

An der Haut beißen sich die Ingenieure die Zähne aus

Frisches Fleisch und Honig – mit dieser Rezeptur versuchten die Menschen schon vor mehr als dreitausend Jahren Brandwunden abzudecken. Allerdings war diese Mischung als Hautersatz kaum geeignet. Trotz allen wissenschaftlichen Fortschritts ist künstliche Haut noch immer rar. Hautersatz, etwa zur Behandlung von Brandopfern oder zur Versorgung chronischer Wunden, steht nach wie vor nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung. Auch der Bedarf an „Hautmodellen“, mit denen Cremes, Putzmittel oder Medikamente auf Reizungen oder allergische Reaktionen hin untersucht werden, ist weit aus höher als die Produktionskapazitäten. Die Europäische Chemikalienverordnung „Reach“ aus dem Jahr 2007, die vorschreibt, dass neben neuen viele bereits existierende Chemikalien auf ihre schädlichen Nebenwirkungen hin untersucht werden müssen, hat den Engpass noch verstärkt, so dass Bestrebungen, die Anzahl an Tierversuchen zu verringern, dadurch scheitern. Laut Tierschutzbericht stieg deren Zahl in Deutschland bis 2009 auf 2,8 Millionen an, was eine Zunahme von sieben Prozent innerhalb von zwei Jahren bedeutet.

Die Produktion künstlicher Haut ist teuer und aufwendig. Ein Grund ist in der Komplexität des größten menschlichen Organs zu suchen, das aus rund 120 Milliarden Hautzellen besteht. Verschiedene Hautschichten, Zell- und Gewebetypen müssen ein funktionierendes Zusammenspiel ergeben, um den Körper vor Krankheitserregern, ultravioletter Strahlung, vor Kälte und Wärme schützen zu können. Haut zu Testzwecken stellen weltweit nur fünf Unternehmen im Großmaßstab her. Eines davon ist CellSystems aus dem nordrhein-westfälischen Troisdorf. Bis zu dreitausend Hautläppchen werden dort im Monat produziert. „Am Ende haben wir eine künstliche Haut, die so aufgebaut ist wie ihr natürliches Vorbild“, so Oliver Engelking, Forschungsleiter bei CellSystems – zumindest teilweise so aufgebaut ist.

Der Einfachheit halber verwendet die Industrie überwiegend einschichtige Hautmodelle, die aus einem Zelltyp, den sogenannten Keratinozyten, bestehen. Aus ihnen entsteht die Epidermis, die als oberste Hautschicht den Körper vor Umwelteinflüssen schützt. Die Keratinozyten werden auf einer Matrix ausgesät und in einem speziellen Nährmedium kultiviert. An der Grenzschicht zwischen Luft- und Nährmedium reifen die Zellen heran und bilden innerhalb von vier Wochen ein zusammenhängendes Gewebe von der Größe eines Ein-Cent-Stücks.

Das klingt einfach. Tatsache aber ist, dass das Tissue-Engineering, wie die Gewebezüchtung auch genannt wird, den Verantwortlichen viel Geduld und Experimentierfreudigkeit abverlangt. Die meisten Arbeitsschritte, zum Beispiel der Austausch von Nährlösung oder die Selektion abgestorbener Zellen, müssen in Handarbeit vorgenommen werden. Fast zwangsläufig entstehen dadurch Abweichungen bezüglich Qualität und Struktur des Materials, wodurch die Reproduzierbarkeit späterer Testergebnisse beeinflusst werden kann.

Konkurrenz bekommen die Forscher von CellSystems jetzt aus Stuttgart. Um Haut schneller und kostengünstiger produzieren zu können, hatten Ingenieure und Naturwissenschaftler von vier Fraunhofer-Instituten die Idee, dass Automaten die Arbeit von Laboranten übernehmen und in kurzer Zeit streng genormtes synthetisches Gewebe herstellen. Es ist eine Anlage entstanden, in der bis zu 5000 zweischichtige Hautmodelle hergestellt werden können, jedes ein halber Zentimeter dick. „Wir haben eine durchgehende Prozesskette aufgebaut, angefangen bei der Zellextraktion über die Vermehrung der Zellen bis hin zum dreidimensionalen Gewebeaufbau“, erklärt Heike Walles, die wissenschaftliche Leiterin des interdisziplinären Projekts. Die „Hautfabrik“ steht im Stuttgarter Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstech-

