

Fast wie im richtigen Leben

Neue Zellen fürs Labor

Johannes Roßteuscher

Hat die gute alte Zellkultur für die medizinische Forschung eigentlich noch Bedeutung? Nach wie vor viel und möglicherweise in Zukunft immer mehr. Durch verschiedenste Verbesserungen ist das Arbeiten mit Zellkulturen in den letzten Jahren geradezu einem Tuning unterzogen worden. Von der Orthopädie bis zur Onkologie sind die Disziplinen gestreut, die von den neuen Erkenntnissen gewaltig profitieren könnten – und mit ihnen die betroffenen Patienten.

Die Kulturschale hat ausgedient. An ihre Stelle treten speziell entwickelte flache Zellträger, die sogenannten Minusheets.



Foto: Prof. Dr. Will Minuth, Regensburg

Ein winziges Treibhaus, flach und rund, und drinnen spriebt's. Nur grünen tut es selten. In einer Zellkultur wachsen auch keine Pflanzen, sondern allemal pflanzliche Zellen, meistens aber tierische. Zellkultur – was das ist, sagt im Grunde schon der Begriff selbst: eine wissenschaftliche Arbeitstechnik, die tierische oder pflanzliche Zellen außerhalb ihrer natürlichen Umgebung kultiviert. Diese Technik ist alles andere als brandneu. Bereits im vorigen Jahrhundert, genauer im Jahr 1885, wurden erstmals Zellen von Hühnerembryos in einer Nährlösung am Leben erhalten. Die erste Teilung – also Vermehrung – einer kultivierten Zelle gelang allerdings erst mehr als 20 Jahre später – was auch schon wieder 90 Jahre her ist.

Heute ist das Anlegen einer Zellkultur absolute Routine. Bei der einfachsten Methode werden die Zellen, die man vorher aus einem Organismus gewonnen hat, in Schalen überführt und dort mittels einer Nährlösung gefüttert und mit Wachstumsfaktoren versorgt. Bietet man ihnen dabei möglichst gute Bedingungen, haben sie sich nach kurzer Zeit so oft geteilt, daß sie den Boden ihrer Wohnstätte vollständig bedecken. In immer größer werdenden Gefäßen lassen sich schließlich Zellen in beliebiger Menge gewinnen, die dann auf verschiedene Arten medizinisch genutzt werden können.

Manche Zellen kann man durch ausgeklügelte Verfahren dazu anregen, pharmakologisch wirksame Moleküle zu bilden; verschiedene Impfstoffe und Medikamente (prominentes Beispiel:

Insulin) werden auf diese Weise hergestellt. Physiologen setzen die Zellkultur gerne ein, um Lebensvorgänge des menschlichen und tierischen Organismus zu ergründen. Hat man die Medikamente also gewonnen, kann man möglicherweise auch deren Verstoffwechslung in der Leber auf die Schliche kommen.

Doch bereits hier tun sich Grenzen auf: Die Zellen verändern nämlich, während sie kultiviert werden, ihr Aussehen und verlieren damit viele ihrer spezifischen Funktionen. Sollen sich die Zellen also nicht nur blindlings vermehren, sondern soviel von ihrer Identität wie möglich bewahren, benötigen sie Lebensumstände, wie sie eine herkömmliche Kulturschale nicht mehr bieten kann. Das ist auch der Grund, warum sich bisher Zellkulturmodelle auf tierische und menschliche Gewebefunktionen nicht wirklich übertragen lassen.

