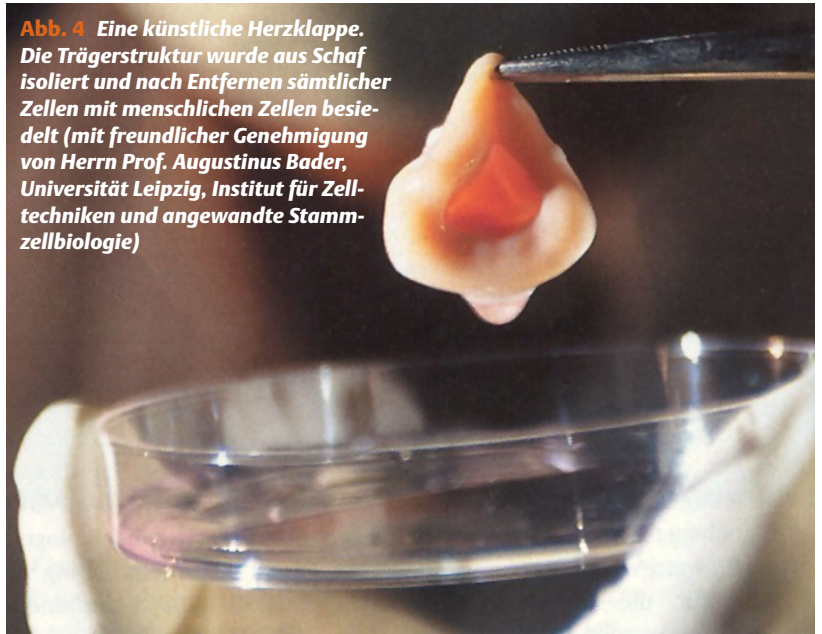
Bei schwerstbrandverletzten Patienten ist dieser Weg allerdings nicht möglich. Die Patienten benötigen akute Versorgung oder das Abdecken der Wunden vor allem zum Schutz gegen Infektionen. Hier muss weiterhin zur Erstversorgung auf nicht vom Patienten stammende, allogene Haut zurückgegriffen werden.

Knorpel, Herzklappen, ...

Ein weiteres Beispiel ist die autologe Knorpelzelltransplantation (autologe Chondrocytentransplantation, ACT). Diese Form der Therapie kommt vor allem bei Knorpelschäden im Kniegelenk und an den Bandscheiben zum Einsatz. Streng genommen gehört diese Anwendung eher zu den Zelltherapien, denn die Zellen werden bisher ohne Stützgerüst gezüchtet und nach Vermehrung dem Patienten implantiert. Allerdings wird derzeit auch daran gearbeitet, diese Knorpelzellen zunächst auf einem geeigneten Material (Polymervlies) zu vermehren. Das erhaltene Konstrukt besitzt eine größere mechanische Stabilität und wird für den Einsatz bei Gelenkknorpelschäden untersucht (Abbildung 3).

Ein weiteres Arbeitsfeld ist die Züchtung von Herzklappenzellen auf einer (xenogenen) Klappenmatrix aus Rind oder Schaf (Abbildung 4). Künstliche Herzklappen werden vielfach bei Kindern mit angeborenen Herzklappenfehlern benötigt. Bisher eingesetzte künstliche Klappen aus Metall oder anderen starren Materialien haben zwar die nötige Stabilität, wachsen aber nicht mit dem Patienten mit, was gerade bei Kindern eine wesentliche Anforderung ist. Durch den Einsatz von mitwachsenden Klappen könnten Kindern schwierige und risikoreiche (und auch kostenintensive) Operationen erspart werden.

