

## Wohlfühlumgebung als Anschub für Regeneration

**Neue Biomaterialien sind in aller Munde - besonders in der Abteilung „Orale Biotechnologie“, die im Jahr 2008 an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg ins Leben gerufen wurde. Der Laborleiter, Prof. Dr. Thorsten Steinberg, verfolgt einen aus der klinischen Anwendung heraus inspirierten Ansatz. Dieser zielt auf die Entwicklung von wundheilungsunterstützenden Biomaterialkonzepten ab. Hier kommt man um die Grundlagenforschung nicht mehr herum, vor allem, wenn es darum geht, die erforderlichen Parameter einer Wohlfühlumgebung des Zielgewebes zu ermitteln. Diese sollen direkt in die Entwicklung von geeigneten Biomaterialien zur Deckung von Defekten in der Mundschleimhaut oder der Cornea fließen sollen.**



Möchte, dass Fibroblasten und Keratinozyten sich wohlfühlen: Prof. Dr. Thorsten Steinberg  
© privat

Gemeinsam mit dem Abteilungsleiter Prof. Dr. Pascal Tomakidi kam Prof. Dr. Thorsten Steinberg aus Heidelberg nach Freiburg, um die Orale Biotechnologie am Universitätsklinikum Freiburg aufzubauen. Die Intention dieses Lehrstuhls ist es, regenerative Ansätze für verschiedene Körpergewebe zu verwenden, um entsprechende Biomaterialien auf den Weg zu bringen. Dafür leisten Steinberg und Tomakidi viel Schnittstellenforschung mit Kollegen aus der Biologie, der Materialforschung und -entwicklung sowie der Regenerativen Medizin. „Zuerst müssen wir herausfinden, welche Erfordernisse die verschiedenen Gewebe und deren Zellen aufweisen“, erklärt Steinberg, „um diese Erkenntnisse in die Entwicklung von Biomaterialien einbauen zu können.“ Das Labor der Abteilung ist GLP-zertifiziert. Diesen Status besitzt in Baden-Württemberg nur noch ein weiteres Uniklinik-Labor (an der Universität Tübingen). Das heißt, diese Labore dürfen Sicherheitsprüfungen an Medizinprodukten durchführen, deren Ergebnisse eine gesundheitsrelevante Risikobewertung für die spätere Zulassung ermöglichen sollen. Hilfreich ist dies laut Steinberg, um als akademisches Labor auch aus der Industrie Forschungsaufträge zu erhalten.

