

Regenerative Medizin

Zelltherapien auf dem Prüfstand

Mit Zellen heilen – das ist das Leitmotiv der Regenerativen Medizin. In einigen Anwendungsfeldern wie in der Blutkrebsmedizin sind Stammzellen als Therapeutikum längst Routine. Die großen Erwartungen, die man nicht zuletzt in Deutschland in adulte Stammzellen für die Behandlung anderer Erkrankungen gesetzt hat, haben sich nur in wenigen Fällen erfüllt. Nachdem Forscher jedoch immer besser verstehen, wie adulte Stammzellen wirken, gibt es auch hier vielversprechende Anwendungen, die in klinischen Studien auf Sicherheit und Wirksamkeit getestet werden. Mit dem gewachsenen Know-how im Umgang mit pluripotenten Zellen ist unterdessen eine neue Ära der Zellersatztherapie angebrochen. Ob Augenleiden, Diabetes oder Herzinfarkt-Therapie: Weltweit und auch in Europa werden bereits Patienten mit Ersatzgewebe behandelt, das auf pluripotenten Stammzellen basiert.

O b für den Zell- und Gewebersatz oder aber zur Unterstützung der Regeneration im Körper – Stammzellen sind eine vielversprechende Quelle für neue Therapien. Doch die Translation der Erkenntnisse aus den Laboren in die klinische Praxis gestaltet sich schwierig. Denn zellbasierte Therapien sind hochkomplex und meist auf den einzelnen Patienten zugeschnitten. Sie müssen dabei strikten regulatorischen Anforderungen und Herstellungsstandards genügen. Wie andere Arzneimittel müssen auch stammzellbasierte Therapien in klinischen Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit getestet werden. Das klinische Studienregister *clinicaltrials.gov* verzeichnet weltweit mehrere tausend Studien, in denen Stammzellen eine Rolle spielen. In Europa sind es knapp 200, in Deutschland geht das zuständige Paul-Ehrlich-Institut von 35 klinischen Stammzellstudien aus (siehe Interview mit Egbert Flory).

Vorangetrieben wird die klinische Erforschung der zellbasierten Therapien in Deutschland an den Translationszentren für Regenerative Medizin, deren Aufbau vom Bund und Ländern sowie von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) vor mehr als zehn Jahren angestoßen wurde (Überblick: GSCN-Jahresmagazin 2013/14). Dazu zählen der Exzellenzcluster REBIRTH in Hannover, das Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), das TRM in Leipzig (bis 2015), das RTC in Rostock und das DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD). Auch das im Rahmen der hessischen Exzellenzinitiative aufgebaute LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT) hat sich im Raum Frankfurt am Main als Zelltherapie-Forschungshochburg formiert.

Welcher Zelltyp für welches Organ?

Die Regenerative Medizin stützt sich auf zwei heilungsfördernde Eigenschaften von Stammzellen: Sowohl plu-

ripotente als auch multipotente Stammzellen machen es möglich, Ersatzgewebe herzustellen. Bei Erkrankungen wie Augenleiden (z. B. Morbus Stargard), Parkinson, Herzinfarkt oder Diabetes werden ganz bestimmte Zelltypen zerstört. Sie eignen sich besonders für eine Zellersatztherapie, bei der das nachgezüchtete Gewebe die verlorenen Organfunktionen ersetzen und die Regeneration unterstützen soll. Andererseits geben Stammzellen wie eine lebende „Apotheke“ einen Cocktail an Wachstumsfaktoren und Botenstoffen ab, die die Regeneration fördern oder das Immunsystem günstig beeinflussen. Welcher Zelltyp ist für welche Erkrankung der beste? Während traditionell Zelltherapien auf adulten Stammzellen basieren, bricht sich derzeit eine neue Generation von Zellersatztherapien Bahn: Weltweit und auch in Europa werden Präparate erprobt, die auf humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) und induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) basieren.

