

Stammzellen in regenerativen Therapien

Die Basis für die Regenerative Medizin

Ob für den Zell- und Gewebersatz oder aber zur Unterstützung der Regeneration im Körper – Stammzellen sind der Quell für neue Therapien. Dank der rasanten technischen Fortschritte sind einige stammzellbasierte Therapien bereits in der Klinik angekommen, doch für die meisten Präparate ist der Weg bis zum Patienten noch weit. In Translationszentren in Deutschland wird die Entwicklung der Regenerativen Medizin vorangetrieben. Eine eigene GSCN-Fachgruppe will das für klinische Anwendungen relevante Wissen aus der deutschen Stammzellforschung noch stärker zusammenführen.

Heilen mit Zellen, das ist das zentrale Konzept der Regenerativen Medizin. Die Translation der Erkenntnisse aus den Stammzelllabors in die klinische Praxis hat die öffentliche Diskussion geprägt und die Erwartungshaltung der Patienten befeuert. Doch die Erfahrung lehrt: Der Weg hin zu einer wissenschaftlich fundierten und ausreichend erprobten Zelltherapie ist oft mühsam und langwierig. Bislang hat bei den stammzellbasierten Therapien einzig die Blutstammzell-Transplantation zur Behandlung von Blutkrebs ihren Weg als verbreitete Routine-Anwendung in die Kliniken geschafft. Doch hierfür sind nach wie vor Spender nötig und auch eine Blutstammzelltransplantation birgt trotz der jahrzehntelangen Erfahrung der Ärzte das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen. Auch ein technisches Problem bleibt: Wie bei vielen anderen Gewebestammzellen sind Blutstammzellen im Labor nur schwierig zu vermehren.

Induzierte pluripotente Stammzellen brachten Wende

Deshalb ruhen auch bei deutschen Biomedizinern die Hoffnungen auf den spektakulären Erkenntnissen zur Reprogrammierung von Zellen und den sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen). „Die humane iPS-Technologie bedeutet für uns sicherlich einen Durchbruch“, sagt Ulrich Martin von den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) der Medizinischen Hochschule Hannover. Er ist einer der Initiatoren der GSCN-Fachgruppe zu „Stammzellen in regenerativen Therapien“. Mittels der iPS-Technik haben nun auch Forscher in Deutschland die Möglichkeit, pluripotente Zellen herzustellen, große Mengen zu kultivieren und daraus spezialisierte Zellen herzustellen. „Trotzdem ist klar: Bei von iPS abgeleiteten Zelltherapien stehen Mediziner weltweit noch ganz am Anfang“, sagt Martin. So werden 2014 in Japan erste klinische Studien mit retinalen Pigmentepithelzellen gestartet. In Deutschland würden sich die meisten Gruppen auf andere Anwendungsbereiche pluripotenter Stammzellen konzentrieren – das Wirkstoff-Screening und die

