

Zauberformel Tissue Engineering Science oder fiction?

Wenige Gebiete der medizinischen Forschung faszinieren die Menschen so sehr wie die In-vitro-Züchtung körpereigenen Gewebes, quasi der maßgeschneiderte Ersatz defekter oder durch Unfälle verlorenen Gewebes. Die Haut war und ist eines der ersten Testfelder entsprechender Versuche. Die Vision vom Organ aus der Retorte scheint realisierbar, die Lösung diverser medizinischer Probleme in greifbare Nähe gerückt, glaubt man manchen Meldungen. Im Gespräch mit dem plastischen Chirurgen Prof. Björn Stark, Freiburg, landet man rasch auf dem Boden der Tatsachen – und erhält Klarheit über den Entwicklungsstand dieser Zukunftstechnologie.



Quelle: Erich-Lexer-Klinik

Prof. Björn Stark

„Unser Problem ist heute sicher nicht, genug Zellen zu gewinnen. Das Problem ist vielmehr, ein funktionierendes Gewebe zu erhalten!“

? *Ist das von Ihnen vor gut 15 Jahren entwickelt, als „Haut aus der Tube“ bekannt gewordene Verfahren, größere Hautdefekte zu decken, eigentlich inzwischen Standard?*

Stark: Nein. Mit diesem Verfahren – das ja letztlich aus nichts anderem bestand als körpereigenen Keratinozyten in einer Fibrin-Matrix – haben wir umgesetzt, was ich im Rahmen meiner chirurgischen Tätigkeit damals erkannte: dass es nämlich im Vergleich mit dem Versuch, ein völlig künstliches Konstrukt zu gestalten, von

Vorteil wäre, die Regeneration in vivo zu unterstützen. Eine Sicht, die man heute allgemein vertritt. Das Konzept hat sowohl in zahlreichen Tierversuchen wie auch im klinischen Bereich sehr gut funktioniert. Dass es nicht weiter klinisch untersucht wurde, hat rein kommerzielle Gründe: Firmen haben daran einfach kein Interesse, da es nicht patentgeschützt ist und teuer. Deshalb arbeitet man nach wie vor im wesentlichen mit Keratinozyten-Sheet-Grafts, die mit verschiedenen

Matrixmaterialien, z.B. Kollagen-Matrix, kombiniert wird.

? *In der Versorgung chronischer Wunden verspricht man sich einiges von Methoden der regenerativen Medizin, beispielsweise die gestörte Angiogenese beim diabetischen Fuß in Gang zu bringen, indem körpereigene Zellen mit Wachstumsfaktoren behandelt werden.*

Stark: Also beim Diabetiker haben wir bekanntlich eine sehr komplexe Situation. Im Vordergrund stehen praktisch immer eine Nekrose und ein Infekt. Es geht also zunächst einmal darum, den Infekt zu beherrschen, die Nekrosen zu beseitigen, den toten Knochen zu entfernen – die Palette des chirurgischen oder klassischen Wundmanagements. Der größte Teil dieser Wunden heilt dann von allein.

Korrekt behandelt, bleiben eigentlich nur wenige Wunden übrig, bei denen zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind. Man versucht hier, mit Hilfe von Wachstumsfaktoren, chemotaktischen Faktoren oder auch Zelltransplantaten eine Heilung zu stimulieren. Aber in den 20 Jahren Forschung, während derer ich das beobachte, hat sich auch hier bisher nichts getan, das Anlass zu berechtigter Hoffnung gibt. Wahrscheinlich reichen einzelne Komponenten nicht aus, um diese komplizierte

Mehr Fiction als Science!

Die Komplexität der Thematik „Tissue engineering“ hat sich so stark entwickelt, dass wir sicher noch relativ weit weg sind von einer praktischen Anwendung. Vor ca. 15 Jahren begann man zu prüfen: welche Gewebszellen lassen sich züchten, ist das aus Vorläuferzellen möglich? Wächst es auf Biomaterialien? Welchen Einfluss haben Wachstumsfaktoren, welchen die Genterapie? – Damals hatten wir die Hoffnung, relativ rasch Defekte beheben, Krankheiten und Wunden heilen zu können. Ich war schon immer etwas skeptisch ...