Eine „Hautfabrik“ gibt es schon, und einige Firmen versuchen die Massenproduktion. Tatsächlich ist der Bedarf an synthetischer Haut als Gewebe-Ersatz für Brandopfer oder für Chemikaliientests groß. Doch ihre Herstellung erweist sich als gewaltige Herausforderung. *Von Monika Etspüler*



Roboterarbeit hinter Glas: Die Hautfabrik am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik Foto Fraunhofer IGB

nik (IGB). Wände aus Glas und Stahl gewähren Einblick in ihr Innenleben, wo auf einer Fläche von zwanzig Quadratmetern Roboterarme und computergesteuerte Apparaturen ihre Arbeit verrichten. In einem mehrstufigen Prozess werden briefmarkengroße Stückchen aus einer Probe menschlicher Haut zunächst sterilisiert, mit einem Messer zerschnitten und die Zellen mit Hilfe von Enzymen herausgelöst. Die zwei Zellfraktionen – sie setzen sich zusammen aus den epidermalen Keratinozyten und den Fibroblasten, aus denen sich die darunterliegende Hautschicht, die Dermis, entwickelt – werden getrennt und vermehrt. Ein optisches Bilderkennungssystem überprüft regelmäßig das Wachstum und die Dichte der Zel-

len sowie deren Morphologie und Vitalität. Im nächsten Arbeitsschritt werden die beiden Zelltypen zu einem zweischichtigen Hautmodell zusammengesetzt. Den Fibroblasten wird noch etwas Kollagen beigemischt, um dem Bindegewebe die natürliche Elastizität zu verleihen. In einem Inkubator verbinden sich die beiden Zellfraktionen bei 37 Grad Celsius dann zu einer zweischichtigen künstlichen Haut.

Zurzeit läuft noch das Zulassungsverfahren für die Stuttgarter „Hautfabrik“. Nach erfolgreichem Abschluss können die ersten Anwender mit der Produktion beginnen. Eine Patentierung ist nicht vorgesehen, so dass jedes Unternehmen diese Technik nutzen kann. Interessant ist das Stuttgarter Projekt nicht nur für die

Kosmetik-, die Chemie- und die Pharmaindustrie. Auch die Transplantationsmedizin könnte eines Tages davon profitieren. Noch sind die zweischichtigen Hautmodelle nicht geeignet, um zerstörtes Gewebe zu ersetzen. Denn der Dermis fehlen die Blutgefäße, die das Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, so dass es nach kurzer Zeit abstirbt („Advanced Drug Delivery Reviews“, Bd. 63, S. 352). Ziel ist deshalb, Blutgefäße aufzubauen, die so elastisch und flexibel sind, dass sie mit dem biologischen Material interagieren können.

Forscher um Günter Tovar vom Stuttgarter Fraunhofer-Institut IGB haben sich dieses Themas angenommen. Zum Aufbau künstlicher Gefäße nutzen sie ein Verfahren aus der Produktionstechnik, das sogenannte Rapid Prototyping. Mit einer Art Tintenstrahldrucker werden zunächst Partikel aus Polyacrylat in feine Schichten auf eine spezielle Unterlage aufgetragen. Anschließend wird das Material durch Lichteinstrahlung an definierten Stellen chemisch miteinander verbunden und das nicht vernetzte Material abgetragen. Um auch die hauchfeine Röhrenstruktur der kleinen Kapillargefäße nachbilden zu können, beschließen die Forscher das gedruckte Material mit kurzen Laserpulsen, wobei nur die getroffenen Moleküle miteinander reagieren. „Diese Reaktion lässt sich derart gezielt steuern, dass der Aufbau von feinsten Strukturen nach einem dreidimensionalen Bauplan möglich ist“, erklärt Projektleiter Günter Tovar. Erste Versuche, dieses Gerüst mit Endothelzellen, die normalerweise die natürlichen Gefäße auskleiden und zu besiedeln, waren erfolgreich („Advanced Engineering Materials“, Bd. 13, S. B467). In etwa drei Jah-

ren, so schätzt Günter Tovar, wird es möglich sein, aus diesen Strukturen Blutgefäße zu bauen, die dann auch das Gewebe aus der Hautfabrik ausreichend mit Nährstoffen versorgen können.