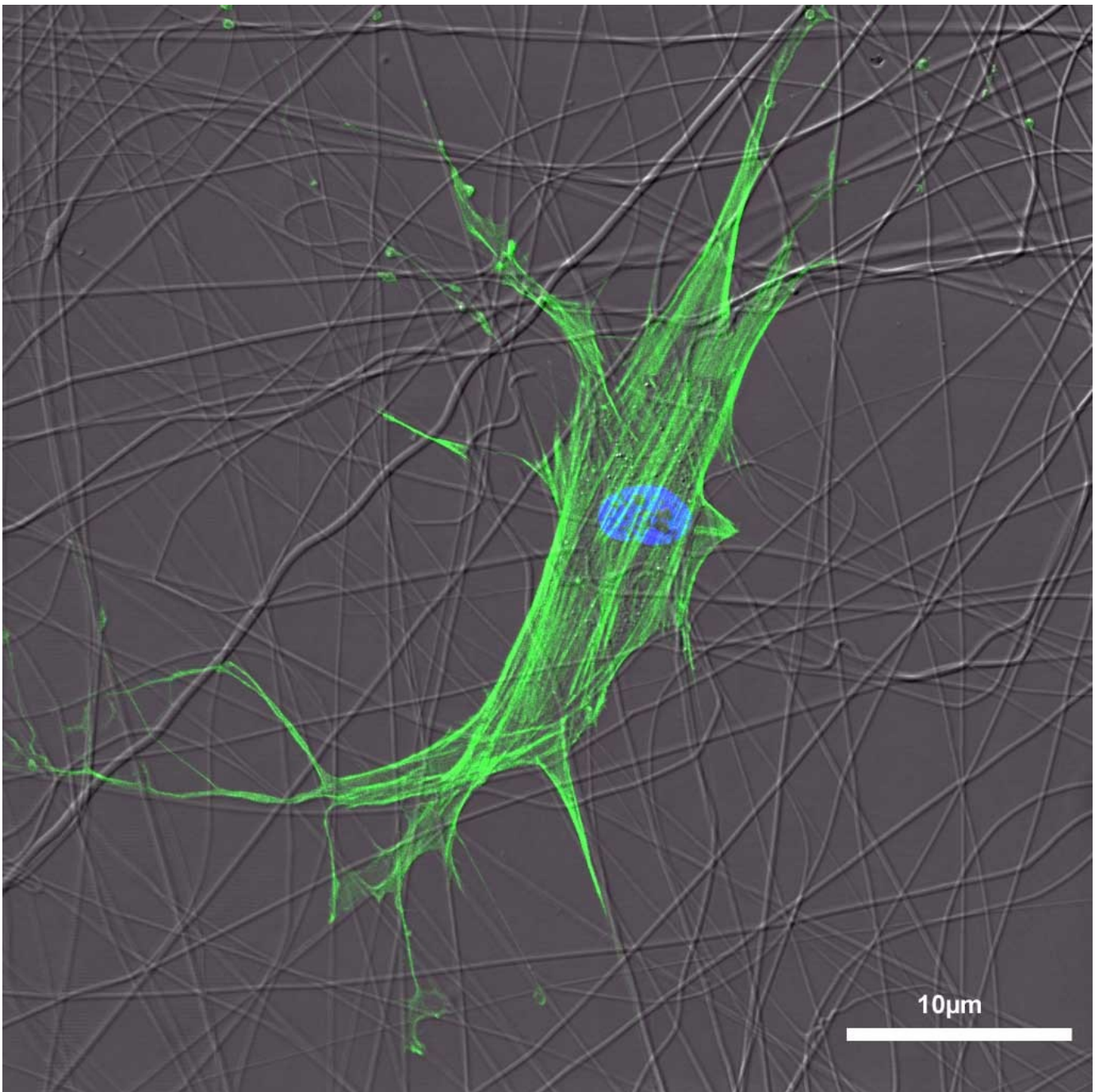
### 3D-Zellkultursysteme als Prüfstation

Zwar gibt es bereits eine Reihe von Wundheilungsmaterialien auf dem Markt, allerdings besteht gerade auf dem Gebiet der Weichgeweberegeneration Bedarf, an die jeweilige Wundsituation angepasste bioinspirierte Materialien zu entwickeln. Diese sollen neben einem verbesserten regenerativen Potenzial auch den Ansprüchen im klinischen operativen Umgang gerecht werden. Steinbergs Ziel ist unter anderem, ein Biomaterial zur Behandlung parodontaler Erkrankungen, etwa Parodontitis, zu entwickeln, das einen Volumengehalt bei sehr tiefen Wunden liefert und die Selbstheilung anregt.

Der Schwerpunkt der Oralen Biotechnologie in der regenerativen Gewebemedizin liegt nicht nur auf oralem Gewebe. Vielmehr haben Steinberg und Tomakidi bereits 3D-Kultursysteme etabliert, mit denen sich zukünftige Biomaterialien unter In-vitro-Bedingungen testen lassen. So können die Wissenschaftler Gewebeäquivalente der Haut, der Mundschleimhaut oder auch der menschlichen Cornea in vitro nachbauen. „Das Hautmodell reflektiert natürlich nicht eins zu eins die In-vivo-Situation“, betont er, „aber es ist möglich, die Stratifizierung, also die Schichtung sowie die Differenzierung des Hautepithels mit dem darunterliegenden Bindegewebe nachzubilden.“

