

## **Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 16. September 2010 in Berlin**

### **„Therapeutische Strategien in der Regenerativen Medizin“**

**Prof. Dr. Torsten Strohmeier, Sprecher der Paul-Martini-Stiftung (PMS)**, begrüßt die 85 Teilnehmer, stellt die Stiftung vor und führt kurz in das Thema Regenerative Medizin ein. Dies habe man insbesondere deshalb für diesen Workshop gewählt, da es ein sich rasch entwickelndes komplexes Forschungsgebiet sei, das medizinisch große Chancen verspricht. Anschließend gibt er einen Überblick über das Programm.

**Prof. Dr. Michael Brand, Direktor des Zentrums für Regenerative Medizin Dresden (CRTD)**, vermittelt eine umfassende Übersicht über „Chancen und Risiken der Regenerativen Medizin - Grundlagen“. Ziel dieses Forschungsbereiches ist es, das Potenzial von Stamm- und Vorläuferzellen systematisch zu erfassen und zu nutzen. Mögliche Einsatzgebiete sind insbesondere Herz-Kreislauf-Krankheiten, Diabetes, Osteoporose, Krebs und Autoimmunkrankheiten. Anschließend stellt er die verschiedenen Typen von Stammzellen und deren Gewinnung vor: Embryonale Stammzellen (ES), Adulte Stammzellen (AS) und induzierte pluripotente Stammzellen (iPS). Die Chancen von ES liegen darin, dass aus ihnen potenziell alle Körperzellen gebildet werden können und sie eine expandierbare Zellquelle darstellen. Problematisch ist deren mögliche Teratogenität, die geringe Verfügbarkeit humaner Embryonen, das erforderliche Immunmatching oder die Immunsuppression beim Patienten, die aufwendige Differenzierung. Zudem sind sie ethisch umstritten. AS werden seit über 20 Jahren verwendet, insbesondere bei Leukämien, aber auch bei Haut- oder Knorpeldefekten. iPS können seit 2007 mit Hilfe eines Cocktails von Faktoren durch Rückprogrammierung von Körperzellen gewonnen werden. Offene Fragen betreffen die Sicherheit, die Ähnlichkeit zu ES und die Zulassungsfähigkeit. Zusammenfassend ist die Stammzellforschung wissens- und forschungsintensiv, in Teilen ethisch umstritten, aber sehr vielversprechend.

Seite 1/7

**Kontakt:**

Dr. Siegfried Throm  
Telefon 030 20604-301  
info@paul-martini-stiftung.de

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
www.paul-martini-stiftung.de

Abschließend weist Brand auf die interdisziplinären Forschungszentren in Dresden, Berlin, Leipzig, Münster und Hannover hin und gibt Einblicke, mit welchen Aktivitäten das 2006 etablierte CRTD seine Vision „Heilung durch die regenerative Therapie“ insbesondere bei Diabetes (Inselzelltransplantationen) verfolgt.

**Prof. Dr. Stefan Bornstein, Direktor der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Dresden**, erläutert „Chancen und Risiken der Regenerativen Medizin – Klinische Perspektiven“. Einleitend geht er auf die Probleme bei der klinischen Prüfung der Gentherapie ein (schwere Hepatitis/Fall Gelsinger und Leukämien bei Kindern) und erläutert die komplexen Anforderungen an klinische Prüfungen im Bereich der Regenerativen Medizin, die insbesondere von Zulassungsbehörden, Ethik-Kommissionen und Länderbehörden gestellt werden. Die Regenerative Therapie, deren Ziel die Verbesserung der Gewebefunktion oder die Defektheilung sei, führt zu einem Paradigmenwechsel der klinischen Forschung, da sie im Gegensatz zur bisherigen Arzneimittelentwicklung einen interaktiven Prozess mit bidirektionalem Wissensfluss benötige. Bei den Stammzellen sieht er Chancen bei schweren, bisher kaum behandelbaren Krankheiten wie ALS, systemische Epidermolysis bullosa und Herzerkrankungen. Bei ES und iPS ist das Risiko einer Tumorentwicklung zu beachten. Hier könnten die sogenannten piPS (Protein-induzierte pluripotente Stammzellen), die seit 2009 aus Mauszellen und menschlichen Zellen verfügbar sind, einen Lösungsansatz darstellen. Von entsprechenden Patienten gewonnene iPS werden inzwischen auch schon als Krankheitsmodelle eingesetzt. Abschließend stellt er kurz die Fragestellungen vor, an denen in Dresden gearbeitet wird; dazu gehören: Generierung von Stammzellen aus Fettzellen; welcher Cocktail von Hormonen ist für eine Differenzierung erforderlich; chromaffine Progenitorzellen bei Parkinson; Besserung/Heilung von Diabetes durch Transplantation von humanen Inselzellen oder Regeneration/Vermehrung von Betazellen.