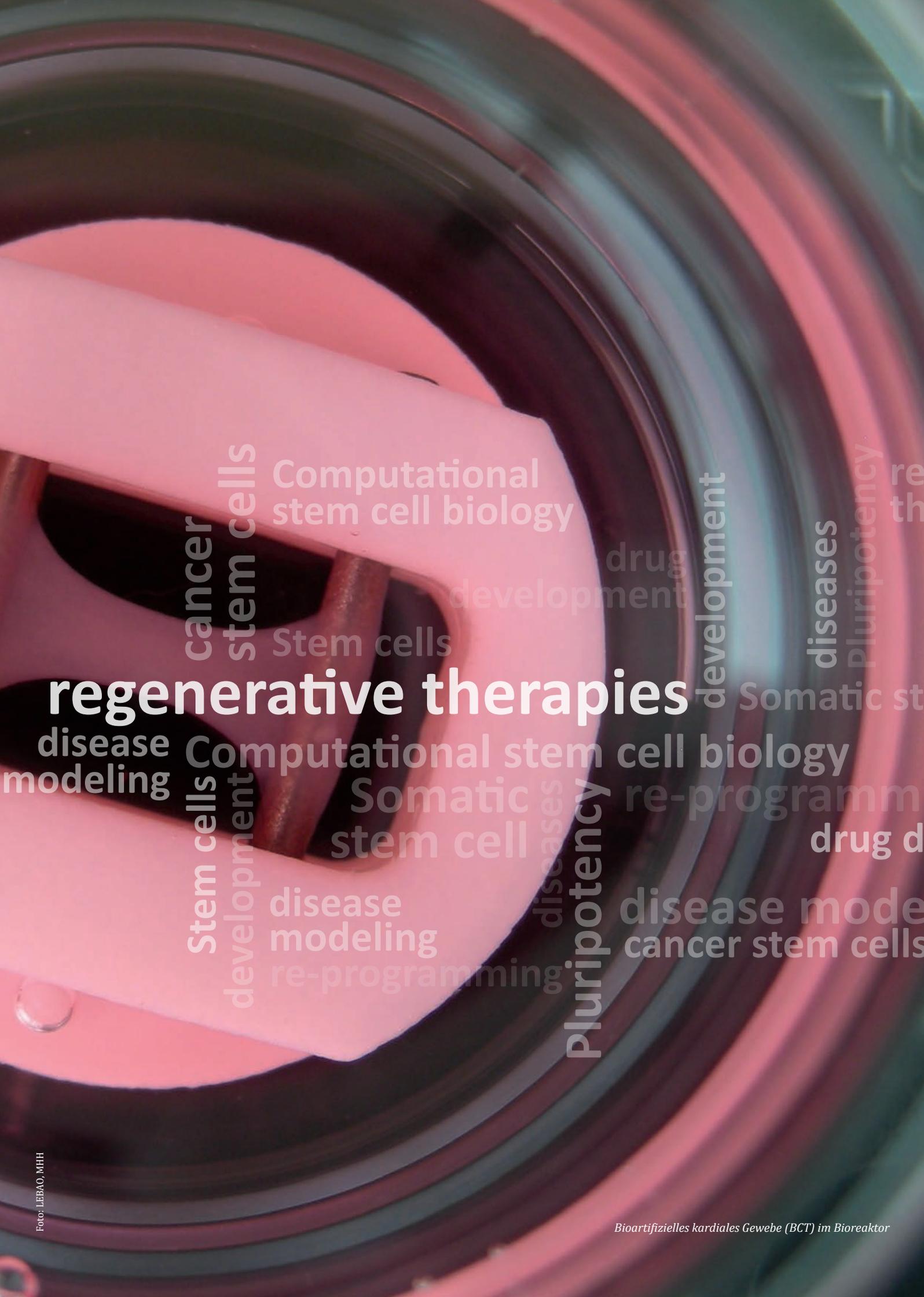
Erforschung von Krankheitsmodellen in der Petrischale (siehe Kapitel Seite 34 ff.). Ulrich Martin hingegen hat auch die therapeutische Anwendung in den Blick genommen: Sein Team hat sich auf die Regeneration von kranken oder verletzten Herzen spezialisiert. In Hannover erproben die Forscher, ob sich via iPS-Technik erzeugter Zellersatz in lädierte Herzmuskel transplantieren lässt. Erste ermutigende Daten am Tiermodell haben die Forscher bereits gesammelt. Eine andere mögliche Anwendung für die gezüchteten Herzmuskelzellen: Sie sollen dereinst das Baumaterial für bioartifizielle Gewebekonstrukte werden.

