

Braunalgen aus dem Meer:

Der „Heilung“ sehr nahe – mit verkapselten Inselzellen!

Den Diabetes heilen? Um Erfolg zu haben, müssen klinische, technische und experimentelle Forschung eng zusammenarbeiten. Beispiele solcher vielversprechender Kooperation auf dem Weg zur Heilung des Diabetes stellen wir Ihnen vor.

Beim Typ-1-Diabetes kommt es im Rahmen einer autoimmunen Zerstörungsreaktion durch das körpereigene Immunsystem zu einem völligen Verschwinden der insulinproduzierenden Betazellen, die sich in kleinen hormonbildenden Organen befinden – den *Langerhansschen Inseln* innerhalb der Bauchspeicheldrüse. Die einzige Möglichkeit, Patienten mit Typ-1-Diabetes zu befreien von den häufigen Insulininjektionen und der regelmäßigen Blutzuckermessung, ist es, die Betazellen zu erset-

zen – durch die sehr aufwendige Transplantation einer Bauchspeicheldrüse oder durch die *Inselzelltransplantation*.

Die Inselzelltransplantation

Beim letzteren Verfahren werden die Langerhansschen Inseln aus den Bauchspeicheldrüsen von Organspendern isoliert, aufgereinigt und durch die Lebervene in die Leber des Empfängers infundiert und damit transplantiert; auf diese Weise kann zumindest vorübergehend die blutzuckerabhängige Regulation der körpereigenen Insulinsekretion wiederhergestellt und so der Blutzuckerstoffwechsel stabilisiert werden.

Beide Verfahren haben große Nachteile: Zum einen das Problem der Organknappheit – für eine erfolgreiche Inselzelltransplantation braucht man bis zu drei Spenderorgane, und schon heute steht nur für einen von 1 000 potentiellen Empfängern ein mögliches Spenderorgan zur Verfügung. Zum anderen besteht das Problem der Organab-



stoßung: Man muss starke immununterdrückende Medikamente einnehmen, die schwerwiegende Nebenwirkungen haben können.

Derzeit nur für wenige

Daher kommen Pankreas- und Inselzelltransplantation derzeit für wenige Patienten in Frage, die bereits immunsuppressive Medikamente einnehmen oder künftig einnehmen müssen – z. B. im Rahmen einer Nierentransplantation oder bei lebensbedrohlichen Komplikationen wie schweren, nicht behandelbaren Unterzuckerungen.

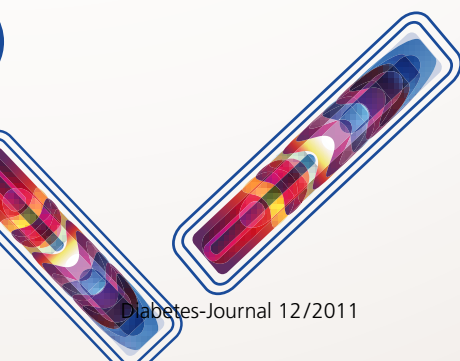
Im Labor für Inselzellforschung an der *Universitätsmedizin Mainz* verfolgen wir zwei unterschiedliche Strategien für Lösungsansätze: 1. die Transplantation *verkapselter Inseln* und 2. die *Kryokonservierung* von Inselzellen.

Verkapseln mit Braunalgen

Die Transplantation verkapselter Inselzellen ist ein vielversprechender zukünftiger Therapieansatz bei Typ-1-Diabetes, der von der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen eines vom *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)* geförderten Projekts erforscht wird in enger Kooperation mit dem *Fraunhofer-Institut in St. Ingbert* und dem *IKFE* in Mainz. Bei

„Kryokonservierung“:

Hier werden *Langerhanssche Inseln* in flüssigem Stickstoff bei -196 °C tiefgefroren gelagert. Vorteile wie *Sammeln von Inselzellen, bis genügend vorliegen für eine Transplantation.*



dieser Form der Inselzellersatztherapie werden aus Spenderorganen isolierte Inseln mit einem speziell für diesen Zweck entwickelten hochreinen *Alginat* ummantelt und in die Bauchhöhle oder unter die Haut transplantiert.

Nicht als Fremdgewebe!

