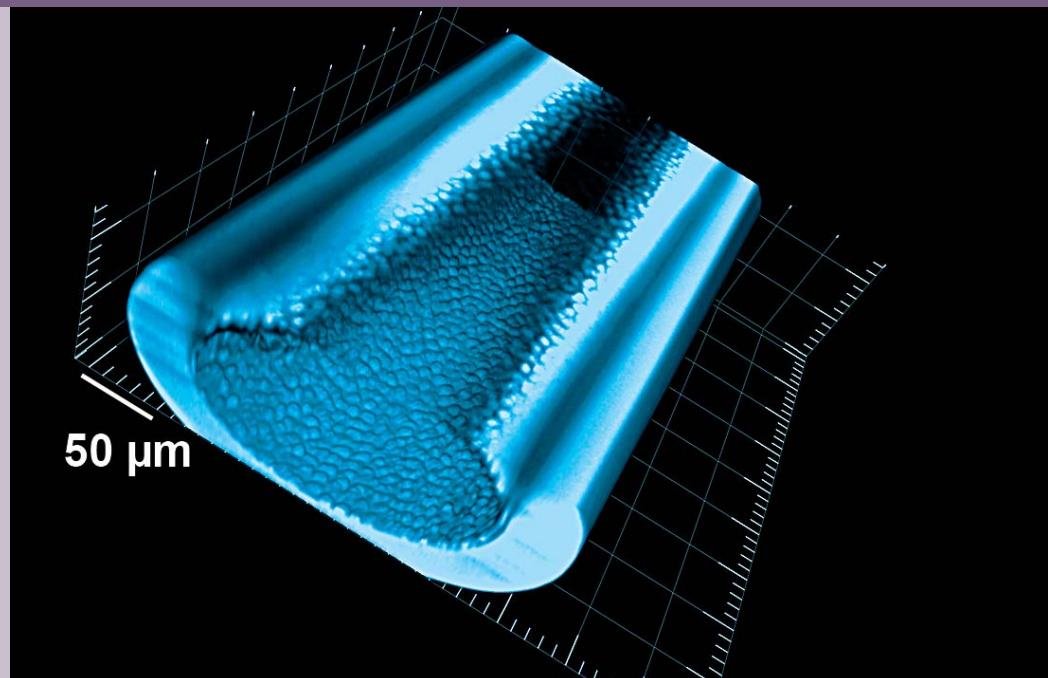


Tissue Engineering / Regenerationstechnologien für die Medizin

„Ersatzteile“ aus körpereigenen Zellen

BMBF fördert Erforschung von Technologien zur biologischen Rekonstruktion geschädigter Gewebe und Organe sowie ihrer Funktionen

Die Kultivierung und Vermehrung lebender Zellen von Mensch (und Tier) im Labor außerhalb des Organismus war vor einigen Jahren noch undenkbar. Heute befasst sich damit ein noch junger biotechnologischer Forschungszweig – das Tissue Engineering. Die ersten Anwendungen befinden sich bereits in der klinischen Praxis: Mittels neuer Zellkulturtechniken und anderer innovativer Technologien des Tissue Engineering können z.B. Patienten mit biologisch „hergestellter“ neuer Eigenhaut sowie Knochen- oder Knorpel„ersatzteilen“ behandelt werden.



Regenerative Technologien wie das Tissue Engineering gehören zu den innovativsten Zukunftsfeldern der biomedizinischen Forschung und Anwendung. Die Nutzung der natürlichen Selbstheilungskräfte im Rahmen modernster neuer Technologien ermöglicht eine bessere Therapie auch bislang schwierig oder nicht zu heilender Krankheiten. Zugleich stellen sie auch aus ökonomischer Sicht eine bemerkenswerte Alternative dar: Durch Stimulierung körpereigener Reparaturmechanismen kann auf längere Sicht auf komplizierte und teure künstliche Implantate verzichtet oder kostspielige Langzeitbehandlungen wie z.B. Dialyse verzichtet werden. Folgebehandlungen durch Ersatz verschlissener Implantate entfallen.