Heute sind wir viel weiter – hauptsächlich in dem Sinne, dass wir sehen: Es ist eben viel komplizierter als gedacht. Die Forschung beschäftigt sich daher immer stärker in Teilbereichen mit ein-

zelnen Fragestellungen. Unsere Gruppe in Freiburg hält die Gefäßversorgung von Tissue-Engineering-Konstrukten für ein vorrangiges Problem.

Von Erfolgsmeldungen aus Industrie-Kreisen darf man sich nicht täuschen lassen: das sind einzelne zell- oder molekularbiologische Ergebnisse, im besten Fall Untersuchungen an selektierten Fällen. Aber im Sinne eines evidenzbasierten Behandlungsvorteils solcher Therapieformen im Vergleich zu konventionellen Therapien sehe ich derzeit sehr wenig bis nichts. Ich halte das Gebiet durchaus für einen sehr zukunftssträchtigen Forschungszweig, aber es muss noch sehr viel Arbeit geleistet werden.

Björn Stark

Interaktion verschiedenster Faktoren bei der Wundheilung – die noch zu wenig verstanden ist – zu imitieren.

Wir sind noch weit davon entfernt, sagen zu können, dass eine biotechnologische Wundbehandlung einen echten Vorteil bringen kann.

Gewebe, nach Bedarf gezüchtet – aber ohne Leben

? *Sie selbst haben sich innerhalb des Gebiets des Tissue engineering auf ein ganz konkretes Problem spezialisiert?*

Stark: Mein Anliegen ist seit einiger Zeit die Ernährung von Tissue-engineering-Produkten. Es gibt nur zwei Gewebe, bei denen die Ernährung in der regenerativen Medizin keine große Rolle spielt: Den Knorpel, der sowieso keine Blutversorgung hat, sowie die Haut. Haut können wir ja auch ohne Gefäßanschluss verpflanzen. Bei allen anderen Geweben, ob Knochen, Fettgewebe, Leber oder Niere etc., ist das Problem, dass wir heute zwar Gewebekonstrukte herstellen können – oder zumindest Zellkonglomerate in Matrix, die auch in gewisser Weise funktionieren, dass die Gewebe aber ab einem Durchmesser von 3 mm absterben, weil sie einfach nicht durchblutet werden.

In den Medien werden Teilschritte meist sehr schnell zur Sensation: Man kann Pankreaszellen züchten, und sie produzieren sogar Insulin. In den Hintergrund tritt dann die Kleinigkeit, dass das zwar in winzigen Dimensionen funktioniert, aber wenn ich einem Menschen ein Pankreas implantiere, kann ich genauso gut ein Kalbsschnitzel hineinbringen – das ist tot. Zudem kann ich es auch in vitro gar nicht so groß züchten. Oder wenn ich einen Knochen in vitro herstelle, befinden sich lediglich in den äußeren paar Millimetern lebende Zellen, im Innern finden Sie nichts.

Wir versuchen nun, die Angiogenese in diesen Konstrukten entweder in vitro oder in vivo anzuregen, dazu kombinieren wir parenchymatöse Zellen mit isolierten Endothelzellen. Und dann kombiniert man das auf verschiedene Weise, unter anderem auch mit Wachstumsfaktoren, vor allem VEGF (vascular endothelial growth factor). Dabei reicht es nicht,

die Angiogenese anzuregen, man muss die Gefäße auch wieder stabilisieren, mit Angiopoietin. Es sind unzählige Versuche nötig, um die optimalen Bedingungen herauszufinden: zelluläre Komponenten, Matrix, Wachstumsfaktoren ...

Derzeit ist das also sehr viel Basic Science, in vitro und in der Maus. Wir arbeiten mit SCID*-Mäusen, das sind athymische Tiere, die keine Abstoßreaktion haben, sodass wir ihnen gut menschliches Gewebe transplantieren und dieses studieren können.