Einen anderen Weg, um zu künstlicher Haut zu gelangen, verfolgen Wissenschaftler am Institut für Stammzell-Therapie und der Erforschung von Erbkrankheiten, kurz I-Stem, in Evry im Süden von Paris. Christine Baldeschi und ihrer Arbeitsgruppe ist es gelungen, aus menschlichen embryonalen Stammzellen (hESCs) Keratinozyten zu züchten und daraus eine funktionsfähige Epidermis zu entwickeln („Lancet“, Bd. 374, S. 1745). Das Gewebe soll als Transplantat bei Verbrennung und offenen Wunden verwendet werden. Zunächst jedoch ist geplant, es zur Abdeckung von Brandwunden zu verwenden, um lebensbedrohlichen Infektionen und Kreislaufzusammenbrüchen aufgrund des hohen Flüssigkeitsverlusts vorzubeugen.

Die Forscher aus Evry regten zunächst die Differenzierung der embryonalen Stammzellen an, indem sie das Nährmedium mit Fibroblasten anreicherten und den Prozess durch verschiedene Wachstumsfaktoren stimulierten. Fluoreszenzanalysen zeigten, dass bereits nach fünf Tagen in den Kulturen eine Abnahme embryonaler Stammzell-Marker zu erkennen war. Dagegen verzeichneten die Wissenschaftler einen kontinuierlichen Anstieg der Keratinozyten-Marker, unter anderem von Keratin 5 und 14, der nach 40 Tagen sein Maximum erreichte. Durch Entzug der Wachstumsfaktoren wurde dieser Vorgang gestoppt. Unter dem Mikroskop waren jetzt Zellen mit der für Keratinozyten typischen pflastersteinartigen Form zu erkennen, die sich spontan zu Kolonien zusammenschlossen und zu teilen begannen.

Weitere Untersuchungen müssen nun genaue Auskunft über die immunologische Verträglichkeit der Ersatz-Epidermis geben. Im Gegensatz zum Tissue Engineering, bei dem der Patient durch Gewebe aus körpereigenen Zellen versorgt wird, haben die embryonalen Stammzellen ein anderes Erbgut als der potenzielle Empfänger und werden deshalb vom Immunsystem als fremd erkannt. Bis jetzt gehen die französischen Forscher von einer geringen Antigen-Ausprägung ihrer Epidermis aus, was bedeuten würde, dass eine Abstoßungsreaktion eher unwahrscheinlich ist. Das Projekt hat inzwischen die vorklinische Phase erreicht. In einem Großlabor werden bereits Zellchargen für Brandopfer produziert. „In einem Jahr können wir den ersten Patienten mit unserer Epidermis versorgen“, ist Sébastien Duprat, Wissenschaftler am I-Stem, überzeugt.

Bisher ist es nicht gelungen, eine Dermis aus menschlichen embryonalen Stammzellen herzustellen. Diese Gewebeschicht wird bei starken Verbrennungen ebenfalls zerstört. Die Haut verliert dadurch ihre Elastizität und die Fähigkeit zur Temperaturregulierung. Unter den schmerzhaften Narben leiden die Patienten meist ein Leben lang. Hinweise, dass der Aufbau einer solchen Unterhaut möglich ist, haben unlängst Christelle Coraux und ihre Kollegen von der Universität Nizza gefunden („Current Biology“, Bd. 13, S. 849). Den Wissenschaftlern ist es gelungen, aus embryonalen Mäusestammzellen neben den Keratinozyten auch Fibroblasten zu züchten. Aus den ausdifferenzierten Keratinozyten konnten sie gezielt eine funktionsfähige Epidermis aufbauen, während die Fibroblasten sich in einer Art Selbstorganisationsprozess unterhalb der Epidermisschicht ansiedelten. Inwiefern sich daraus aber tatsächlich eine funktionsfähige Dermis entwickeln lässt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