Abschied von der Kulturschale

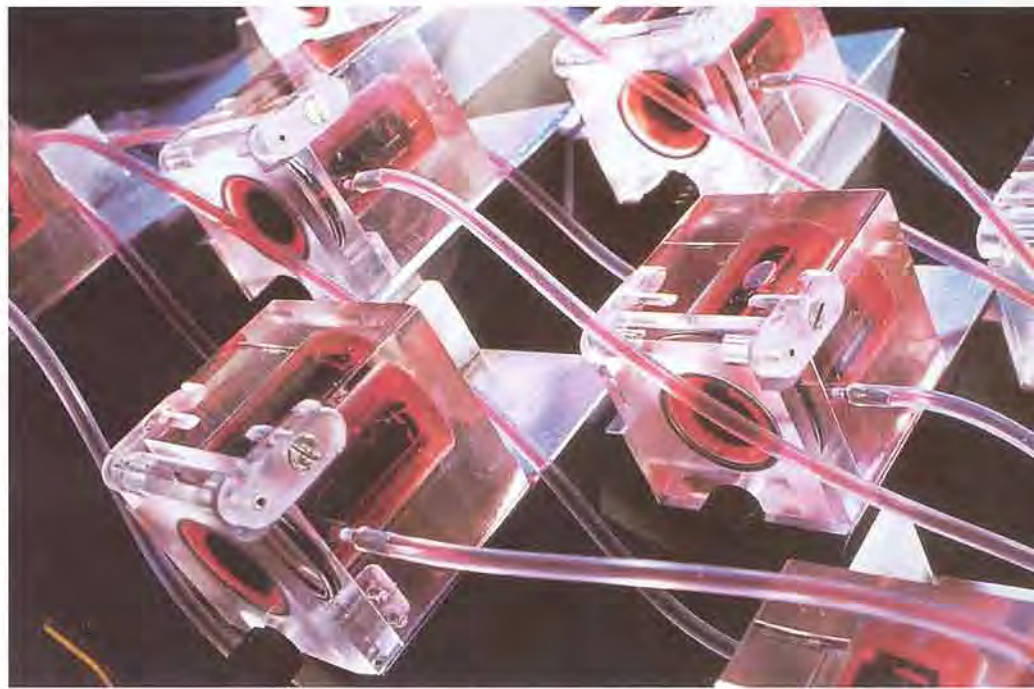
»Um die Veränderung von Zellen unter Kulturbedingungen verstehen zu können, muß man akzeptieren, daß es sich um soziale Wesen handelt und daß sie ein sehr spezielles Umgebungsmilieu zur Ausbildung ihrer Eigenschaften benötigen«, erläutert Will W. Minuth, Professor am Institut für Anatomie der medizinischen Fakultät Regensburg die Probleme

der Zellenzüchterei. Deshalb haben er und seine Mitarbeiter mehrere Verfahren entwickelt, die diesen kleinsten Einheiten höher organisierten Lebens eine artgerechtere Haltung gewähren sollen.

Der erste Schritt war beinahe primitiv – aber der Effekt beachtlich. Die Regensburger Forscher boten ihren Pfleglingen lediglich verschiedene Untergründe zur Verankerung an. Je nach Unterlage entwickelten die Zellen bestimmte Eigenschaften in besonderem Maße oder sogar ausschließlich. Wie sensibel die Zellen dabei reagierten, bezeichnet Minuth als »nahezu unglaublich«.

Professor Minuths »Perfusionscontainer«

Da die althergebrachte Kulturschale eigentlich nur zwei Dinge zu bieten hat, nämlich Untergrund und Nährlösung, war es naheliegend, sich nach dem Untergrund der Nährlösung anzunehmen. Deren Schwachpunkt ist, daß kein Stoffaustausch stattfindet. Lebende Zellen nehmen fortwährend Nährstoffe auf, scheiden schädliche Stoffwechselprodukte aus und produzieren Hormone. Egal ob sie sich in ihrer natürlichen Umgebung oder in einer Kultur befinden. Doch im Organismus werden die verbrauchten Substanzen ständig neu herangeschafft und die anfallenden abtransportiert, es besteht ein »Fließgleichgewicht«. In der Kultur gibt es dieses Gleichgewicht nicht. Die Nährstoffe gehen aus, Stoffwechselprodukte und Hormone häufen sich an. Um nun auch für kultivierte Zellen ein Fließgleichgewicht erzeugen zu können, haben die Regensburger Wissenschaftler eine ganz neue Heimstatt für sie entwickelt, den »Perfusionscontainer«. In dem werden die Zellen über einen Silikonschlauch ständig mit frischer Nährlösung versorgt, während gleichzeitig die alte weggeleitet wird.



Im Perfusionscontainer werden die Zellen ständig mit frischer Nährlösung versorgt.