Das Alginat wird aus dem Stützgewebe von *Braunalgen* gewonnen; es bildet eine Art stabiles Gel, das sich durch seine *halbdurchlässigen* Eigenschaft hervorragend für die Verkapselung eignet; durch die Alginatkapseln können die Inseln mit Nährstoffen und Sauerstoff aus der Umgebung versorgt werden – und sie sind auch in der Lage, den Blutzucker in der Umgebung zu erfassen und bedarfsgerecht Insulin auszuschütten. Der große Vorteil der Verkapselung ist, dass das körpereigene Immunsystem die transplantierten verkapselten Inselzellen nicht als Fremdgewebe erkennt und sie auch nicht abstößt. Der Patient ist daher nicht auf die lebenslange Einnahme immunsuppressiver Medikamente angewiesen! Dieser Vorteil wiegt schwer, denn immunsuppressive Medikamente haben zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen: So kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder einem erhöhten Infektionsrisiko kommen. Außerdem haben die Medikamente oft selbst eine den Diabetes auslösende oder verstärkende Wirkung.

Frisch aus dem Meer

Die sehr aufwendige Alginat-Herstellung und -Verkapselung wurde von den Partnern des Forschungsverbands speziell für die Verkapselung der Inselzellen entwickelt und optimiert. Für die Herstellung des neuen hochwertigen Alginats werden die Algen frisch aus dem Meer vor der chilenischen Küste geerntet, es wird sehr geachtet auf eine hochreine Präparation und optimale Zusammensetzung – so treten beim Alginat weit weniger toxische und allergische Reaktionen auf, als dies bei konventionellem Algenmaterial der Fall ist.

Im Tiermodell wurde der therapeutische Ansatz erfolgreich an Mäusen getestet; dabei wurden im Labor Inseln aus den Bauchspeicheldrüsen von Ratten isoliert und mit Alginat verkapselt. Die Inseln wurden dann diabetischen Mäusen in die Bauchhöhle transplan-

tiert, es wird sehr geachtet auf eine hochreine Präparation und optimale Zusammensetzung – so treten beim Alginat weit weniger toxische und allergische Reaktionen auf, als dies bei konventionellem Algenmaterial der Fall ist.

Transplantation verkapselter Inselzellen:

Vielversprechender künftiger Ansatz bei Typ-1-Diabetes. Das Bundesbildungsministerium fördert das Projekt!

Mögliche Lösungsansätze



Mikroverkapselung



Kryokonservierung

tiert. So konnte der Blutzuckerstoffwechsel der zuvor massiv diabetischen Tiere auf Dauer normalisiert werden – ohne die Gabe von Insulin oder abstoßungsunterdrückender Medikamente.

Inselzellersatztherapie – zwei Ansätze der Universitätsmedizin Mainz. Die Mikroverkapselung der Inseln mit „Alginat“ ist vielversprechend!

Der „Heilung“ sehr nahe

In einem nächsten Schritt soll das Verfahren der Inselzelltherapie an größeren Tieren getestet werden; verlaufen die Tests ähnlich gut, erfolgt eine Ausweitung auf den Menschen. Optimistischen Einschätzungen zufolge könnte die Inselzelltherapie in 5 bis 10 Jahren beim Menschen eingesetzt werden. Die Transplantation dieser *verkapselten Miniorgane* würde einer *Heilung* des Diabetes sehr

„Alginat“:

Wird gewonnen aus *Braunalgen*. Alginatkapseln erlauben die Versorgung der Inseln und bedarfsgerechte Insulinausschüttung.

Großer Vorteil: Mit Alginat verkapselte Inselzellen werden nicht als Fremdkörper erkannt, also nicht abgestoßen!

nahe kommen, denn die Patienten hätten im Erfolgsfall eine normale Blutzuckereinstellung ohne die nebenwirkungsreiche immunsuppressive Therapie und ohne Blutzuckermessungen und Insulininjektionen. Weiterer entscheidender Vorteil: Bei den bisherigen erfolgreichen Tierversuchen konnten Inseln aus den Bauchspeicheldrüsen von Ratten in Mäuse transplantiert werden – also eine andere Spezies! Dies berechtigt zu der Hoffnung, dass Menschen mit Diabetes zukünftig nicht nur auf

vielleicht viel großzügiger versucht werden, die verlorengegangene blutzuckerabhängige Insulinsekretion bei Menschen mit Diabetes wiederherzustellen durch eine Transplantation verkapselter tierischer Inselzellen.

Die Kryokonservierung

Ein zweiter Lösungsansatz für die Überwindung des Spenderorganmangels und die Verbesserung der Inselzellersatztherapie ist die *Kryokonservierung* von Inseln, ebenfalls im Rahmen eines BMBF-Verbundprojekts entwickelt: Hier werden Langerhanssche Inseln in flüssigem Stickstoff bei -196°C tiefgefroren gelagert; auf dessen Grundlage ließe sich eine Inselzellbank potentieller Spenderorgane anlegen. Die Inseln könnten dann im Bedarfsfall wieder aufgetaut und transplantiert werden.