Seite 2/7

**Prof. Dr. Hans-Dieter Volk, Direktor des Berlin-Brandenburgers Centrums für Regenerative Therapien (BCRT)**, erläutert die Funktion von „Translationszentren zum schnellen Übergang von Grundlagenforschung in die klinische und pharmazeutische Praxis“. Die traditionelle Produktentwicklung ist gekennzeichnet durch eine hohe Abbruchrate von Projekten und eine lange Dauer, was hohe Kosten und Risiken bedeute. Für Regenerative Therapien sind Interdisziplinarität, Projektteams und Support von den Bereichen Chemical/Regulatory/Business Development unerlässlich; daher werden Translationszentren eingerichtet, die genau dies ermöglichen. Hinzu kommt eine gesundheitsökonomische Begleitung, die bereits bei Phase I/II-Studien einsetzt. Hierfür ist eine Partnerschaft zwischen Wissenschaft, Kassen, Zulassungsbehörden und Industrie unerlässlich. Anschließend stellt er den Aufbau und die Forschungsschwerpunkte (Immunsystem, Herzkreislauf, z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, Muskel-Skelett und ZNS) des BRCT vor, wobei der Fokus auf der Präklinik und Phase

I-Studien liegt. Dabei wird großer Wert auf Industriepartnerschaften gelegt, um die Projekte bis zur Vermarktung zu bringen.

**Prof. Dr. Ulrich Sack, Stv. Direktor für Forschung des Translationszentrums für Regenerative Medizin (TRM) Leipzig**, referiert zum „Innovationspotenzial der Regenerativen Medizin für Wirtschaft und Technik“. Er konstatierte einen starken Anstieg der Forschungsaktivitäten und damit auch der Forschungskosten im Bereich der neueren Therapien wie der Biomedizin, personalisierten/maßgeschneiderten Therapien und der Regenerativen Medizin; dieser führt folgerichtig zu einer enormen Zunahme von Publikationen, z.B. zu den Themen Tissue Engineering und Zelltherapie. Bei der Finanzierung haben staatliche Gelder einen signifikanten Anteil, wie Daten aus der Schweiz zeigen; dort liegt dieser bei 30 %. Anschließend stellt Sack anhand von Beispielen aus dem TRM Leipzig das wirtschaftliche Potenzial der neuartigen Therapien vor. Im Bereich der Regenerativen Medizin sind neben den derzeit auf dem Markt befindlichen Präparaten mehr als 600 Produkte in Entwicklung. Weit fortgeschritten sind Projekte in Phase III gegen Herzinfarkt, Knochenfrakturen, entzündliche Darmerkrankungen und einige weitere Indikationen, die von verschiedenen Firmen vorangetrieben werden. Der Markt für monoklonale Antikörper zeigt weiterhin hohe Wachstumsraten, wobei einige auch in der Regenerativen Medizin eine Rolle spielen.

Seite 3/7

Weitere wirtschaftlich interessante Felder sind Testsysteme, insbesondere zellbasierte Assays und klinische Studien, die oft im Auftrag vergeben werden, sowie technische Innovationen wie künstliche Haut aus Stammzellen aus Haarbälgen. Neben den Innovationen auf therapeutischem Gebiet hat sich durch die technologischen und logistischen Herausforderungen der Regenerativen Medizin ein völlig neues Feld aufgetan. Die Biologistik befasst sich mit der Integration der Regenerativen Medizin in die Strukturen des Gesundheitssystems, insbesondere des Krankenhauses. Abschließend stellt er fest, dass die Regenerative Medizin in vielen Bereichen wie Entwicklung, Zulassung, Herstellung und Distribution ein enormes Innovationspotenzial bietet.