Abb. 4 Eine künstliche Herzklappe. Die Trägerstruktur wurde aus Schaf isoliert und nach Entfernen sämtlicher Zellen mit menschlichen Zellen besiedelt (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Augustinus Bader, Universität Leipzig, Institut für Zelltechniken und angewandte Stammzellbiologie)



Ein Beispiel für ein abgeschlossenes System ist der Einsatz der „künstlichen Leber“. Hierbei werden Leberzellen (z.B. aus einer Schweineleber oder auch humane Leberzellen) in einem Kultursystem extracorporal gezüchtet. Das Patientenblut wird dann ähnlich wie bei der Dialyse (die „künstliche Niere“, bei der Dialyse werden allerdings keine Zellen eingesetzt) durch dieses System geleitet, bevor es zurück in den Patienten verbracht wird. So kann das Blut beim Durchfließen des Systems von Schadstoffen befreit werden. Heute wird diese Art Lebersystem schon klinisch eingesetzt, um zum Beispiel Patienten am Leben zu erhalten, bis eine Spenderleber vorhanden ist oder so lange, bis eine geschädigte oder verletzte Leber sich regeneriert hat. Dies ist nur möglich, da die Leber ein großes Potenzial zur Selbstregeneration hat. Die Leberzellen haben allerdings innerhalb dieses Systems nur eine sehr begrenzte Leistungsfähigkeit. Vermutlich verlieren die Zellen unter diesen Bedingungen ihre spezielle Differenzierung als Leberzelle mit ihren Funktionalitäten (s.u.). Darüber hinaus wird auch bereits ein System als Leberersatz beschrieben, welches zellfrei und nur unter Einsatz spezieller Membranen arbeitet [9].

Eine dritte Strategie wird z.B. beim Ersatz von Blutstammzellen eingesetzt. Hierbei handelt es sich um die direkte Injektion von Zellen in den Patienten nach erfolgter Vermehrung der Zielzellen. Als ein Einsatzgebiet ist die Therapie bei Leukämiepatienten zu nennen. Aus dem Knochenmark werden vor der Chemotherapie und/oder Bestrahlung Vorläuferzellen aus dem Bindegewebe gewonnen und vermehrt, die noch Entwicklungspotential zu verschiedenen Geweben besitzen (mesenchymale Stammzellen); nach Abschluss der Therapie können diese Stammzellen dem Patienten verabreicht werden. Diese Form der

EMBRYONALEN UND ADULTE STAMMZELLEN

Unter dem Begriff Stammzellen [7,8] werden heute vielfach irrtümlich ausschließlich embryonale Stammzellen (ES-Zellen) verstanden. Neben diesen gibt es aber auch die adulten Stammzellen (vom Erwachsenen). Embryonale Stammzellen besitzen die Eigenschaft, sich in nahezu jeden Zelltyp entwickeln zu können. Adulte Stammzellen hingegen haben dieses Entwicklungspotenzial nicht mehr in dem Umfang, können darüber hinaus auch nicht unbegrenzt in Kultur gehalten werden, wie dies bei embryonalen Stammzellen der Fall ist (Abbildung 6).

Das Schaubild unten zeigt die heute bekannten Möglichkeiten der Gewinnung von embryonalen Stammzellen. Ihre Gewinnung und der Einsatz in der Forschung sowie zur Therapie sind heftig diskutiert und zum Teil sehr umstritten. Die Darstellung und Diskussion der einzelnen wissenschaftlichen und ethisch-moralischen Positionen sowie der rechtlichen Lage (allein für Deutschland) würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Somit werden hier lediglich die technischen Möglichkeiten beschrieben.

Embryonale Stammzellen

ES-Zellen können aus Föten nach Fehlgeburt (Abort) oder aus überzähligen befruchteten Eizellen, die bei künstlicher Befruchtung anfallen, isoliert werden. Die hierbei gewonnenen Zellen können in Kultur in verschiedene Zelltypen differenziert werden. Eine Alternative zu ES-Zellen können „geklonte“ Zellen darstellen. Hierzu wird der Zellkern von Gewebezellen des Patienten in zuvor entkernte Spender-Eizellen eingebracht. In diesem Fall entstehen genotypisch gleiche Zellen mit den Erbinformationen des Patienten. Nach erfolgter Gewinnung der Zellen und anschließender Vermehrung und Differenzierung oder Reprogrammierung in den gewünschten Zelltyp kann das künstliche Gewebe in den Patienten transplantiert werden. Man spricht hierbei vom therapeutischen Klonen. Im Gegensatz dazu hat das reproduktive Klonen das Ziel, menschliche Embryonen herzustellen, die sich zu vollständigen Individuen entwickeln sollen.