Blutstammzelltherapie gegen Leukämien

Der Routinier unter den Stammzelltherapien ist mehr als 50 Jahre alt und in der Blutkrebsmedizin heute nicht mehr wegzudenken: die Blutstammzelltransplantation. Sie basiert auf Blutstammzellen, die entweder per Knochenmarkspende oder durch die Gewinnung peripherer Blutstammzellen aus dem Blut des Patienten selbst oder aber von geeigneten Spendern gewonnen werden. Bei dem jüngeren Verfahren der Blutstammzelltransplantation werden die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark mit Medikamenten mobilisiert und ins Blut gelockt. Hier können sie wie bei einer etwa fünf Stunden dauernden Blutspende entnommen und mithilfe einer Art Blutwäsche herausfiltert werden. Überträgt man die Zellen den Patienten nach der Chemotherapie per Bluttransfusion, nisten sie sich selbständig in sogenannten Nischen im Knochenmark ein, vermehren sich und starten die Blutbildung von neuem. Mit der Zeit baut sich so auch ein neues Immunsystem auf.

„Die Gewinnung der Stammzellen aus dem peripheren Blut hat den Aufwand einer Stammzellspende spürbar vereinfacht und die Bereitschaft zum Spenden deutlich erhöht“, sagt Torsten Tonn, der den Lehrstuhl für Transfusionsmedizin der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus an der TU Dresden innehat. Der Experte beobachtet in den vergangenen Jahren jedoch auch eine Renaissance der Knochenmarkspende. „Sie führt in manchen Fällen zu we-

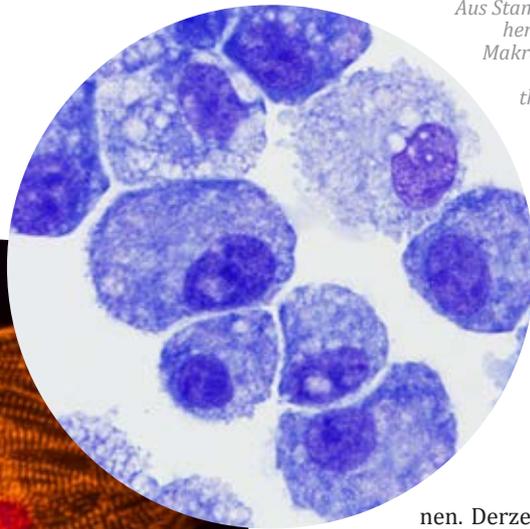


niger Nebenwirkungen und Abstoßungsreaktionen“, sagt Tonn, der auch medizinischer Geschäftsführer des DRK-Blutspendediensts Nord-Ost ist. Nach den Zahlen des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) wurden 2014 in Deutschland 3.220 allogene und 3.241 autologe (also körpereigene) Blutstammzelltransplantationen durchgeführt.

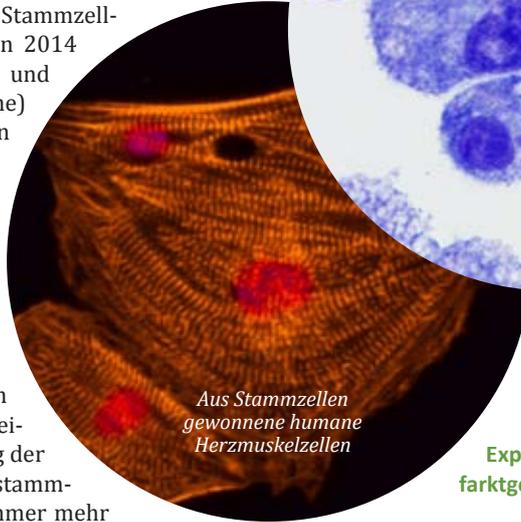
Auch wenn die Stammzelltherapie für die Leukämiebehandlung inzwischen Routine ist, birgt sie immer noch Risiken und Nebenwirkungen, etwa Abstoßungsreaktionen oder Infektionsgefahren. Deshalb versuchen Mediziner, das Konzept immer weiter zu verfeinern und die Wirkung der Zelltherapie zu steuern. „Die Blutstammzelltransplantation wird heute immer mehr als Immuntherapie verstanden, und ein wichtiger Trend ist, das Transplantat biotechnologisch noch gezielt zu bearbeiten“, erläutert Tonn. Auf dem Weg zum maßgeschneiderten Transplantat gehe es darum, aus dem Zellmix ungewollte oder störende Immunzellen herauszufiltern, andere wiederum würden extra angereichert, um die Immunabwehr des Empfängers zu unterstützen.