Der Leitsatz „Forschung für den Menschen“ des Biotechnologie-Rahmenprogramms des Bundesministeriums für

Bildung und Forschung (BMBF) kann bei der regenerativen Medizin direkt realisiert werden. Das BMBF unterstützt die Forschungen mit den Förderschwerpunkten „Tissue Engineering (seit 2000)“, „Biologischer Ersatz von Organfunktionen“ (seit 2001) und der „Zellbasierten, regenerativen Medizin“ (seit 2004). Während letztere beiden vom Projektträger DLR betreut werden, managt der Projektträger Jülich (PTJ) „Tissue Engineering“.

Schon das Tissue Engineering nutzt – quasi als erste Stufe der regenerati-

Fortsetzung auf Seite 2

An einer „künstlichen Niere“, die mehr Funktionen des natürlichen Organs realisieren kann als bisherige Dialyseverfahren, arbeiten Forscher der Firma Gambro GmbH und der Uni Frankfurt. Eine zentrale Rolle spielen dabei synthetische Hohlfasern, in die lebende Zellen eingebettet sind (Abb.). Damit wird das Tubulussystem der natürlichen Niere weitgehend nachgebildet (s. auch S. 3).

Fortsetzung von Seite 1

ven Medizin – die Selbstheilungskräfte der Natur, jedoch oft kombiniert mit künstlichen Materialien und Verfahren sowie externer Züchtung von Zellen. Ausgangsmaterial dafür sind körpereigene (autologe) Zellen. Nach ihrer Vermehrung außerhalb des Organismus können sie beispielsweise nach Re-Implantation für eine Regeneration geschädigten Gewebes eingesetzt werden. Für andere Zwecke – etwa der Rekonstruktion eines Kiefers – werden die Zellen durch geeignete Maßnahmen mit der erforderlichen funktionellen Stabilität versehen. Dazu züchtet man die Zellen etwa auf einem dreidimensionalen Träger (Matrix) aus biologisch verträglichem Material.

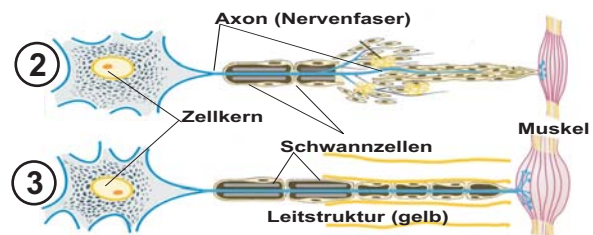
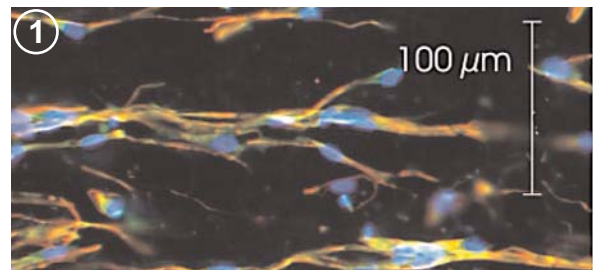
Erste größere Erfolge gelangen den Forschern bei der Züchtung von Knorpel und Hautschichten Mitte der 1990er Jahre. Inzwischen befassen sie sich mit der Kultivierung größerer Zellverbände, mit der Erzeugung komplexer Gebilde wie Herzklappen, Gelenken oder Blutgefäßen und sogar mit der Züchtung von Nerven. Ein weiter Weg ist es allerdings noch bis zur Herstellung kompletter Organe im Labor. Visionäres Ziel der regenerativen Technologien ist es, die Selbstheilungskräfte irgendwann einmal direkt im Körper ansprechen und steuern zu können. Darüber hinaus können an *in-vitro* (*in vitro* = im Glase) gezüchteten Gewebeverbänden und Ersatzorganen Wirkstoffe für Arzneimittel getestet werden. So erhaltene Ergebnisse haben den großen Vorteil, direkt auf den Menschen übertragbar zu sein. Als erwünschte „Nebenwirkung“ wird durch solche Tests die Zahl der Tierversuche verringert.