Adulte Stammzellen

In letzter Zeit sind auch die adulten Stammzellen vermehrt in den Fokus von Wissenschaftlern getreten. Diese Stammzellen können sich in verschiedene Gewebetypen (multipotent) entwickeln, man kennt heute bereits die

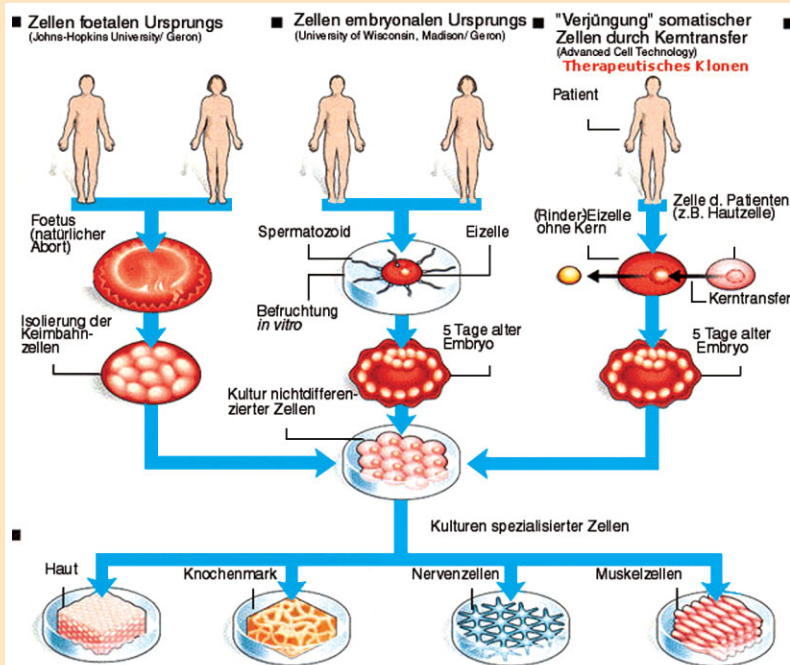
„Tricks“, mittels derer die Zellen beispielsweise zu Knochenzellen differenziert werden können. Dies trifft vor allem für Stammzellen aus dem Knochenmark (bone marrow stromal cells, BMSCs) zu. Darüber hinaus wurde entdeckt, dass zum Beispiel aus neuronalen Stammzellen blutbildende (hämatopoetische) Zellen und Skelettmuskelzellen entstehen können. Im Körper sind multipotente Zellen zur kontinuierlichen Zell- und Geweberegeneration notwendig. Die einzelnen Zellen/Organe des Körpers werden zwar unterschiedlich schnell ab- und/oder umgebaut, dennoch unterliegen sie alle einem permanenten Austausch und Ersatz (die Lebensdauer von Blutzellen beträgt einige Tage, die von Knochenzellen Monate).