Sicherheitsaspekte klären

Immer noch seien jede Menge Herausforderungen zu meistern, betont Stammzellforscher Martin. Zwar könne man unterdessen Kontaminationen mit noch undifferenzierten iPS-Zellen, welche bestimmte Tumoren bilden können, heute unter Verwendung neuer Aufreinigungstechniken nahezu ausschließen. „Ein noch nicht gelöstes Problem sind allerdings Mutationen im Erbgut der iPS-Zellen“, so Martin. Solche Mutationen können in Zellkulturen neu entstehen, stammen vor allem aber auch aus den für die Reprogrammierung verwendeten Körperzellen. Ein Sicherheitsrisiko, da die Zellen nach einer molekularen Verjüngungskur später womöglich leichter entarten können. „Die Frage nach einer sichereren Zellquelle oder anderen logistischen Lösungen wie den Aufbau von Zellbanken wird uns in Zukunft intensiv beschäftigen“, sagt Martin. Zu seiner Arbeit gehören die Entwicklung von Strategien zur Entwicklung klinisch sicherer Zellprodukte, etwa auf der Basis von Nabelschnurblut, sowie die Entwicklung neuer Werkzeuge für die Korrektur genetischer Mutationen in patientenspezifischen Stammzellen.

Gewebestammzellen im Fokus

Aufgrund der Gesetzeslage und gemäß der Förderpolitik haben sich Biomediziner in Deutschland traditionell stärker auf die Erforschung des therapeutischen Potenzials von Gewebestammzellen konzentriert. Michael Cross, der an der Leipziger Universitätsklinik das hämatologische Stammzelllabor leitet, ist Co-Initiator der GSCN-Fachgruppe. Cross sieht gerade bei den sogenannten mesenchymalen Stammzellen (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) hierzulande immer mehr Forschungsaktivitäten. „Bei der ersten GSCN-Jahreskonferenz kam ein Drittel der Posterbeiträge zur Regenerativen Therapien aus diesem Feld“, so Cross. Nicht nur weil sich MSCs in Knorpel-, Knochen-, Muskel- und Fettgewebe verwandeln lassen, wird gerne mit ihnen hantiert. Außerdem mildern sie Entzündungs- und Immunreaktionen ab und unterstüt-