### Zelluläre Grundlagen der 3D-Kulturen

Die „in-vivo-nahen“ Kultursysteme enthalten eine Trägermatrix aus dem Kollagen Typ I, das auch Bestandteil von menschlichem Bindegewebe ist, und in der sich darin eingebettete Fibroblasten sehr wohlfühlen. Darüber werden humane Keratinozyten kultiviert, die das Epithel der Haut und der Mundschleimhaut bilden. „Die Zellen wachsen auf dem Trägermaterial, und durch die Wachstumsfaktoren, die sie wechselseitig sezernieren, kommunizieren die Keratinozyten mit den Fibroblasten“, erläutert Steinberg. Die epithelialen Keratinozyten werden für die Kultur immortalisiert. Das bedeutet, sie werden mit viralen Onkogenen des HPV-Typ 16 gentechnisch verändert, um die Zellzykluskontrolle außer Kraft zu setzen. Durch Immortalisieren kann ihre normale altersbedingte Wachstumsbeschränkung umgangen werden. Die Zellen können sich dauerhaft teilen, behalten aber ihr normales Differenzierungsverhalten. Letzteres ist in 3D-Kultursystemen für eine generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse des geprüften Biomaterials auf die In-vivo-Situation unabdingbar. Für die Mundschleimhaut haben Steinberg und seine Kollegen das System bereits so weit etabliert, dass sie es zukünftig auch kommerziell einsetzen können. Dies wäre für Gewebeäquivalente der menschlichen Haut und der Cornea ebenfalls denkbar.

