



Therapien zum Zellersatz mit adulten Stammzelltypen

14

Daniel Besser, Halvard B. Bönig, Bernd Giebel,
Hannes Klump und Simone Spuler

14.1 Einleitung

In Kap. 13 „Zelltypen aus menschlichen pluripotenten Zellen und deren Anwendung in Zelltherapien“ werden Zelltherapien, die auf pluripotenten Stammzellen beruhen, dargestellt. Pluripotente Stammzellen sind entweder nur sehr vorübergehend im menschlichen Embryo – menschliche embryonale Stammzellen (ES-Zellen) – vorhanden oder können durch Reprogrammierung von Körperzellen zu menschlichen induzierten Stammzellen (hiPS-Zellen) gewonnen werden. Gewebe und Organe des erwachsenen (adulten) Organismus haben allerdings spezifische Stammzellen, die zur Aufrechterhaltung (Homöostase) und zur Reparatur nach Verletzungen bzw. Schädigungen von Geweben und Organen benötigt werden (De Luca et al. 2019), daher die Bezeichnung adulte oder gewebespezifische Stammzellen. Der historische Nachweis adulter Stammzellen, d. h. Zellen, die sowohl Kopien von sich selbst herstellen kön-

D. Besser (✉)

German Stem Cell Network (GSCN), Berlin, Deutschland
e-mail: d.besser@mdc-berlin.de

H. B. Bönig

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, und DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

B. Giebel

Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

H. Klump

Institut für Transfusionsmedizin und Zelltherapeutika, Blutspendedienst, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

S. Spuler

Experimental and Clinical Research Center, Max Delbrück Center, Berlin, Deutschland

© Der/die Autor(en) 2024

B. Fehse et al. (Hrsg.), *Gen- und Zelltherapie 2.023 – Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft*, https://doi.org/10.1007/978-3-662-67908-1_14

217

nen als auch in andere Zelltypen differenzieren können, ist den kanadischen Forschern James Till and Ernest McCullough in den 1960er-Jahren mit Blutstammzellen in der Maus gelungen. Sie konnten zeigen, dass Blutstammzellen einer Spendermaus das gesamte Blutsystem in einer Empfängermaus, die kein eigenes Blutsystem mehr besitzt, ersetzen kann. Bereits 1957 konnte Edward Donnall Thomas bei einem Leukämiepatienten zeigen, dass Knochenmarkzellen von dessen eineiigem Bruder nach einer Bestrahlung das Blutsystem neu bilden konnten. Inzwischen ist dieser Mechanismus für Gewebestammzellen in einer Vielzahl von Organen gezeigt worden (Lanza und Atala 2014). Blutstammzellen sind mittlerweile eine Standardtherapie in der klinischen Anwendung (siehe Kolb/Fehse, Kap. 11). Auch in anderen Bereichen werden vermehrt Gewebestammzellen eingesetzt bzw. Therapien in klinischen Studien entwickelt. In diesem Kapitel werden neuartige Anwendungen von hämatopoetischen Stammzellen bei Bluterkrankungen aufgrund von Genmutationen, Sichelzellanämie und β -Thalassämie und bei Autoimmunerkrankungen vorgestellt. Es wird auf die Anwendung von mesenchymalen Stromazellen bei Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankungen (Graft-versus-Host-Disease), bei der Behandlung von chronischen Wunden (chronisch-venöse Ulzera) und bei Morbus Crohn eingegangen. Weiterhin wird der Einsatz von Hautersatz basierend auf Hautstammzellen und der Ersatz der Hornhaut bei Augenverletzungen diskutiert sowie die Anwendung von genetisch veränderten Muskelstammzellen, sog. Satellitenzellen, zur Behandlung von Muskelerkrankungen und -dystrophien dargestellt (De Luca et al. 2019). Darüber hinaus werden die Möglichkeiten der zukünftigen Behandlung mit extrazellulären Vesikeln bzw. Exosomen von Stromazellen beschrieben.