Stammzellen-Kombi-Therapie

Ein weiterer Trend: Die Blutstammzelltherapie wird mit sogenannten mesenchymalen Stamm-/Stromazellen (MSCs) kombiniert. Das Besondere an diesen adulten Zelltypen, die ebenfalls aus dem Knochenmark sowie auch aus anderen Geweben gewonnen werden: sie besitzen sogenannte immunmodulatorische Eigenschaften, können also eine überschießende Immunreaktion im Körper abdämpfen. Mit den MSCs als immunsuppressive Zellen wollen Mediziner eine gefürchtete Komplikation in den Griff bekommen, die *Graft versus Host Disease* (GvHD), bei der sich die Immunzellen des Spendertransplantats gegen Zellen des Empfängers richten und heftige Abwehrreaktionen hervorrufen können.



Aus Stammzellen hergestellte Makrophagen für den therapeutischen Einsatz



Aus Stammzellen gewonnene humane Herzmuskelzellen

nen. Derzeit werden auf der Basis von MSCs vielversprechende Therapiekonzepte in zahlreichen klinischen Studien erprobt.

Experimentelle Zelltherapien für infarktgeschädigte Herzen

Stammzellen des Knochenmarks werden auch für die Regeneration von infarktgeschädigten Herzen verwendet. Deutsche Forscher gehören zu den Vorreitern bei der experimentellen Stammzelltherapie am Herz.

Die Anfänge im Jahr 2001 waren aus heutiger Sicht allerdings wenig rühmlich. Da hatte der Düsseldorfer Kardiologe Bodo-Eckehard Strauer weltweit erstmals körpereigene Zellen aus dem Knochenmark für die Behandlung einiger Herzinfarktpatienten eingesetzt. Ein kühnes Experiment, erst Monate zuvor war dieser Eingriff bei Mäusen beschrieben worden. Es folgten weitere Heilversuche mit vielversprechenden Ergebnissen, doch mittlerweile wird die übereilige Translation in der Fachwelt äußerst kritisch gesehen. Strauers vermeintliche Therapieerfolge gründen offenbar auf etlichen Ungereimtheiten und handwerklichen Mängeln, wie britische Forscher in mehreren Veröffentlichungen aufgezeigt haben. Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und das Universitätsklinikum haben wegen des Verdachts auf wissenschaftliches Fehlverhalten ein Disziplinarverfahren eingeleitet, das derzeit noch andauert.

Fotos: MPI für molekulare Biomedizin / Boris Greber, MHH / Mania Ackermann

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 Bewegungsapparates, 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



In den 2000er Jahren begannen Mediziner weltweit, verschiedene Zelltypen aus dem Knochenmark zu verwenden und sie entweder in die geschädigten Stellen des Herzens zu injizieren oder über die Herzkranzgefäße in den Pumpmuskel zu infundieren. Als Meilenstein der kardialen Zelltherapie gilt die mit 204 Patienten groß angelegte REPAIR-AMI-Studie um Andreas Zeiher und Stefanie Dimmeler von der Goethe-Universität Frankfurt. Sie nahm nach wissenschaftlich harten Kriterien die Folgen einer Stammzellbehandlung bei Herzinfarktpatienten unter die Lupe. Aus dem Knochenmark von Herzinfarkt-Patienten hatten die Forscher sogenannte mononukleäre Zellen (BMCs) isoliert und diese den Patienten wieder verabreicht. Das Ergebnis der verblindeten, placebokontrollierten und randomisierten Studie: Die Zelltherapie erwies sich als sicher und wirksam.