regenerative therapies

cancer
stem cells

Computational
stem cell biology

Stem cells

drug
development

development

diseases
Pluripotency

re
th

disease
modeling

Stem cells
development

Computational stem cell biology

Somatic
stem cell

re-programm

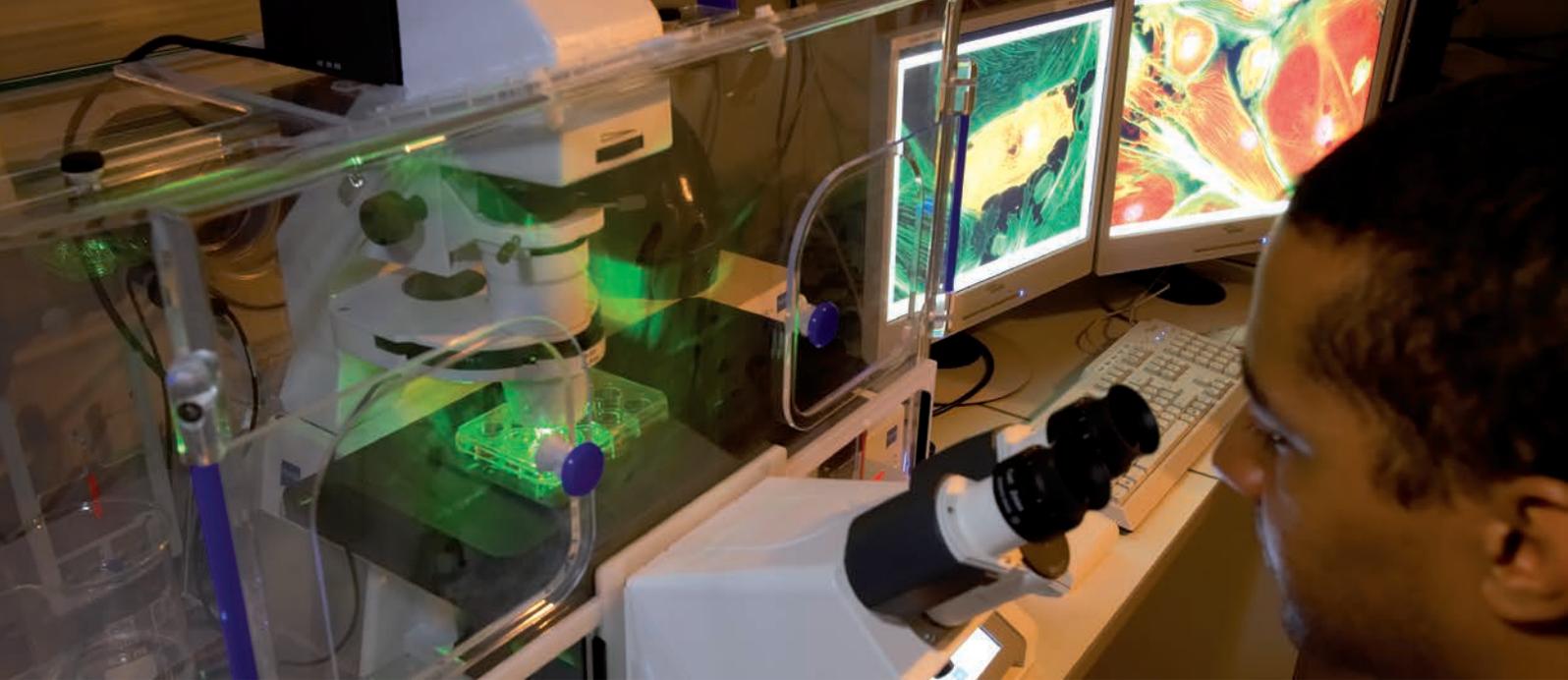
drug d

disease
modeling

re-programming

Pluripotency

disease mode
cancer stem cells



Zellmikroskopie

zen die Entwicklung der Vorläuferzellen des Blutes im Knochenmark. Deutschland zeichnet sich auch im Feld der hämatopoetischen Stammzellen durch viel Erfahrung und gute Zusammenarbeit der spezialisierten Kliniken aus. Hier wird an einer großen Zahl von Kliniken geforscht. „Eine Renaissance erlebt derzeit auch die Gentherapie“, sagt Cross.

Translationsforschung zu Zelltherapien

Wer in Deutschland nach Experten für zellbasierte Therapien sucht, der kommt an den Translationszentren für Regenerative Medizin nicht vorbei. Sie verknüpfen Grundlagenforschung und Anwendungsforschung, sind hierbei betont interdisziplinär aufgestellt und liefern so die wissenschaftliche Basis für zukünftige Therapien. Angestoßen wurde ihr Aufbau in den vergangenen zehn Jahren durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Zur Regenerativen Medizin gibt es mittlerweile fünf große Forschungszentren in Hannover, Berlin, Dresden, Rostock und Leipzig. Im Rahmen weiterer Landesinitiativen sind zuletzt auch im südwestdeutschen Raum um Stuttgart und Tübingen, im Raum Frankfurt am Main und in Würzburg auf zellbasierte Therapien spezialisierte Forschungszentren hinzugekommen.