14.2 Hämatopoetische Stammzellen zur Behandlung von genetischen Erkrankungen und zum Immunreset bei Autoimmunerkrankungen

Die Transplantation von blutbildenden (hämatopoetischen) Stammzellen („hematopoietic stem cells“, HSC) hat sich als Standardtherapie bei einer Reihe von hämatologischen Erkrankungen etabliert, bei denen für eine kurative Therapie das blutbildende System ausgetauscht werden muss. Obwohl der Begriff „Stammzelltransplantation“ suggeriert, dass dafür eine reine Population von blutbildenden Stammzellen verwendet wird, ist dies in der klinischen Praxis nicht der Fall (und wäre meist auch nicht sinnvoll). Stattdessen werden Zellpräparate verwendet, die hauptsächlich Vorläuferzellen der verschiedensten Reifungsstadien verschiedener Linien des blutbildenden Systems mit unterschiedlichen Funktionen beinhalten, wie beispielweise Zellen des Immunsystems, Erythrozyten (rote Blutzellen) oder Thrombozyten (Blutplättchen). Im engeren Sinne sind als HSC eigentlich nur diejenigen Zellen zu bezeichnen, die nach einer Transplantation für eine lebenslange, funktionelle Bildung *aller* Linien des Blutes sorgen. In den klinisch eingesetzten Präparationen machen die HSC nur etwa 0,01 % der CD34-positiven¹ Stamm- und Vorläuferzellen („hematopoietic stem and progenitors cells“, HSPC) aus.

¹Das Molekül CD34 ist ein sog. Oberflächenmarker von Blutstamm- und Vorläuferzellen.

Generell gibt es zwei Varianten der Transplantation, die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation („hematopoietic stem cell transplantation“, HSCT), bei der ein Patient die eigenen Stammzellen zurückbekommt, und die allogene HSCT, bei der Zellen eines HLA-passenden Fremdspenders zur Therapie eingesetzt werden. Autologe Transplantationen werden bei bestimmten bösartigen Erkrankungen der Blutbildung wie dem Multiplen Myelom und zunehmend auch bei schweren Autoimmunerkrankungen, für die es zurzeit noch keine anderweitige kurative Behandlung gibt, wie beispielsweise der Sklerodermie, Systemischem Lupus Erythematodes (SLE), Multipler Sklerose oder Morbus Crohn, durchgeführt. Hierbei werden den Patienten die eigenen HSPC entnommen, um im Anschluss eine intensivierte Radio-, Chemo- und/oder Antikörpertherapie durchzuführen, die das blutbildende System im Knochenmark wie auch das Immunsystem des Patienten weitgehend zerstören. Bei Autoimmunerkrankungen ist das primäre Ziel, mit diesem Eingriff diejenigen fehlgeleiteten Immunzellen, die die körpereigenen Zellen attackieren und vernichten, zu eliminieren. Danach bekommen die Patienten ihre eigenen HSPC reinfundiert, die dann die gesamte Blutbildung, und damit auch das Immunsystem, wieder neu aufbauen. Es findet also quasi ein Reset des Immunsystems statt, das selbsttolerant wird, also nicht mehr gegen eigene Zellen vorgeht. Diese Behandlungsform verbessert erwiesenermaßen für viele Patienten die Qualität und Dauer der Krankheitsfreiheit (Remission) (Alexander und Greco 2022).

Im Fall von gut charakterisierten, vererbten monogenen Erkrankungen, die zu funktionalen Defekten im blutbildenden System führen, wie beispielsweise der kongenitalen, kombinierten schweren Immundefizienz („severe combined immunodeficiency“, SCID) oder der Sichelzellerkrankung ist die Gentherapie, d. h. die Transplantation autologer, genetisch korrigierter HSC eine zunehmend attraktive Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation, um mit einer einzigen Behandlung eine dauerhafte Heilung des Patienten zu erzielen. Noch ist bei diesen Erkrankungen jedoch die Transplantation von allogenen Stammzellen HLA-identer Geschwister, HLA-passender unverwandter Fremdspender oder haploidenter Verwandter Therapiestandard, der allerdings mit dem signifikanten Risiko einer potenziell schwerwiegenden bis tödlichen Abstoßungsreaktion durch das transplantierte Spenderimmunsystem, der sog. Graft-versus-Host-Disease (GvHD) assoziiert ist (siehe Kolb/Fehse, Kap. 11). Es ist aber zu erwarten, dass sich für diese hämatologischen Erkrankungen die Gentherapie autologer Zellen zunehmend durchsetzen wird, insbesondere wenn sich die aktuell noch sehr hohen Kosten für die Herstellung dieser neuartigen, zellbasierten Arzneimittel (ATMP)² deutlich verringern (für eine Liste zugelassener ATMP aus Stammzellen in Europa siehe Tab. 14.1).