Das Tissue Engineering wie die regenerative Medizin überhaupt stützt sich auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus den Bereichen Biologie, Chemie, Physik, Materialforschung, Geräte- und Verfahrenstechnologie, Informatik sowie Medizin. Die Kooperation dieser großen Zahl von Wissensbereichen einerseits und der Aufgabe, die Wechselwirkung von Struktur und Funktion organischen Zellgewebes weiter zu untersuchen, bringt – neben den praktischen Anwendungen – erheblichen Erkenntnisgewinn auf dem Gebiet der Lifesciences. Die Schwierigkeit dabei ist, die entsprechenden „Ingredienzien“ der Grundlagenforschung zu koordinieren und die Translation, d.h. die Umsetzung der Grundlagen in klinische Produkte und Verfahren, zu bewerkstelligen. Deswegen werden auf Initiative und mit maßgeblicher Unterstützung des BMBF, flankiert von den Ländern Berlin, Brandenburg und Sachsen zwei Translationszentren aufgebaut (s. Seite 4). Die Förderung startet im Jahr 2006 zunächst für vier Jahre. Auch an der TU Dresden gibt es, gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, mit dem Forschungszentrum „Regenerative Therapien“ ein Zentrum dieser Art. □

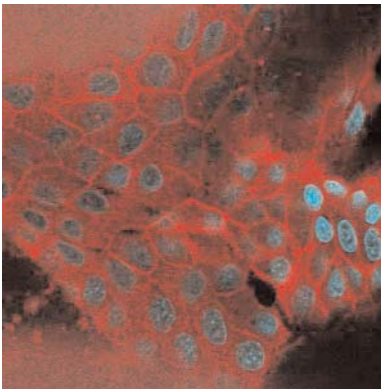
Nervendefekte treten häufig als Folge von Verletzungen oder Tumoroperationen auf und führen zu Lähmungen oder Gefühlsausfällen mit oft erheblichen Folgeschäden. Außer der mikrochirurgischen Transplantation von körpereigenen Nerven als Interponat („Ersatzstück“) stehen bei peripheren Nerven bislang keine erfolgreichen Therapien zur Verfügung. Im zentralen Nervensystem gibt es bei chronischen Verletzungen praktisch noch gar keine Therapieansätze.

Nerven-Regeneration

Die Matricel GmbH entwickelt mit klinischen Partnern ein Konzept zur Regeneration durchtrennter Nervenfasern im peripheren Nervensystem (PNS). Dazu werden nach einem patentierten Verfahren Kollagenträger mit einer inneren Röhrenstruktur hergestellt und anschließend mit Schwannzellen – den natürlichen Hüll- und Stützzellen im PNS – besiedelt. Die mikroskopische Aufnahme (Abb. 1) zeigt einen Ausschnitt eines solchen besiedelten Kollagenträgers. Durch das längsorientierte Wachstum der Schwannzellen und durch die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wird das gerichtete Nervenwachstum gefördert. Aktuelle Implantationsstudien mit besiedelten Kollagenträgern sollen zeigen, in welchem Maße die Aussprossung der Nervenfasern erfolgt und ob die Fasern den Muskel tatsächlich wieder erreichen und erneut stimulieren können.



Nach einer Nervenverletzung bilden die sog. Schwannzellen, die die Nervenfasern umschließen und schützen, eine Leitstruktur für die Reparatur der Faser. Bei kurzen Defektstrecken funktioniert dies entweder von selbst (Abb. 2) oder durch eine direkte Naht des durchtrennten Nerven. Bei längeren Defektstrecken braucht man ein Transplantat eines anderen körpereigenen Nerven, oder ein Biohybrid, das aus einer zellverträglichen Matrix mit einer Vielzahl innerer Leitröhren besteht (gelbe Linien in Abb. 3), in denen Schwannzellen angesiedelt sind (Abb. 1).



Nierentubulusepithel auf synthetischer Hohlfaseroberfläche in konfokaler Fluoreszenz-Mikroskopie. blau: Zellkerne, rot: Matrix (Adhärenzverbindungen)

Viele Patienten mit Nierenversagen überleben den Ausfall der Nierenfunktionen nur mit schlechter Lebensqualität und diversen Folgeerkrankungen. Denn die konventionelle Dialysetechnik („künstliche Niere“) kann nur einen Ausgleich des Salz- und Wasserhaushalts und die teilweise Entfernung von giftigen Stoffwechselprodukten leisten. Die Nieren haben aber weitere wichtige Funktionen: Sie sind wesentlich an der Regulation des Stoffwechsels sowie des Immun- und Hormonsystems beteiligt.