In Hannover ist das von der DFG finanzierte Exzellenzcluster REBIRTH an der Medizinischen Hochschule Hannover angesiedelt, insgesamt sind dort sieben Forschungseinrichtungen beteiligt. Die Schwerpunkte liegen auf der Erforschung von Erkrankungen der Organsysteme Blut, Herz, Lunge und Leber. Das Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT) unter der Leitung von Hans-Dieter Volk wird vom BMBF, den Ländern Berlin und Brandenburg, der Charité und der Helmholtz-Gemeinschaft getragen. Vier medizinische Bereiche stehen im Fokus: Immunsystem, kardiovaskuläres System, Nervensystem und das Muskel-Skelett-System. In Leipzig ist das Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) aktiv. Das vom BMBF, dem Land Sachsen und der Universität Leipzig geförderte Zentrum arbeitet eng mit dem Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) zusammen. Auf Zelltherapien fokussiert am TRM ein eigener Forschungsbereich, in dem ein breites Spektrum degenerativer Erkrankungen des Nervensystems, der Haut oder des Stützsystems des Körpers ins Visier genommen wird. TRM-Direktor und IZI-Institutsleiter ist Frank Emmrich, der beim GSCN auch eine Fachgruppe zu Technologien in der Stammzellforschung initiiert hat.

Foto: LEBAO, MHH

Der Exzellenzcluster REBIRTH

Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie

REBIRTH wird im Rahmen der Exzellenzinitiative seit 2006 als Exzellenzcluster gefördert. Ziel ist es, innovative Therapien für Herz, Leber, Lunge und Blut zu entwickeln und diese in die klinische Anwendung zu überführen. Dafür arbeiten Mediziner, Physiker, Chemiker, Biologen, Ingenieure, Juristen und Ethiker in den Forschungsschwerpunkten Stammzellbiologie, Reprogrammierung von Zellen für Zelltherapien, Krankheitsmodelle und Tissue Engineering zusammen. Die Begutachtung zur zweiten Förderperiode zeigte, dass sich REBIRTH erfolgreich als international renommiertes Zentrum für regenerative Medizin etablieren konnte.

Beteiligte Partner

- Medizinische Hochschule Hannover
- Leibniz Universität Hannover
- Laser Zentrum Hannover
- Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin Hannover
- Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Nutztiergenetik Mariensee
- Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
- Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Münster



Exzellenzcluster REBIRTH
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
www.rebirth-hannover.de

Das DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) ist eine weitere Top-Adresse in Sachsen. Der Einsatz von stammzellbasierten Therapien für fünf medizinische Indikationen wird hier erforscht: Hämatologie, Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen, Knochen- und Knorpelersatz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Auf die klinische Erprobung einer speziellen Zelltherapie ausgerichtet hat sich das Referenz- und Translationszentrum für kardiale Stammzelltherapie in Rostock. Unter Federführung von Gustav Steinhoff wird von hier aus die multizentrische Studie namens „PERFECT“ koordiniert. Hierbei werden CD133+ Zellen aus dem Knochenmark bei Herzinfarktpatienten isoliert und später während einer Bypass-Operation wieder in den Herzmuskel injiziert. Dort kurbeln die Zellen durch Abgabe eines Mix von Molekülen die Regeneration der betroffenen Bereich wieder an, so die Hoffnung der Forscher. Auch die Gesundheitsregion REGiNA im Raum Stuttgart und Tübingen hat sich als Translationsstandort für zellbasierte Therapien etabliert. Im Rahmen der hessischen Landesexzellenzinitiative ist mit dem LOEWE-Zentrum für Gentherapie und Zelltherapie im Raum Frankfurt am Main ein Forschungszentrum entstanden, das innovative Therapieverfahren insbesondere für kardiovaskuläre und hämatologische Erkrankungen entwickelt und klinisch anwendet. In München wird an mehreren Universitätskliniken und am Helmholtz Zentrum an der Entwicklung von Zelltherapien gearbeitet. In Würzburg wiederum ist der Aufbau