„Wenn ich einem Menschen ein Pankreas implantiere, kann ich genauso gut ein Kalbsschnitzel hineinbringen – das ist tot!“

? *Adulte Patienten-eigene Stammzellen stehen ja heute im Mittelpunkt, wenn man vom Tissue engineering spricht ...*

Stark: Das ist hype, ja. Aber wo ist das relevant? Sicher nicht in Gebieten, mit denen der Kliniker zu tun hat, insbesondere der Dermatologe. Denn es ist überhaupt kein Problem, aus einem Briefmarken-großen Stück Haut, die wir praktisch immer vom Patienten zur Verfügung haben, im Prinzip eine Hautfläche von der Größe eines Fußballfelds zu züchten. Haut ist fast unendlich regenerationsfähig. Insofern gibt es hier keinen Bedarf an Stammzellen – wir haben ja einen Pool an weit differenzierten, aber nicht völlig ausdifferenzierten Vorläuferzellen in der Basalzellschicht der Haut, die selbst ausgedehnte Verbrennungswunden decken können. Bei den Endothelzellen verhält es sich so ähnlich: die proliferieren sehr gut; Fibroblasten lassen sich sowieso hervorragend züchten – und sehr viel mehr Zellen brauchen wir im Bereich der Haut nicht. Hier mit viel Mühe erst eine Vorläufer- oder eine Stammzelle aus dem Knochenmark oder anderen Ursprungs zu isolieren, diese dann zur Differenzierung zu bringen – wo alles mögliche passieren kann, auch eine Dedifferenzierung, also maligne Transformation usw. –, das macht wenig Sinn! Ähnliches gilt für den Knochen.

Es gibt aber Übergänge: man verwendet z.B. intermediäre Vorläuferzellen, beim Fett z.B. arbeiten wir mit Präadipozyten, das ist sehr viel versprechend. Als plastische Chirurgen haben wir natürlich

ein großes Interesse an Volumenersatz, z.B. Brustaufbau nach Krebs oder auch die kosmetische Vergrößerung, oder Faltenkorrekturen – da wäre es interessant, anstelle komplizierter Lappenplastiken, wenn man hier autologe Zellen hätte. Im Fett gibt es ja diese Vorläuferzellen, die man im Prinzip auch in Richtung Osteoblasten-Differenzierung bringen kann, oder Chondroblasten ...

? *Welches Reservoir zapfen Sie denn für die Knorpelzüchtung an?*

Stark: Im Moment ist es der Knorpel selbst – und das ist schon ein Problem, denn er wächst nicht so besonders gut. Die Möglichkeiten sind daher beschränkt, außerdem vermeidet man natürlich auch, ihn aus Gelenken zu gewinnen. Hier ist es durchaus sinnvoll, mesenchymale Vorläuferzellen – ich nenne sie ungern Stammzellen – zu verwenden. Die entnehmen wir z. B. durch eine Knochenmarkpunktion – rein experimentell funktioniert das bis jetzt sehr gut. Man kann eben auch aus Fettgewebe Vorläuferzellen isolieren. Aber wie gesagt: Unser Problem ist heute sicher nicht, genug Zellen zu gewinnen. Das Problem ist vielmehr, ein funktionierendes Gewebe zu haben! Insofern ist es allenfalls interessant, wenn wir z. B. einen funktionell guten Knorpel für ein Fingergelenk machen können, bei möglichst schonender Entnahme einer kleinen Zellmenge. Sicher, wenn Patienten-eigene Knochenzellen gezüchtet werden für den Kieferaufbau, hat dies den Vorteil, dass man keinen Knochen aus dem Beckenkamm entnehmen muss ...

? *Noch einmal zu einem rein dermatologischen Thema: In Italien ist es vor kurzem erstmals gelungen, in einzelnen Zellen eines Patienten mit Epidermolysis bullosa den Defekt durch Genterapie zu beheben und aus diesen Zellen mit korrigiertem Gensatz in der Kultur epidermale Transplantate herzustellen, die sich klinisch bewährten (s. Nachricht Seite 122).*

Stark: Das ist klassische Keratinozyten-Transplantation mit Genterapie kombiniert. Das macht Sinn und ist sicher interessant. Wir in Freiburg haben übrigens die Genterapie mit dem Tissue engineering zusammengebracht; die erste Idee, transfizierte Keratinozyten zu verpflanzen, stammt von uns. **wpa**

* SCID: severe combined immunodeficiency