In einem Verbundprojekt haben Forscher um Dr. Reinhold Deppisch von der Gambro Dialysatoren GmbH in Hechingen sowie der Universität Frankfurt/Main eine Dialysetechnik entwickelt, die solche Funktionen der gesunden Niere weiterführend nachbildet.

Erreicht wird dies mit einem zweistufigen System, das sich eng an die Anatomie der natürlichen Niere anlehnt – insbesondere an die Tubuli, ein kilometerlanges System von Röhren im Nierengewebe.

Lebender Nierenersatz

Dabei wird das zu behandelnde Blut zunächst in eine synthetische Membraneinheit geleitet und gefiltert. Anschließend fließt das Primärfiltrat durch die neuartige Hybridstruktur – einer synthetischen, semipermeablen Hohlfasermembran mit eingelagerten, natürlichen Nieren-Tubuluszellen (siehe auch Titelfoto).

Die biotechnologische Herausforderung war groß. Sie erforderte die Beherrschung eines hochkomplizierten Bio-Systemengineerings zu Strömungsverhältnissen, Stofftransport, die Kultivierung natürlicher Nierenzellen im Hohlfasersystem, die Gewährleistung von deren Funktionsfähigkeit über mehrere Monate u.v.a.m.

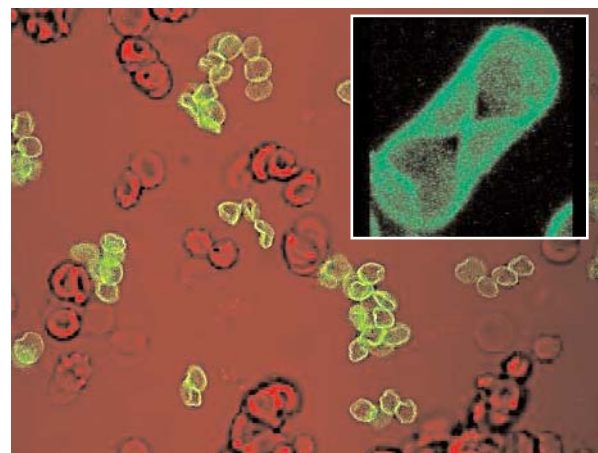
Die Ergebnisse des Verbundprojekts haben das Funktionieren des neuen Prinzips bestätigt („Proof of Principle“) und der klinischen Realisierbarkeit näher gebracht.

Es ist eine permanente Herausforderung, Blutersatzstoffe zu entwickeln, um den riesigen Bedarf an Blutspenden zu verringern. Bisherige Versuche, vernetztes Hämoglobin (Sauerstofftransportmolekül) bzw. gekapseltes Hämoglobin oder Perfluorkarbonate als künstliche Sauerstoffträger jederzeit als Blutersatzstoffe zur Verfügung zu haben, schienen bereits sehr weit gediehen. Klinische Studien mussten jedoch entweder abgebrochen werden oder brachten nicht den erhofften Erfolg.

Künstliches Blut

Forscher der Berliner Charité haben künstliche rote Blutkörperchen geschaffen, die künftig Spenderblut ersetzen können. Sie entwickelten so genannte Polyelektrolytmikrokapseln (PEMC) und optimierten sie hinsichtlich ihrer morphologischen, immunologischen und biomechanischen Eigenschaften. Die Kapseln sollen alternativ sowohl mit Hämoglobin als auch mit Perfluorcarbonen gefüllt werden können. Die künstlichen Blutkörperchen sind etwa so groß und ähnlich verformbar wie echte Blutkörperchen.

Das Projekt befindet sich noch an der Schnittstelle zu *in vivo* Versuchen, d.h. Experimenten an Lebewesen. Problematisch ist die Mitfinanzierung durch die Industrie aufgrund der noch langen Wegstrecke bis zum „return of investment“. Neben dem Einsatz als Blutersatz sind auch andere Anwendungen möglich, denn die Kapseln können in beliebiger Gestalt und Größe hergestellt und mit vielerlei Stoffen beladen werden. So ist etwa der gezielte Transport von Medikamenten im Körper denkbar.