**Prof. Dr. Graziella Pellegrini, Center for Regenerative Medicine "S. Ferrari" an der Universität von Modena und Reggio Emilia, Italien**, referiert über Epithelial stem cells and Regenerative Medicine“. Sie berichtet von einer regenerativen Therapie von Augenverletzungen, die bereits seit einigen Jahren in ihrer Einrichtung praktiziert wird. Sie wird eingesetzt bei Patienten, deren Augen-Hornhaut in Folge einer Verbrennung undurchsichtig geworden ist und die Fähigkeit zur Regeneration verloren hat. Grund hierfür ist, dass bei diesen Patienten nicht mehr genügend Stammzellen im Limbus – der kreisförmigen Grenze zwischen Horn- und Bindehaut – vorhanden sind. Dem Limbus des anderen Auges entnommene Stammzellen lassen sich jedoch *in vitro* vermehren und in das betroffene Auge implantieren. Bei 77 % der Patienten konnte damit im Verlauf von Jahren die vollständige Sehkraft

wieder hergestellt werden. Bei weiteren rund 13 % der Patienten verbesserte sich die Sehkraft zumindest teilweise, und nur bei 10 % der Patienten sprach die Therapie nicht an. Retrospektive Analysen des Therapieverlaufs der Patienten deuten darauf hin, dass mindestens 3.000 Stammzellen implantiert werden müssen, damit ein Behandlungserfolg erzielt wird. Durch Anwendung dieser Erkenntnis dürfte sich die Effektivität dieser Behandlung künftig noch weiter erhöhen.

**Prof. Dr. Stefanie Dimmeler, Direktorin des Instituts für kardiovaskuläre Regeneration am Zentrum für Molekulare Medizin am Universitätsklinikum Frankfurt a.M.,** präsentiert „Zelluläre und medikamentöse Strategien zur Gewebeprotektion bei Herzerkrankungen“. Sie berichtet von neuen Ansätzen zur Intervention nach Herzinfarkt bei denen die noch recht junge Erkenntnis genutzt wird, dass die Regeneration des Myokards nach Infarkt durch die endogene regulatorische microRNA-92a nachhaltig behindert wird; die physiologische Funktion der microRNA-92a ist derzeit noch unbekannt. Im Tiermodell sei es gelungen, diese microRNA mit dem experimentellen Wirkstoff Antagomir-92a zu neutralisieren und damit die Durchblutung des geschädigten Gewebes und die Herzfunktion im Vergleich zu unbehandelten Tieren signifikant zu verbessern. Auch die Hemmung der microRNA-34 resultierte in einer Besserung der Herzfunktion nach Infarkt. Basierend auf diesen Ergebnissen sollen nun neue Therapien für Patienten entwickelt werden.

Seite 4/7

**Prof. Dr. Matthias Hebrok, Direktor des Diabetes Zentrums an der University of California, San Francisco,** erläutert in seinem Vortrag „Regenerative Therapien des Diabetes mellitus – von Stammzellen zur Transdifferenzierung existierender Pankreaszellen“, wie weit die Arbeiten zu zwei solcher Strategien bereits gediehen sind. So sei es gelungen, aus embryonalen Stammzellen heraus Zellen zu generieren, die in mehreren Aspekten Betazell-Funktionalität aufweisen. Die Stammzellen würden dafür sukzessive mit verschiedenen, natürlichen Wachstums- und Differenzierungsfaktoren behandelt, wodurch der natürliche Differenzierungsweg nachgebildet werden konnte. Ähnliches ist auch mit induzierten pluripotenten Stammzellen gelungen. In beiden Fällen erreicht man allerdings bisher noch keine Volldifferenzierung unter Zellkulturbedingungen, so dass diese Zellen bei Patienten noch nicht einsetzbar sind.