Die Vorteile

Vorteil der Kryokonservierung wäre erstens, dass mit der Transplantation so lange gewartet werden könnte, bis genügend Inselzellen für eine erfolgreiche Transplantation vorhanden sind; bisher muss die Transplantation bis zu 3- oder 4-mal wiederholt werden, um eine Insulinfreiheit zu erreichen. Zweitens könnten Spenderorgane, die bisher aufgrund einer zu geringen Ausbeute an Inselzellen verworfen werden mussten, kryokonserviert und für eine Transplantation herangezogen werden. Drittens hätte man vor der Transplantation mehr Zeit für die Qualitätssicherung und Untersuchung der Spenderinseln z. B. auf Viren etc. – eine Transplantation von Inselzellen müsste ja nicht mehr unmittelbar dann erfolgen, wenn ein Spenderorgan verfügbar ist! Mit den bisherigen Kryoverfahren, die ja schon erfolgreich für

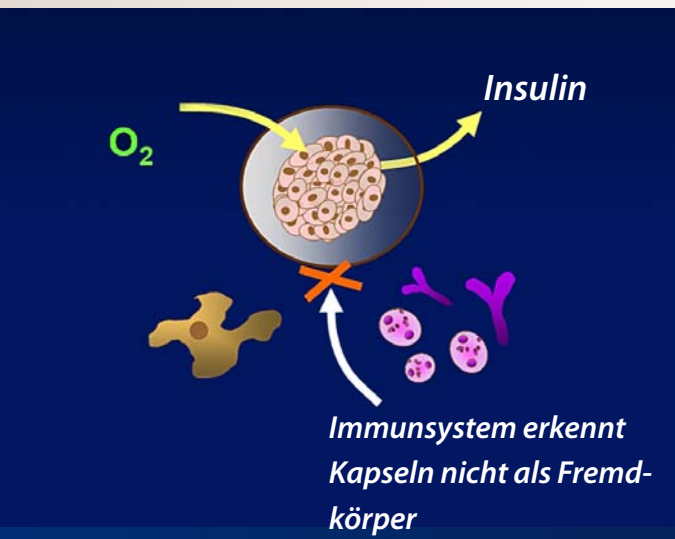
das Einfrieren von Spermien und Eizellen eingesetzt werden, ist es jedoch bisher nicht möglich, die Miniorgane der Langerhansschen Inseln erfolgreich einzufrieren und wieder funktionsfähig aufzutauen. Zu groß war bisher der Verlust von bis über 70 % der Inselmasse und -funktion. Durch eine Miniaturisierung und Automatisierung des Einfrierprozesses konnte nun der Verlust an Inseln beim Auftauen auf 30 % reduziert werden – im Rahmen eines zusammen mit dem *Fraunhofer-Institut für Kryobiotechnologie in St. Ingbert* entwickelten und für die Inselzellen optimierten neuen Einfrierverfahrens! Erstmals wurde so im Tiermodell möglich, einen Diabetes langfristig zu normalisieren – durch Transplantation eingefrorener und wieder aufgetauter Inseln.

Vielversprechend ist auch die Stammzelltherapie: *Vorläufer-* oder *Stammzellen* sollen durch genetische Manipulation oder geeignete Medikamente dazu angeregt werden, sich in Betazellen zu verwandeln und zu vermehren, um damit ausreichendes menschliches Zellmaterial für eine erfolgreiche Betazell-Ersatztherapie zu erhalten. Auch wenn alle die gezeigten Forschungsansätze vielversprechend im Tiermodell sind, ist der Weg bis zur klinischen Umsetzung der experimentellen Verfahren beim Menschen noch weit und voller unbekannter Wagnisse. ■



Kontakt

Prof. Dr. med. Matthias M. Weber
Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
I. Med. Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz
E-Mail: mmweber@uni-mainz.de



Mit „Xenotransplantation“ gegen einen Mangel an Spenderorganen: Inseln aus Bauchspeicheldrüsen konnten erfolgreich von Ratten in Mäuse transplantiert werden – also in eine andere Spezies!

Verkapselte Inselzellen: Optimistischen Einschätzungen zufolge könnte die Inselzelltherapie in 5 bis 10 Jahren beim Menschen eingesetzt werden.

menschliches Spendermaterial angewiesen sein werden.

Von Schwein zu Mensch

Xenotransplantation – die Übertragung funktionstüchtiger Zellen oder Organe zwischen verschiedenen Spezies – scheint also möglich zu werden. Sie ist vielversprechend gerade angesichts zu wenig menschlicher Spenderorgane. Denn sie würde ermöglichen, z. B. Inselzellen aus dem Schwein in den Menschen zu transplantieren. Grundsätzliches Problem der Xenotransplantation könnte sein, dass womöglich tierische Erreger auf den Menschen übertragen werden. Wenn das gelöst werden könnte, könnte in der Zukunft