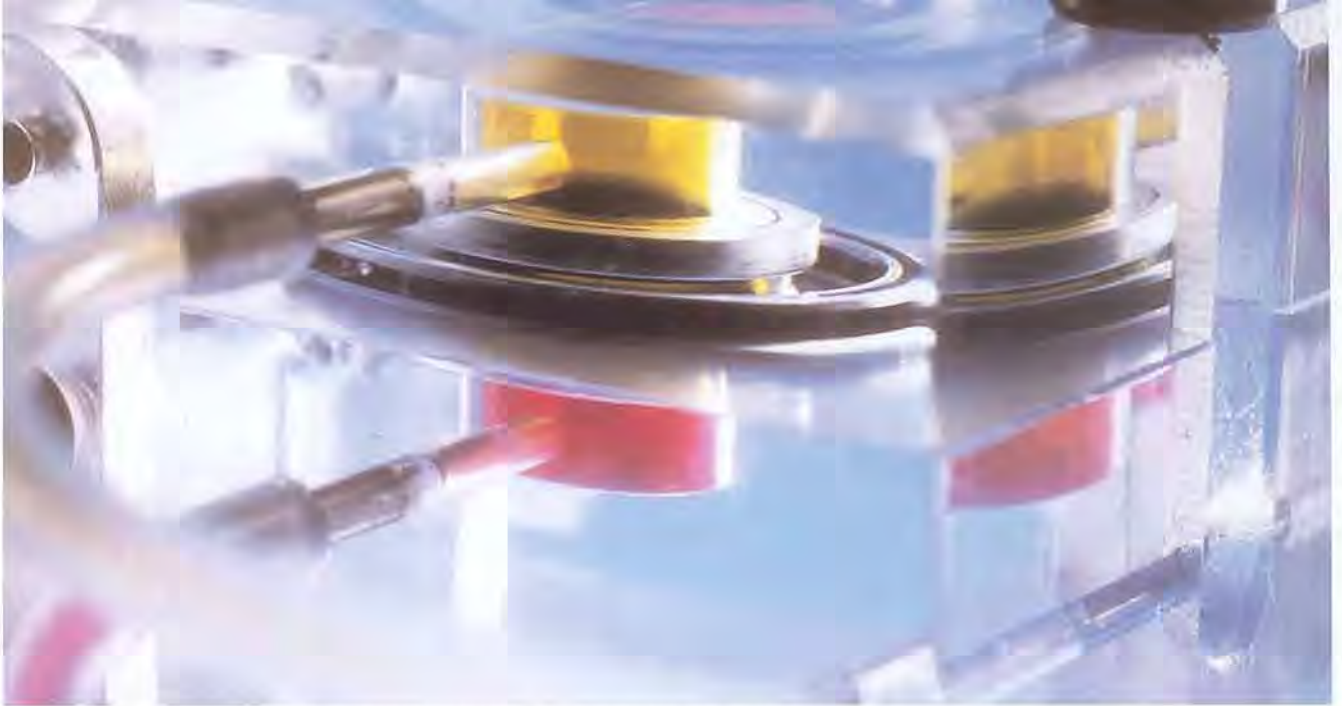
Außer dieser sanitären Einrichtung hat der Perfusionscontainer eine weitere bemerkenswerte Neuerung zu bieten, die den Erkenntnissen über die Auswirkungen verschiedener Unterlagen Rechnung trägt. Die Zellen wachsen dort nicht einfach auf dem Boden dahin, sondern auf flachen Zellträgern, die sich wie Einlegeböden übereinander stapeln lassen. Stapeln kann man dabei lauter gleiche, aber auch Träger mit unterschiedlichen Zelltypen. Auf diese Weise hat man etwas geschaffen, was den Bedingungen in unseren Organen ungleich näher kommt als der nur in der Ebene wachsende Zellrasen: eine dreidimensionale Zellkultur, in der verschiedene Gewebe nebeneinander vorkommen und sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen können – fast wie im richtigen Leben.

Nun kann man den Perfusionscontainer, statt mit flachen Zellträgern, auch mit einem Untergrund aus Schwamm oder Vlies bestücken. Die Zellen, die sich entlang der winzigen Fasern des Trägermaterials ausbreiten, bilden dann von sich aus einen räumlichen Verband. So ist es möglich, Gewebe zu züchten, dessen Form und Struktur man bis zu einem gewissen Maß vorgeben kann.