Vieles deutet darauf hin, dass die Zellen zur vollen Differenzierung molekulare Signale benötigen, die *in vivo* von Mesenchym- oder Endothelzellen im Pankreas ausgehen. Nach diesen Signalen wird derzeit intensiv gesucht. Weiterhin erläutert er die Generierung von Vorläuferzellen aus adulten Pankreaszellen, die wiederum in Insulinproduzierende Zellen umgewandelt werden können. Die entscheidenden Signale, die diesen Prozess unter Zellkulturbedingungen leiten können, sind allerdings noch nicht bekannt.

**Prof. Dr. Werner Kramer, Geschäftsführer Forschung & Entwicklung, Sanofi-Aventis, Frankfurt a.M.**, präsentierte „Neue Strategien zur Regenerativen Therapie des Diabetes mellitus – Sicht der Industrie“. Bei insulinpflichtigem Diabetes sollten sich regenerative Behandlungsformen eigentlich besonders einfach entwickeln lassen, weil nur ein einziger Zelltyp regeneriert werden muss – die Insulin produzierenden Betazellen. Doch ist es zwingend nötig, die vollständige Betazell-Funktionalität wieder herzustellen. So muss das Insulin dosisadäquat zum Blutzuckerspiegel sezerniert werden, damit die Ausschüttung einen biphasischen Verlauf zeigt und auch rechtzeitig wieder endet, um Unterzuckerungen sicher ausschließen zu können. Transplantierte Zellen dürfen nicht übermäßig proliferieren und zur Tumorbildung neigen. Eine Betazelltherapie des Typ I Diabetes erfordert eine entsprechende immun-suppressive Therapie, um die transplantierten Betazellen zu erhalten. Um die Betazellfunktion im Körper wieder herzustellen sind fünf Strategien denkbar: 1. In-vitro-Züchtung der Neubildung von Betazellen aus residualen Vorläuferzellen; Antidiabetika vom Typ der GLP-1-Agonisten wirken so, vermutlich allerdings nicht in ausreichendem Maße. 2. Transplantation von Betazellen von Spendern, wie dies z.B. in Dresden bereits praktiziert wird. Problem sei hier insbesondere die zu geringe Spenderzahl. 3. Züchtung von Betazellen *in vitro* aus Pankreas-Progenitorzellen. 4. Züchtung von Betazellen aus embryonalen Stammzellen und 5. Trans-Differenzierung vorhandener Zellen des Patienten. Zur Realisierung dieser Strategien ist eine langfristige Zusammenarbeit von Konsortien unterschiedlicher Partner aus Industrie und akademischer Forschung nötig; ein kurzfristiger Return on Investment ist nicht zu erwarten, aber die medizinische Perspektive einer wirklichen Heilung der Diabetes-Erkrankung ist ausgesprochen vielversprechend.

Seite 5/6

**Prof. Dr. Guido Nikkrah, Ärztlicher Direktor der Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie am Neurozentrum des Universitätsklinikums Freiburg**, berichtet über „Zellersatz bei Morbus Parkinson und Chorea Huntington“. Dazu zählt in der Therapie von Morbus Parkinson die Transplantation embryonaler dopaminergischer Neurone, die bereits in klinischen Studien zur Symptomlinderung vorgenommen wurde. Funktionelle Bildgebung und Post Mortem-Analysen konnten zeigen, dass die transplantierten Zellen tatsächlich überleben. Die Patienten haben hierdurch signifikante Langzeitverbesserungen der Symptome erfahren, allerdings auch unerwartete Nebenwirkungen wie z.B. Dyskinesien. Die groß angelegte europäische, multizentrische Studie Transeuro, an der als deutsches Zentrum Freiburg mitwirkt, soll noch 2010 starten.