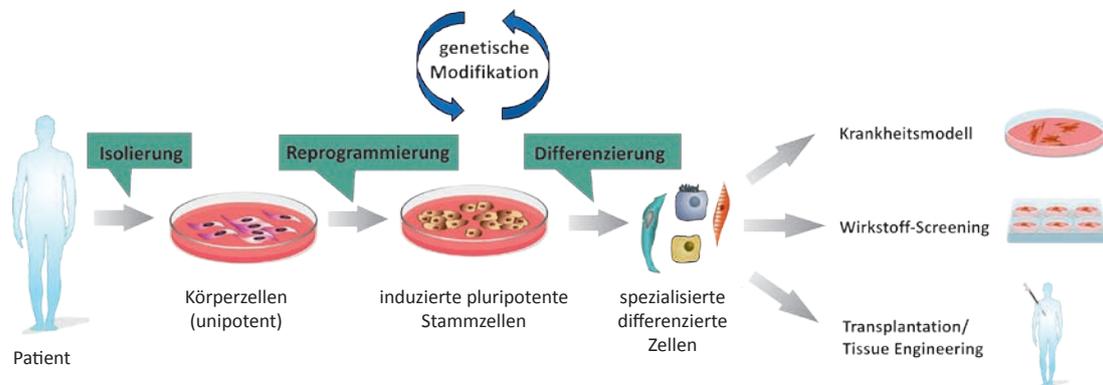
eines Fraunhofer Translationszentrums für Medizinprodukte und zellbasierte regenerative Therapien geplant. Und auch Nordrhein-Westfalen ist ein Kraftzentrum, an mehreren Standorten wie in Aachen, Bochum, Bonn, Düsseldorf, Köln und Münster werden Technologien und Zellquellen für Stammzelltherapien der Zukunft erforscht.

Für Zulassungsfragen sensibilisieren

In der GSCN-Fachgruppe sind Experten und Nachwuchswissenschaftler aus den Forschungszentren zum Austausch eingeladen, um von Erfahrungen, Know-how und Ressourcen zu profitieren, sagt Martin. In einem solchen Forum böten sich Anknüpfungspunkte für neue Kooperationen, auch auf internationaler Ebene. So arbeiten heute bereits Forscher in EU-Netzwerken oder aber in vom Bundesforschungsministerium geförderten Kooperationsprojekten mit Stammzellforschern in den USA zusammen an Strategien für die Zelltherapien von morgen. Auch gelte es, die Interessierten für einen Studien- und Behördenmarathon zu sensibilisieren: „Es ist wichtig, einen langen Atem mitzubringen und sich rechtzeitig um zulassungsrelevante Fragen zu kümmern“, so Martin. Für solche Fragen hat das GSCN auch eine strategisch ausgerichtete Fachgruppe „Klinische Studien und regulatorische Prozesse“ etabliert, initiiert von Hans-Dieter Volk, Andreas Kurtz (beide Berlin) und Torsten Tonn aus Dresden.

Text: Philipp Graf

Grafik: LEBAO, MHH/ Randt Diestel



Herstellung von induzierten pluripotenten Stammzellen (siehe Seite 18 ff.) und ihre Anwendung in Regenerativen Therapien, Modellsystemen für Krankheiten und Wirkstoffsuche (siehe Seite 34 ff.)

Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien BCRT



Das Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien (BCRT) forscht als interdisziplinäres Translationszentrum zu körpereigenen Heilungsprozessen und entwickelt darauf aufbauend neue Therapien und Diagnostika für die klinische Anwendung.

Forscher und Ingenieure arbeiten am Zentrum Hand in Hand für eine Medizin der Zukunft, bei der Erkrankungen frühzeitig erkannt werden, um die individuellen Heilungspotentiale des Patienten optimal zu nutzen. Insbesondere forschen wir zu Erkrankungen des Immunsystems, des Bewe-

gungsapparates, des Herz-Kreislauf-Systems sowie der Niere, die bisher nur unbefriedigend behandelt werden können. Frühzeitige Kooperationen mit Industrieunternehmen, Krankenkassen und Zulassungsbehörden sowie weiteren Partnern erhöhen die Verwertungschancen der neuen Ansätze und ermöglichen flexible Finanzierungsoptionen.

BCRT · Charité - Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
www.b-crt.de