Knorpelgewebe züchten

Vor drei Jahren gelang es mit dieser Methode erstmalig, menschliches Knorpelgewebe herzustellen. Das ist äußerst bedeutsam, da sich beschädigter Knorpel im Organismus so gut wie nicht regeneriert. Verletzungen also bestehen bleiben. Bei der neuen Technik werden dem Patienten einige Zellen entnommen und, nach einer ersten Vermehrung, im Perfusionscontainer auf ein Vlies ausgesät. Ist das Knorpelgewebe dem Vlies entlang gewachsen, läßt es sich zuschneiden und dem Patienten einsetzen. Da die Zellen denen des Patienten genetisch gleich sind, ist die Gefahr von Abstoßungs- und Entzündungsreaktionen minimal, die sonst bei eingepflanztem Gewebe die Hauptkomplikation darstellen.





Wie Haut oder Niere kann der Gradientencontainer Zellen von oben und unten unterschiedlichen Milieus aussetzen.

Komplizierter als Knorpel ist Epithelgewebe aufgebaut. Als Epithelien bezeichnet man Gewebe, die innere oder äußere Oberflächen des Körpers bedecken. Also zum Beispiel die äußere Haut, die Magenschleimhaut oder die Auskleidung von Gefäßen. Epithelgewebe hat immer eine Schutz- sowie eine Filterfunktion und bildet die Grenze zwischen zwei verschiedenen Milieus – beispielsweise im Kanalsystem der Nieren zwischen Blut und Urin.

Neue Hoffnung für Dialysepatienten

Für Menschen ohne funktionstüchtige Nieren bietet die Medizin bislang nur zwei Perspektiven: Die Transplantation oder die künstliche Dialyse, also die Reinigung des Blutes außerhalb des Körpers. Doch Spendernieren sind knapp, und die heutige Dialysetechnik ist sehr unvollkommen. In der künstlichen Niere wird das Blut lediglich durch die Poren eines Filters gepumpt. Wobei ein Teil der Substanzen, die mit dem Urin ausgeschieden werden sollen, die Poren passiert, im Blut verbleibt und auf die Dauer nicht geringen Schaden anrichtet.

In der gesunden Niere wird die Blutfilterfunktion von Epithelzellen wahrgenommen. Also liegt der Gedanke nahe, Nierenepithelgewebe zu züchten und womöglich in der künstlichen Blutreinigung als zusätzlichen Filter einzusetzen.

Nun ist es bereits geglückt, durch eine Weiterentwicklung des Perfusioncontainers Bedingungen zu erzeugen, die denen des »wirklichen Lebens« ähnlich sind. Beispielsweise kann man in solch einem »Gradientencontainer« Zellträger mit Nierenepithel von oben mit blut- und von unten mit urinartiger Flüssigkeit beströmen. Auf diese Weise wurde 1994 ein Epithel aus einer Säugerniere hergestellt und wochenlang am Leben gehalten – möglicherweise der erste Schritt zu einer beträchtlichen Verbesserung der künstlichen Dialyse.

In der Krebsmedizin geht es seit jeher nicht darum, Gewebe zu züchten, sondern darum, Gewebe im Wachstum zu hemmen. Nichtsdestotrotz kann vielleicht auch diese Disziplin von den »neuen Zellkulturen« profitieren.

Wirkstoffe zur Krebsbekämpfung

Größere Tumore können nur entstehen, wenn sie, wie Organe, eine eigene Blutgefäßversorgung aufbauen. Darüber, wie solche Gefäßnetze entstehen und wie ihr Wachstum gesteuert wird, ist nur sehr wenig bekannt. Auch weil zur Erforschung dieser Vorgänge herkömmliche Zellkulturen ungeeignet sind. Im Perfusioncontainer ist nun nicht nur geglückt, aus embryonalem Nierengewebe ein Gefäßnetz sprossen zu lassen, sondern sogar dessen Wachstum durch verschiedene Stoffe anzuregen oder zu blockieren. Das bedeutet, daß sich unter Umständen Wirkstoffe entwickeln lassen könnten, die einen Einfluß auf das Wachsen von Gefäßen haben. Wenn es zum Beispiel gelänge, die Entwicklung eines entstehenden Gefäßnetzes zu blockieren, könnte es auch möglich sein, auf diese Weise das Wachstum eines Tumors zu stoppen.

av/so

Johannes Roßteuscher ist freier Journalist in München.