Morbus Huntington ist eine Erbkrankheit, die normalerweise im Erwachsenenalter einsetzt und motorische, psychische und kognitive Defizite bis hin zur Demenz verursacht. Sie ist zunächst mit einem Absterben zerebraler Neuronen im Striatum verbunden. Im Universitäts-

kllinikum Henri-Mondor in Créteil ergab eine Pilotstudie zur Zelltherapie mittels intrastriataler Transplantation menschlicher fetaler Neuronen ein erstes positives Ergebnis: Drei von fünf Patienten haben klinisch lang anhaltend von der Behandlung profitiert, insbesondere motorisch, kognitiv und funktionell.

Nikkhah erwartet, dass sich der kritische gesellschaftliche Diskurs über Risiko und Nutzen solcher Therapieformen als ebenso wichtig wie deren wissenschaftliche Weiterentwicklung erweisen werde. Erst eine gemeinsame Sprache und ein gemeinsames Verständnis zwischen den Grundlagen- und klinischen Forschern über die Methoden könne zum optimalen Nutzen für die Patienten führen.

Seite 6/7

**Dr. Winand Lange, Executive Medical Director der Amgen GmbH in München,** stellte „Regenerative Therapien bei Knochenerkrankungen - Sicht der Industrie“ vor. Er griff damit – wie einige weitere Referenten – eine andere Facette der regenerativen Medizin auf: Die medikamentöse Steuerung körpereigener Regenerationsprozesse, ohne dass Zell- oder Gewebstransplantationen nötig wären. Dies gelingt beispielsweise bei der Osteoporose (Knochenschwund), einer Erkrankung, die auf ein Ungleichgewicht von Aufbau- und Abbauprozessen im Knochen herrührt; an letzteren sind Osteoklasten beteiligt. Er erläuterte insbesondere das Prinzip, den Knochenabbau durch Hemmung des endogenen Faktors RANKL zu vermindern, der Osteoklasten aktiviert. Dies ist möglich mit dem RANKL-spezifischen vollhumanen monoklonalen Antikörper Denosumab. Dieser seit Mai 2010 zugelassene Antikörper hat sich in klinischen Studien gegenüber Placebo signifikant wirksamer und ähnlich wirksam wie die schon länger eingesetzten Bisphosphonate erwiesen, einer Klasse niedermolekularer Wirkstoffe. Weitere Interventionen in den Knochenstoffwechsel würden derzeit für die Osteoporose-Therapie geprüft. So habe eine erste Patientenstudie mit dem osteoanabolen Sklerostim begonnen.

**Professor Dr. Martin Bornhäuser, Vizesprecher des Zentrums für Regenerative Therapien (CRTD) am Universitätsklinikum Dresden,** beleuchtet „Mesenchymale Stammzellen (MSC) als immunmodulatorisches Therapeutikum“. MSC werden schon seit einiger Zeit von verschiedenen Forschergruppen zur Regeneration von Knochen und anderen Defekten untersucht. Dabei hat man festgestellt, dass sie zahlreiche Faktoren sezernieren, durch die sie ihre Mikroumgebung nachhaltig beeinflussen. Unter anderen zeigten sie auch immunsuppressive Wirkungen. Dies motivierte die Dresdner Arbeitsgruppe, diese Wirkung gezielt bei schweren Immunstörungen einzusetzen. In individuellen Heilversuchen konnten damit bereits therapieresistente Fälle von Graft-versus-Host-Disease und nicht-heilenden Geschwüren im Rahmen von entzündlichen Darmerkrankungen erfolgreich behandelt werden. Die Erfolgsraten der Behandlung mit MSC schwanken je nach Arbeitsgruppe in der Literatur zwischen einem Drittel und zwei Dritteln.

Die einzelnen Vorträge wurden intensiv diskutiert. **Prof. Dr. Peter Scriba** zeigt sich in seinem Schlusswort zufrieden, dass bei dieser PMS-Veranstaltung ein so zukunftssträchtiges und vielversprechendes Therapiegebiet aufgegriffen und der Dialog hierüber zwischen medizinischen Wissenschaftlern in Universitäten, Krankenhäusern, der forschenden Pharmaindustrie, anderen Forschungseinrichtungen und Vertretern der Gesundheitspolitik und der Behörden befördert werden konnte.