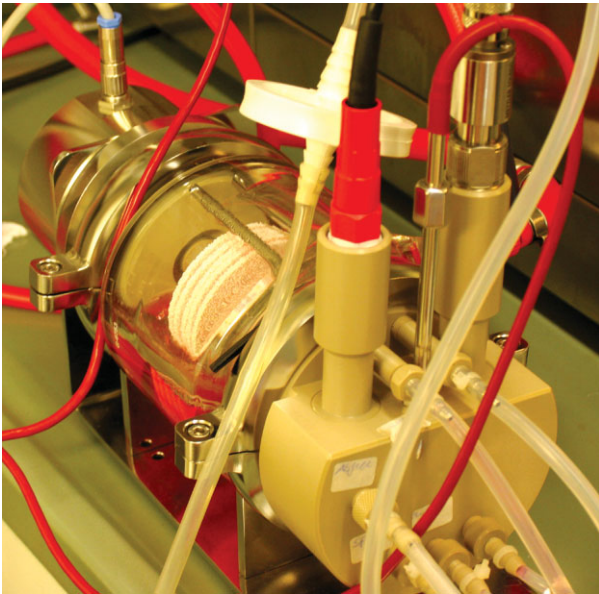
Aktuell haben Zellen aus Fettgewebe (adipose tissue derived cells, ADCs) das Interesse von Forschern auf sich gezogen. Bislang ist allerdings noch unsicher, in welche Zelltypen Fettzellen umwandelbar sind. Erste Berichte beschreiben die Differenzierung zu Knochen-, Knorpel-, Muskel- und hämatopoetischen Zellen. Es soll auch möglich sein, Nervenzellen zu erhalten. Sollten sich diese Berichte bestätigen, wäre dies ein großer Schritt für die Herstellung künstlicher Gewebe. Fettgewebe ist im Gegensatz zu Knochenmark viel einfacher zu gewinnen, und auch die Verfügbarkeit des Gewebes ist gegeben.

Derzeit werden intensive Studien durchgeführt, um die optimalen Bedingungen zu ermitteln, wie aus den aus Fettgewebe stammenden Zellen andere Zelltypen entstehen können. Hierzu sind die folgenden Aspekte von besonderer Bedeutung: 1. Auswahl des Nährmediums, 2. Ermittlung geeigneter Wachstumsfaktoren, 3. Sicherstellung optimaler Versorgung der Zellen in Kultur (Bioreaktor), 4. Schaffung von Kultivierungsbedingungen für das optimale Wachstum von Zellen, 5. Sicherstellung der Erhaltung des Differenzierungsstatus. Die größten Schwierigkeiten liegen häufig darin, dass Zellen sich entweder vermehren (dann aber ihre Differenzierung verlieren) oder stabil als ein differenzierter Zelltyp vorliegen (dann sich aber kaum noch vermehren). Es gilt also, eine Balance zwischen diesen Vorgängen zu finden. Dies geschieht durch kontrollierte Zugabe von chemischen/biologischen Faktoren.

Für jeden Zelltyp müssen die Bedingungen gefunden werden, wie ausreichende Mengen an benötigten Zellen für die Herstellung eines Gewebersatzes gewonnen werden können. Hierzu ist es notwendig, geeignete Bioreaktoren zu entwickeln, in denen eine kontrollierte und reproduzierbare Züchtung von Zellen und Geweben möglich ist. Diese Bioreaktoren stellen sicher, dass Temperatur, pH-Wert, Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff usw. gegeben ist. Darüber hinaus bieten die Reaktoren die Möglichkeit, die Zellen während der Kultivierung chemisch oder mechanisch in geeigneter Weise zu „stressen“. Mechanischer Stress in Form von Druck- und Zugbelastung führt beispielsweise zur Differenzierung von Knochenmarkstammzellen zu Knochengewebe. Bei der Herstellung von Blutgefäßen stellt das Anlegen pulsierender Stöße die Ausbildung funktionellen Gewebes sicher, so dass die künstlichen Blutgefäße nach Implantation in den Patienten auch den hier vorherrschenden mechanischen Belastungen gewachsen sind.

Zur Zeit werden vor allem der Einsatz von Stammzellen nach Herzinfarkt und zur Besserung/Heilung von neurodegenerativer Erkrankungen wie etwa Morbus Parkinson intensiv diskutiert. Die Gabe von Stammzellen direkt in das geschädigte Herzgewebe nach Infarkt führte bereits zu einer deutlichen Verbesserung der Herzleistung, diese ersten Studien sind somit sehr vielversprechend, müssen jedoch sehr vorsichtig bewertet werden, da sie aufgrund der geringen Patientenzahl nicht repräsentativ sind und Erfahrungen zu Langzeiteffekten noch nicht vorliegen.