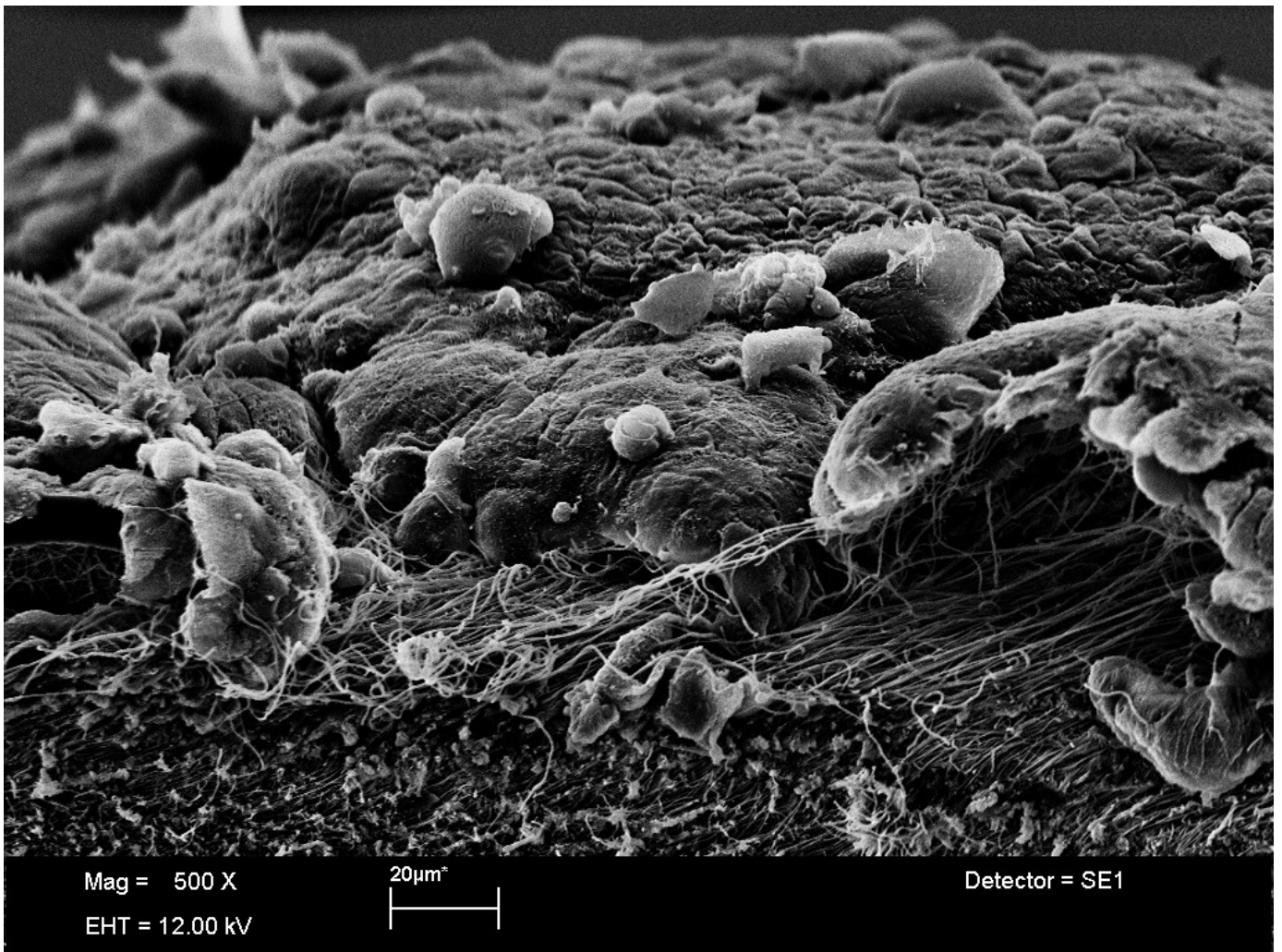


Anfärbung des Aktin-Zellskeletts eines Fibroblasten im Gelatine-Netzwerk  
© Prof. Dr. Thorsten Steinberg, Universitätsklinikum Freiburg

## Entwicklung von innovativen Biomaterialien

Dreidimensionale Zellkulturen sind die Grundlage dafür, neue Biomaterialien vor ihrem klinischen Einsatz zu validieren. „Dafür haben wir aus der Grundlagenforschung Parameter identifiziert, die uns genau sagen, in welchem Milieu sich Zellen so wohlfühlen, dass sie sich auch in einer Wundheilungssituation teilen und differenzieren können“, so der Biologe, „nur so bekomme ich nachher ein neu gebildetes Epithel, und das ist das Ziel.“

Zwei verschiedene Biomaterialien zur Deckung von Gewebsdefekten hat Steinberg auf diesem Weg mit seinem Expertennetzwerk entwickelt und mittels 3D-Zellkulturen auf Biokompatibilität getestet: ein Hydrogel sowie eine Wundheilungsmembran. Das Hydrogel auf Polymerbasis soll krankheits- oder operationsbedingte Löcher in Geweben schließen, zum Beispiel nach Zahnextraktionen. Das biologisch resorbierbare Gel wurde in der AG Prof. Dr. Wilfried Weber am BIOS Centre for Biological Signalling Studies der Universität Freiburg entwickelt und bereits bezüglich einer präklinischen