Großes Foto: Gemisch von Polyelektrolytmikrokapseln (PEMC, grün) und Erythrozyten (rote Blutkörperchen).

Kleines Foto: Mikroskopische Aufnahme einer einzelnen Kapsel. Die Wände sind ca. 15 nm (Nanometer) dick.

BIOTECHNOLOGIE

Translationszentren

Als Bindeglied zwischen universitärer Forschung und klinischer Praxis konzentrieren sogenannte Translationszentren das erforderliche Grundlagen- und Praxiswissen sowie die nötigen Technologien. Diese Zentren sollen beitragen, Grundlagenergebnisse schneller und effizienter in die klinische Praxis zu bringen und der deutschen Forschung in der regenerativen Medizin weiterhin eine internationale Spitzenposition zu sichern. Sie werden zunächst in Berlin und Leipzig aufgebaut.

Berlin-Brandenburg

Partner: Charité, GKSS Geesthacht GmbH – „Berlin-Branderburger Centrum für Regenerative Therapien (BCRT)“ und zahlreiche weitere Partner aus Helmholtz-, universitären und anderen Einrichtungen sowie aus der Industrie. Schwerpunkt: Regenerative Therapien.

A) Grundlagenforschung:

Genomics, Proteomics, Bioinformatik, Zellbiologie, Immunologische Methoden

B) Bio-Engineering:

Biomaterial- und Scaffoldentwicklung, Cellularengineering, Drug Delivery Systeme

C) Translationale Technologien:

Angewandte Zellbiologie, Bioreaktortechnologie, Präklinik, Frühe klinische Phasen, Produktionstechnologien unter Berücksichtigung rechtlicher und ökonomischer Rahmenbedingungen

D) Klinische Indikationsgebiete:

Kardio-Vaskuläres System, Nervensystem, Muskuloskeletales System, Immunsystem, Leber

Leipzig

Partner: Universität Leipzig – „Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) Leipzig“, weitere aus Universitären und anderen Einrichtungen sowie aus der Industrie. Bearbeitet werden die Programme:

TEMAT

Ersatzstrategien, Biomaterialien, Medizinprodukte, Drug Delivery Systeme

CELLT

Ersatzstrategien, Zellbiologie und -therapie, Immunologie, Tissue Engineering

REMOD

Stimulation Selbstheilung, Endogene Regeneration, Molecular Design, Delivery Systeme

IMONIT

Messung und Validierung des therapeutischen Erfolges, Modelling, Imaging, Biosensorik

KONTAKTADRESSEN

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projekträger Jülich (PtJ)
52425 Jülich

Dr. Marion Wehner
Tel: 02461 61-4809
m.wehner@fz-juelich.de

Dr. Ute Hartmann
Tel: 030 20199-515
u.hartmann@fz-juelich.de

Dr. Bülent Genç
Tel.: 02461 61-5265
b.genc@fz-juelich.de

Internet:
www.fz-juelich.de/ptj/tissue-engineering

Rahmenprogramm Biotechnologie -
Chancen nutzen und gestalten:
www.bmbf.de/pub/rahmenprogramm_biotechnologie.pdf



I M P R E S S U M

Herausgeber:

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projekträger Jülich (PtJ)
PtJ-Außenstelle Berlin
Wallstraße 18
10179 Berlin

Redaktion:

Dr. Michael Ochel (PtJ)
Telefon: 0 30/2 01 99-4 57
Telefax: 0 30/2 01 99-4 70
E-Mail: m.ochel@fz-juelich.de
Info: www.fz-juelich.de/ptj

Fotos:

Gambro Dialysatoren GmbH (S. 1, S. 3li., S.4);
Matricel GmbH (S. 2); Charité Berlin, Institute
of Transfusion Medicine (S. 3re.)

Lithografie und Druck:

Forschungszentrum Jülich GmbH
Grafische Medien

Stand: Oktober 2006

Gedruckt auf Recyclingpapier

Dieses Infoblatt wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.