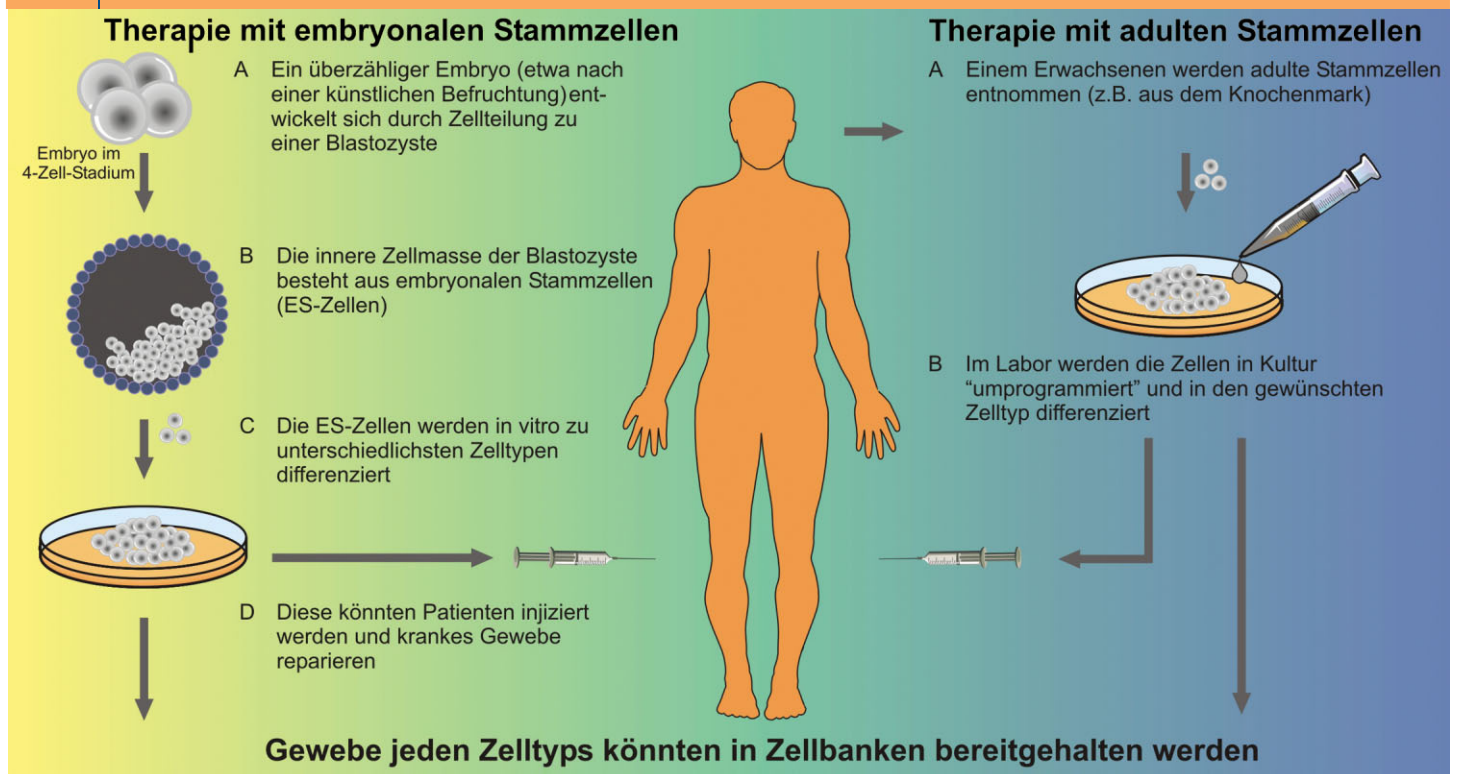
< Abb. 5 Bioreaktor für die Züchtung von künstlichen Gewebe (Biostat RBS, Zellwerk GmbH, Eichstätt). Das Biomaterial ist in diesem Drehbettreaktor auf einer Welle aufgebracht und wird langsam rotiert, so dass die mit Zellen besiedelten Scheiben in das Zellkulturmedium eintauchen. Der Reaktorraum ist für die Temperierung mit einem Glasgehäuse ummantelt. Erkennbar sind auch zahlreiche Versorgungsanschlüsse und Sonden zur Kontrolle und Steuerung von z.B. pH-Wert und Sauerstoffzufuhr.