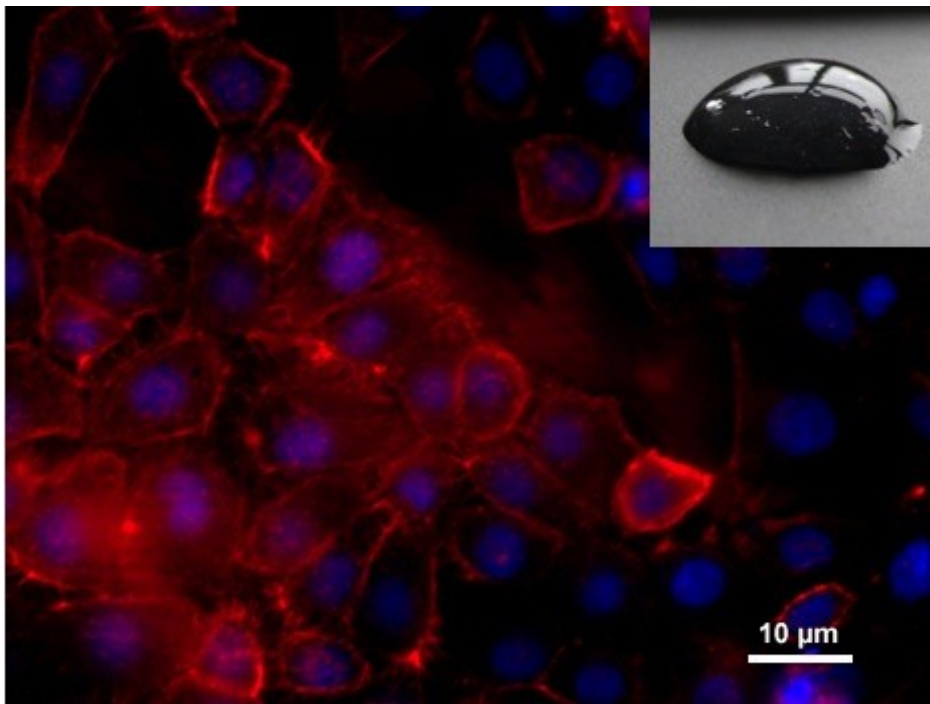


Ein Gelatine-Netzwerk der Wundheilungsmembran mit darüberliegendem In-vitro-Epithel.  
 © Prof. Dr. Thorsten Steinberg, Universitätsklinikum Freiburg

Eignung im Labor der Oralen Biotechnologie getestet. Es wirkt volumenerhaltend und zelladhäsiv, da die Forscher es so konfigurierten, dass es bestimmte Zelladhäsionssequenzen an seiner Oberfläche hat, wie sie beispielsweise auch im Kollagen vorkommen. Diese Sequenzen erlauben es vielen Zelltypen, an der Hydrogeloberfläche zu haften. Die biochemische und biomechanische Beschaffenheit eines Materials ist überaus wichtig, damit das Gewebe den Anstich erhält, den es für seine Regeneration braucht. „Deshalb muss ich hier einen Verbund zwischen Biomaterial und umliegendem Gewebe erhalten“, erklärt Steinberg, „denn nur, wenn die am Wundrand liegenden Zellen eine Umgebung annehmen, migrieren und teilen sich diese Zellen auch.“

## Zahlreiche Einsatzgebiete

Zusammen mit Prof. Dr. Rolf Mülhaupt am Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg realisiert Steinberg ein weiteres Biomaterial, die Wundheilungsmembran. Deren verschiedene Schichten werden mittels Elektrospinning hergestellt, wobei in einem elektrischen Feld nanometerskalierte Fasern auf einem Substrat aufgefangen werden. Die Wundheilungsmembran besteht aus einem Fasernetzwerk dünner und dicker synthetischer sowie natürlicher Polymerfäden mit einem Durchmesser von 90 Nanometer bis 1 Mikrometer. Der Trick hierbei: „Die Zellen können von den Wundrändern in diese Membran einwandern, sich darin teilen und selbst wieder Matrix produzieren und so das Material von innen her mit Matrix und körpereigenen Zellen auffüllen“, erläutert Steinberg. Es ist ihm bereits gelungen, auf dieser Membran 3D-Kulturen der Mundschleimhaut zu rekonstituieren.



Anfärbung des Zellskeletts von Epithelzellen, die auf einer Hydrogeloberfläche mit Zelladhäsionssequenzen wachsen. Rechts oben: Hydrogel.

© Prof. Dr. Thorsten Steinberg, Universitätsklinikum Freiburg

Das Membransystem ist für großflächige Defekte gut geeignet, etwa großflächige Wunden der Haut oder der Mundschleimhaut. Das Hydrogel lässt sich ebenfalls als Membran konfigurieren oder mit einer Membran kombinieren, falls Volumenerhalt und Flächendeckung nötig sind. „Wir sind nahezu völlig frei in der Konfiguration“, sagt Steinberg.

---

## Fachbeitrag

24.02.2014

Stephanie Heyl

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Prof. Dr. Thorsten Steinberg

Laborleiter Orale Biotechnologie

Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Universitätsklinikum Freiburg

Hugstetterstr. 55

79106 Freiburg

Tel.: 0761 / 270-47460

Fax: 0761 / 270-47440

E-Mail: thorsten.steinberg(at)uniklinik-freiburg.de

---

**Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers**



Regenerative Medizin nutzt patienteneigene Ressourcen



# UNIVERSITÄTS FREIBURG **KLINIKUM**