Die positiven Effekte für die Patienten waren jedoch sehr mild. Die Pumpleistung verbesserte sich im Mittel um 2 bis 3 Prozentpunkte, bei ausgedehntem Herzinfarkt war der Effekt deutlich größer. Auch in der Kombination der harten Endpunkte Tod, erneuter Herzinfarkt und Wiedereinlieferung ins Krankenhaus sind die Ergebnisse statistisch hoch signifikant. Die Frankfurter Forscher wollen weiter Daten sammeln, um den Nutzen der regenerativen Therapie zu untermauern. Andreas Zeiher und Birgit Aßmus sind neben zahlreichen weiteren deutschen Klinikern an der gro-

ßen europäischen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie namens BAMI maßgeblich beteiligt, in der Patienten nach einem großen Herzinfarkt mithilfe eines kardiologischen Eingriffs ebenfalls mit körpereigenen BMCs behandelt werden. Die von der EU mit 6 Millionen Euro unterstützte BAMI-Studie wird in der Fachwelt als zukunftsweisend für das Feld der kardialen Stammzelltherapie gesehen. „2019“ sagt Andreas Zeiher in einem Interview mit dem GSCN, „kann man dann eine Antwort geben, ob die Patienten damit wirklich länger und besser leben.“

Herzmuskelzelle als perfekter Zelltyp

Wie die verabreichten Knochenmarkstammzellen im Herz tatsächlich wirken, ist Forschern allerdings immer noch nicht vollständig klar. Von der ursprünglichen Idee, dass sie sich vor Ort in Herzmuskelzellen verwandeln, haben sich die Regenerationsmediziner verabschiedet. „Die Zellen wirken offenbar indirekt über parakrine Effekte, setzen also Faktoren frei und modulieren Entzündungsprozesse. Aber wenige Tage nach der Injektion sind die Zellen verschwunden“, sagt Wolfram Zimmermann vom Institut für Pharmakologie der Universitätsmedizin Göttingen. Der Herzmediziner hält es deshalb für notwendig, dass man das Startmaterial für kardiale Zelltherapien extrem gut definiert, um Studienergebnisse besser vergleichbar zu machen.

Redefining Stem Cell Excellence

NutriStem® Family of Stem Cell Products



- Defined, serum-free, xeno-free, and feeder-free culture systems for hESC, hiPSC, and hMSC
- Specially developed solutions for attachment, dissociation, cryopreservation and differentiation
- Hundreds of publications
- Complete protocols and application data
- FDA Drug Master File (DMF) available

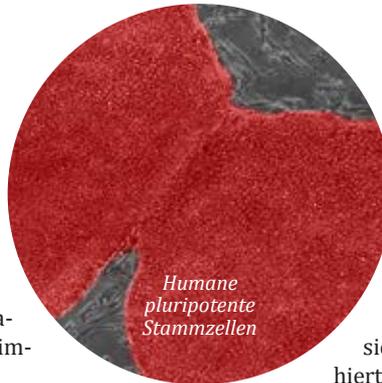
Zimmermann setzt für eine substanzuelle Regeneration von infarktgeschädigten Herzen auf einen anderen Zelltyp – Herzmuskelzellen. „Wenn man untergegangenes und vernarbtes Herzmuskelgewebe ersetzen will, kommen dafür nur Kardiomyozyten infrage“, sagt Zimmermann.

Sein Göttinger Team beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Herstellung von Herzgewebekonstrukten mithilfe des Tissue Engineering. Dazu werden massenhaft Herzmuskelzellen in eine Kollagen-Matrix eingebettet, das entstehende Zellpflaster haben die Göttinger *Engineered Heart Muscle* getauft. Die 16 Quadratzentimeter großen Gewebestückchen enthalten etwa 40 Millionen Kardiomyozyten. „Wir haben den Herstellungsprozess in den vergangenen Jahren optimiert, sodass er robust und unter GMP-Bedingungen abläuft und in die Klinik übertragen werden kann“, so Zimmermann.

Zellen reisen über den Atlantik

Um die Herzmuskelzellen in großen Mengen herzustellen, setzen die Forscher auf humane ES-Zellen und iPS-Zellen. Eine Besonderheit: Die Zellen werden in den USA hergestellt – im Labor von Larry Couture an der City of Hope nach einem von Joseph Wu von der Stanford University entwickelten Verfahren. Es ist ein deutsch-kalifornisches Kooperationsprojekt, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) unterstützt wird. Die Kardiomyozyten werden nach Deutschland verschifft, wo die Göttinger daraus die Gewebekonstrukte herstellen. Zum Teil werden die Herzmuskelpflaster dann sogar wieder zurück nach Kalifornien geschickt. Für Zimmermann eine Demonstration, wie transatlantische Zusammenarbeit funktionieren kann: „Wir können diese logistischen Herausforderungen meistern, die verschickten Zellen überstehen die Reise problemlos“, sagt er.