Wo ist der Bezug zur Chemie?

Die bisher geschilderten Entwicklungen vermitteln den Eindruck, Tissue Engineering sei ein sehr medizinisch-chirurgisch und zell- und molekularbiologisch geprägtes Forschungsfeld. Es lassen sich jedoch eine Vielzahl von Einflüssen aus dem Bereich der Chemie erkennen. So ist die Entwicklung von geeigneten biokompatiblen Trägermaterialien vor allem durch Chemiker der makromolekularen und Polymerchemie geprägt. Darüber hinaus kommen viele Biowerkstoffe (z. B. Calciumphosphate, Hydroxylapatit, Zirkon- und Titandioxid) aus den Labors anorganischer Chemiker [10]. Die Techniken und Geräte, die im Bereich der physikalischen Chemie Einsatz finden, liefern wertvolle Beiträge zur Charakterisierung dieser Biomaterialien.

Therapie zählt nicht direkt zum Tissue Engineering, es handelt sich hierbei um eine Zelltherapie, bei der Zellen zur Heilung von Krankheiten direkt verwendet werden.

ABB. 6 | HOFFNUNGEN UND VISIONEN



Die folgenden – mehr oder weniger seriösen – Titel aus verschiedenen Presseorganen spiegeln vor allem die Hoffnungen wider, die in Entwicklungen wie das Tissue Engineering gesetzt werden: „Organdesigner im Labor“; „Scientists find way to fix broken heart“; „High-Tech-Körper massgeschneidert“; „Organe von der Stange“; „Neuer Beruf des Ersatzteilzüchters“; „Turning blood into brain“. In einer realistischeren Darstellung zeigt das Schaubild, welche technischen Möglichkeiten für die Therapie mit Stammzellen für die Zukunft denkbar sind. Zentrale Bedeutung haben hierbei vor allem auch die „Zellbanken“, die jeden Zelltyp am Lager vorrätig halten könnten.

1995



Dieses Bild einer Maus mit einem menschlichen Ohr auf dem Rücken erweckt eher ein Gefühl der Ablehnung denn Vertrauen in die moderne Forschung. Das Bild zeigt nicht eine Maus, die durch „missglückte“ genetische Manipulation entstanden ist. Durch das Verpflanzen des künstlich gezüchteten Ohrs in die Maus sollten mögliche Abstoßungsreaktionen studiert werden, die immer dann auftreten, wenn das künstliche Gewebe nicht aus patienteneigenen (autologen) Zellen gezüchtet werden kann [6b].

Technische Chemiker widmen sich heute neben den eher klassischen Themen auch Fragen zur Entwicklung optimaler Bioprozesse und Bioreaktoren für den Einsatz von Mikroorganismen und Säugerzellen mit dem Ziel der Produktion von Biopharmazeutika, Enzymen und Impfstoffen. Darüber hinaus werden hier weitere moderne Themen der Biotechnologie – so auch das Tissue Engineering – bearbeitet. Den Fokus bildet die Verknüpfung von Erkenntnissen im Bereich der Bioreaktortechnik, der Bioprozesstechnik (Steuerung und Regelung) sowie der Kultivierungsbedingungen von Zellen [11] (Abbildung 5).

Einschränkungen

Sicher werden nicht alle Erwartungen und Hoffnungen, die an das Tissue Engineering geknüpft werden, tatsächlich erfüllt.

Das Hauptproblem bei der Züchtung künstlicher Gewebe ist es sicherzustellen, dass die Differenzierung der Zellen erhalten bleibt. Nur so kann das neue Gewebe oder Organ seine Funktionen korrekt erfüllen. Die Gewährleistung der Aufrechterhaltung physiologischer Parameter ist oft nur durch Schaffung komplexer organotypischer Kultivierungsverfahren möglich. Hierzu zählen die ausreichende Versorgung der Zellen (etwa mit Sauerstoff, Wachstumsfaktoren, d.h. Signalmolekülen, die Zellen zum Wachstum und/oder zur Differenzierung anregen, und Nährstoffen) sowie die Eliminierung von schädlichen Stoffwechselprodukten der Zelle (Metaboliten). Hierzu wird vor allem intensiv daran geforscht, wie eine Versorgung beispielsweise durch das Einwachsen von Blutgefäßen in die Gewebe (Vaskularisierung) ermöglicht werden kann.