Die Zukunft der Zelltherapie ist für Zimmermann „allogen“, die Präparate werden also auf körperfremdem Zellmaterial basieren. „Alles andere ist nicht praktikabel und von den Kosten nicht darstellbar, gerade wenn es um eine breite



Humane pluripotente Stammzellen

medizinische Anwendung wie die Herzinfarkttherapie geht.“ Bei Ratten und Mäusen können die Forscher mit ihren Gewebekonstrukten jedenfalls schon überzeugende Ergebnisse vorweisen: In eine Herzinfarkt Narbe implantiert, fügten sich die Zellpflaster gut ein, die Zellen kontrahierten aktiv und integrierten sich sogar elektrisch, die Pumpkraft steigerte sich. Auch wenn man den Tieren humane Zellpflaster einsetzt, überleben die Transplantate und unterstützen die Herzfunktion. Nun werden die Herzpflaster zunächst in Großtierexperimenten auf den Prüfstand gestellt. „Erweist sich die Therapie hier als sicher, wollen wir in ein paar Jahren eine klinische Studie in Göttingen und Stanford starten. Es wäre die erste klinische Testung von künstlichen Herzgewebe im Menschen – mit all ihren Herausforderungen“, sagt Zimmermann.

Auch in Hannover werden Herzpflaster erprobt

Ein ähnliches Ziel verfolgt auch das Team um Ulrich Martin am Exzellenzcluster REBIRTH der Medizinischen Hochschule Hannover. „Wir wollen von iPS-Zellen abgeleitete Herzmuskelzellen in infarktgeschädigte Herzen injizieren oder sie per Gewebepflaster verabreichen“, sagt Martin, der auch der aktuelle GSCN-Präsident ist. Auch die Hannoveraner haben nach erfolgreichen Tests in Nagern bereits Großtierexperimente gestartet, um ihre Zellersatztherapie zu erproben. Eine erste klinische Studie ist in fünf Jahren angepeilt. Das Risiko, dass die transplantierten Zellen im Körper entarten könnten und Tumore bilden, hält Martin für gering. „Die Technologien sind mittlerweile ausreichend zuverlässig und sicher, sodass wir Zellen von guter Qualität in großen Mengen herstellen können.“ Eine Baustelle bleibe eine geeignete Blutgefäßversorgung von dickeren Zell-Pflastern. Daran tüfteln die Experten für Regenerative Medizin in Hannover derzeit noch.

Die vorgestellten Beispiele der Verwendung von Stammzellen für kardiologische Therapien zeigt: Zelltherapien der neuesten Generation könnten auch in Deutschland in nicht ganz so ferner Zukunft ihren Weg in die Kliniken finden.

Text: Philipp Graf

Foto: MHH / Mania Ackermann

DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden

CRTD

Im DFG-Forschungszentrum und Exzellenzcluster für Regenerative Therapien Dresden untersuchen Forscher die Regenerationsmechanismen von Modellorganismen mit dem Ziel, neuartige, regenerative Therapien zur Heilung von bisher für den Menschen unheilbare Krankheiten zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte des Zentrums konzentrieren sich auf Hämatologie/Immunologie, Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen und Knochenersatz.