Ein weiteres Problem stellt die Verfügbarkeit ausreichender Gewebemengen dar. Die Isolierung von primären Zellen ist aufwendig und die resultierenden Zellen sind nur begrenzt kultivierbar. Darüber hinaus beeinträchtigen die Langzeitkultivierungsbedingungen von ausdifferenzierten Zellen ihr Wachstum und sind somit für die Gewinnung großer Zellmengen nur bedingt geeignet. Ein weiterer Fak-

FÖRDERMASSNAHMEN

Das Bundesministerium für Forschung und Entwicklung (BMBF) fördert seit dem Jahr 2000 innerhalb des Programms „Tissue Engineering“ 55 Forschergruppen unter Beteiligung von Unternehmen mit etwa 39 Millionen EURO. In den geförderten Projekten arbeiten Mediziner, Ingenieure, Chemiker, Zellbiologen und Materialwissenschaftler zusammen um Ersatzgewebe/Organe im Labor herzustellen. Die vorrangigen Forschungsthemen lassen sich im Bereich „Künstliche Haut“ und „Knorpelersatz“ identifizieren. Auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert zahlreiche Projekte, deren Ergebnisse die Entwicklungen zur Züchtung künstlicher Gewebe voranbringen können. Darüber hinaus werden auch auf EU-Ebene verstärkt Verbundprojekte und Netzwerke zum Thema Tissue Engineering und regenerative Medizin, das heißt Medizin, die die Bereiche der Verbesserung und/oder Heilung von erkrankten oder geschädigten Organen oder Geweben mittels Implantate, Zelltherapie und Tissue Engineering umfasst, ins Leben gerufen. Experten schätzen das weltweite Marktpotenzial von Tissue Engineering und regenerativer Medizin bis 2012 auf 160 Mrd. EURO. Weiterhin kritisch bleiben die Fragen nach der Wirtschaftlichkeit von Behandlungen oder Produkten aufgrund unklarer Regelungen zur Kostenerstattung.

Der Begriff der „Regenerativen Medizin“ beinhaltet alle Techniken und Möglichkeiten zur Wiederherstellung funktionsgeschädigter Gewebe, Organe oder Zellen durch biologischen (Tissue engineering und Zelltherapie) oder künstlichen Ersatz (Implantate) wie auch durch in situ-Regeneration durch pharmakologische Ansätze.

tor ist in jüngerer Zeit erkannt worden: Die meisten Zellen müssen zur Sicherstellung vollständiger Differenzierung und Funktionalität während der Kultivierung einem physiologischen Stress ausgesetzt werden (z.B. Druck- oder Zugbelastung). Dieses ist verständlich wenn man sich vorstellt, welchen Belastungen Herzklappen oder auch Knochen- und Knorpelgewebe im Körper ausgesetzt sind. Somit wird auch untersucht, wie man entsprechende Konditionierungsbedingungen in den Kulturbehältern gewährleisten kann.

Perspektiven

Es werden enorme Fortschritte in der Entwicklung geeigneter Kultivierungssysteme und in der Optimierung der Kultivierungsbedingungen gemacht. Es bleiben dennoch viele Fragen unbeantwortet und zahlreiche Probleme ungelöst. Das Tissue Engineering ist eine Zukunftswissenschaft mit weitreichendem Potenzial. Besondere Bedeutung kann es vor allem für die neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson sowie Erkrankungen der inneren Organe wie der Leber und des Stützapparates (Knochen und Knorpel) erlangen. Darüber hinaus können Gewebeverbände und Organsysteme geschaffen werden, die dazu eingesetzt werden, um beispielsweise Tierversuche zu vermeiden, denn viele Tests (in-vitro-Testung von Pharmaka in Zellkultur) können direkt an den

entsprechenden Zellverbänden durchgeführt werden. Die Probleme der Speziesextrapolation (Übertragungsproblem der Medikamentenwirkung aus dem Tiermodell auf den Menschen) werden dadurch umgangen. Der „Gewebeingenieur“ wird internationalen Voraussagen nach als eine der Top-Berufsperspektiven der nächsten 10–20 Jahre angesehen (Time Magazin). Durch die Entwicklungen des Tissue Engineering wird eine neue Ära für die Lebenswissenschaften und die Medizin eingeleitet.

Zusammenfassung

Die zunehmende Lebenserwartung der Menschen in den Industrienationen hat in den letzten Jahrzehnten zu einem steigenden Bedarf an permanenten oder temporären Ersatz von erkrankten, verletzten oder gealterten Organen und Geweben geführt. Dieses stellt eine der großen Herausforderungen an die moderne Medizin dar. Die regenerative Medizin umfasst die Entwicklungen und Anwendungen im Bereich der Implantate, der zellbasierten Therapien und des Tissue Engineering.

Summary

The increased expectation of life of the people in the developed nations has enhanced the needs for permanent or temporal substitutions of diseased, injured, or aged organs and tissues. This is one of the great challenges the medicine presently faces. The regenerative medicine comprises developments and applications in the fields of implants, cell-based therapies and tissue engineering.

Stichworte

Tissue Engineering, Zell- und Gewebekultivierung, Regenerative Medizin

Literatur

- [1] D.R. Salomon, C. Wilson, *Xenotransplantation* (CTMI 278), Springer, Berlin, **2003**.
- [2] D.J. Mooney, A.G. Mikos, *Scientific American* **1999**, April, 37–65.
- [3] R.P. Lanza, R. Langer, W.L. Chick, *Principles of Tissue Engineering* (Hrsg: R.G. Landes), Academic Press, **1997**.
- [4] E. Lavik, R. Langer, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, 65, 1–8 (mini-review).
- [5] W.W. Minuth, R. Strehl, K. Schumacher, *Von der Zellkultur zum Tissue Engineering*, Pabst Science Publishers, Lengerich, **2002**.
- [6] Informations-Sekretariat Biotechnologie (ISB) unter: a) www.i-s-b.org/2020/index.htm (Broschüre zu Zukunftsthemen/Visionen Biotechnologie im Jahr 2020); b) www.i-s-b.org/fokus/tissue/te.htm; c) www.i-s-b.org/wissen/broschuere/35g.gif aus www.i-s-b.org/wissen/broschuere/basis.htm.
- [7] E. Heber-Katz, *Regeneration: Stem cells and beyond* (CTMI 280), Springer, Berlin, **2004**.
- [8] C. Hauskeller, *Humane Stammzellen*, Pabst Science, Lengerich, **2002**.
- [9] MARS Molecular adsorbens recirculation System der Firma Teraklin Rostock, www.teraklin.com/
- [10] K. Schügerl, *Bioreaktionstechnik: Bioprozesse mit Mikroorganismen und Zellen-Prozessüberwachung*, Birkhäuser, Basel, **1997**.
- [11] M. Epple, *Biomaterialien und Biomineralisation*, Teubner Studienbücher Chemie, Teubner, Wiesbaden, **2003**.

Die Autorin



Cornelia Kasper studierte Chemie an der Universität in Hannover und promovierte 1998 am Institut für Technische Chemie. Anschließend war sie als EU-Referentin am EU-Hochschulbüro Hannover/Hildesheim tätig. Seit 2000 ist sie wissenschaftliche Assistentin am Institut für Technische Chemie und leitet die Arbeitsgruppe „Zell- und Gewebekultur“.

Korrespondenzadresse:

Dr. Cornelia Kasper, Institut für Technische Chemie der Universität Hannover, Callinstr. 3, 30167 Hannover,
E-Mail: kasper@iftc.uni-hannover.de