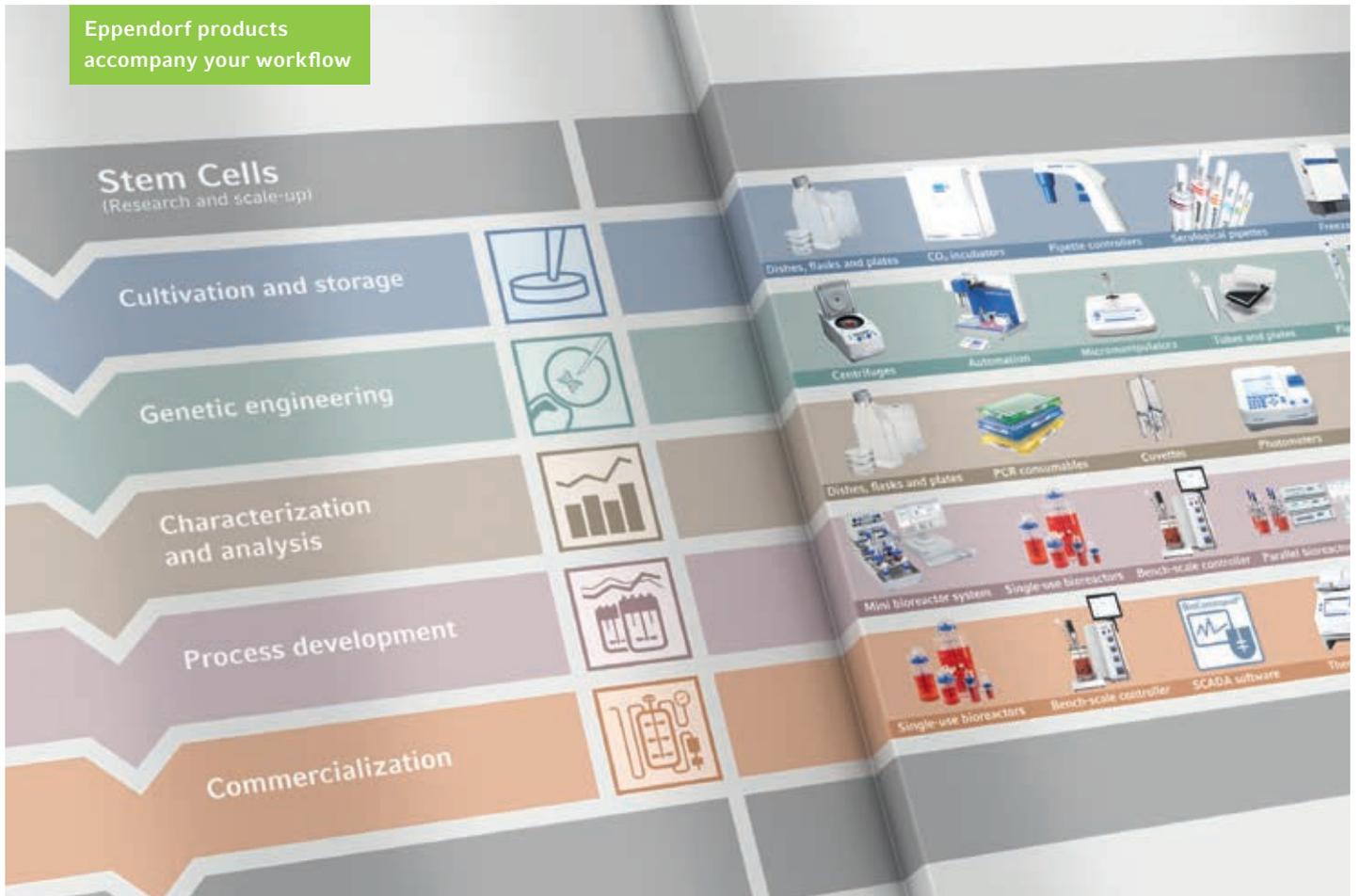
Zur Zeit arbeiten 8 Professoren und 9 Gruppenleiter am CRTD, die in einem interdisziplinären Netzwerk von über 80 Mitgliedern aus 7

verschiedenen Institutionen Dresdens eingebunden sind. Zusätzlich unterstützen 21 Partner aus der Industrie die Forschungsprojekte. Die Synergien im Netzwerk erlauben eine schnelle Translation der Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in klinische Anwendungen.

CRTD / DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden – Exzellenzcluster
Fetscherstrasse 105
01307 Dresden
www.crt-dresden.de



Eppendorf products
accompany your workflow



Being in Process

Stem cells—from Cell Culture Consumables to controlled bioreactors

As a workflow-oriented provider of lab equipment, Eppendorf offers instruments, consumables, and accessories that perfectly fit your processes in the lab. Scientists working with stem cells benefit from comprehensive solutions for cultivation, genetic engineering, characterization, development and scale-up.

- > Dishes, flasks and plates: Significantly improved design for more safety and consistency
- > Bioreactors starting at 60 mL working volumes: precise control of growth conditions
- > Broad range of manipulation and detection devices as well as general lab equipment

www.eppendorf.com/stem-cells