Die zur genetischen Korrektur von HSPC (wie auch für die Herstellung von CAR-T-Zellen; siehe Harrer/Abken, Kap. 10) zurzeit am besten etablierte und daher am häufigsten eingesetzte Methode ist der Gentransfer mithilfe viraler Vektoren, die sich von Retroviren ableiten (gammaretrovirale und lentivirale Vektoren). Nach Rückschlägen aufgrund von Leukämien, die in den 1990er-Jahren durch den ein-

² „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMP), bei Gentherapeutika spricht man auch von GTMP („Gene Therapy Medicinal Products“).

Tab. 14.1 Zugelassene ATMP aus Stammzellen in Europa [Stand Juli 2023]^a

ChondroCelect® (2009)	ChondroCelect® von TiGenix NV ist eine Implantationssuspension, die autologe (patienteneigene) Knorpelzellen enthält. ChondroCelect® wird bei Erwachsenen zur Reparatur von Knorpelschäden im Knie angewendet. Es wird bei einzelnen Knorpeldefekten in dem unteren Ende des Oberschenkelknochens (Femurkondyle), die Symptome verursachen, angewendet. ChondroCelect® wurde im November 2016 auf Antrag von TiGenix aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen.
MACI® (2013)	MACI® („matrix-applied characterised autologous cultured chondrocytes“) ist ein Implantat des dänischen Unternehmens Vericel Denmark Aps, das zur Reparatur von Knorpelschäden an den Knochenenden des Kniegelenks verwendet wurde. Es besteht aus autologen Knorpelzellen, um die Lücken zu füllen, in denen der Knorpel beschädigt ist. MACI® ist ein ATMP, ein sog. „tissue engineered product“. MACI® wurde 2013 als ATMP in Europa zugelassen und im Juli 2018 vom Markt genommen, da Vericel keine weitere Marktzulassung beantragt hat.
Provence® (2013)	Provence® von Dendreon UK Ltd. aus Großbritannien besteht aus autologen, mononukleären Zellen des peripheren Blutes, die spezifisch aktiviert wurden, um körpereigene Immunzellen gegen Krebserkrankungen der Prostata einzusetzen. Es ist für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen angezeigt, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Provence® wurde im Mai 2015 auf Antrag von Dendreon aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen.
Holoclar® (2015)	Holoclar® ist eine Stammzellenbehandlung, die im Auge eingesetzt wird, um geschädigte Zellen auf der Oberfläche (Epithel) der Hornhaut, der durchsichtigen Schicht auf der Vorderseite des Auges, die die Iris (den farbigen Teil) bedeckt, zu ersetzen. Die Behandlung wurde von Holostem Therapie Avanzate s. r. l. in Modena, Italien entwickelt. Sie wird bei erwachsenen Patienten mit mäßigem bis schwerem Stammzellmangel in der Limbusregion des Auges eingesetzt, der durch Verbrennungen, einschließlich chemischer Verbrennungen, am Auge verursacht wurde. Patienten mit dieser Erkrankung verfügen nicht über genügend limbale Stammzellen, die normalerweise als Regenerationssystem fungieren und die äußeren Hornhautzellen ersetzen, wenn diese beschädigt werden oder altern. Die Marktzulassung von Holoclar® ist aktiv.
Strimvelis® (2016)	Strimvelis® ist ein Arzneimittel von Orchard Therapeutics BV in den Niederlanden, das zur Behandlung eines schweren Immundefekts infolge eines Adenosin-Desaminase-Mangels (ADA-SCID) angewendet wird. ADA-SCID ist eine seltene Erbkrankheit, bei der es zu einer Veränderung (Mutation) im Gen kommt, das zur Herstellung eines Enzyms (Adenosin-Desaminase, ADA) erforderlich ist. Infolgedessen mangelt es den Patienten am Enzym ADA. Da ADA für die Aufrechterhaltung gesunder Lymphozyten (weiße Blutzellen, die Infektionen abwehren) eine wesentliche Rolle spielt, funktioniert das Immunsystem von Patienten mit ADA-SCID nicht korrekt und ohne wirksame Therapie überleben sie selten länger als 2 Jahre. Strimvelis® wird bei Patienten mit ADA-SCID angewendet, die nicht durch eine Stammzelltransplantation behandelt werden können, da sie keinen geeigneten, passenden oder verwandten Spender haben. Strimvelis® enthält Zellen, die aus dem autologen Knochenmark stammen. Einige der Zellen (die sog. CD34-positiven Zellen) wurden genetisch so verändert, dass sie ein funktionierendes Gen für ADA enthalten. Die Marktzulassung ist aktiv.

Tab. 14.1 (Fortsetzung)

Spherox® (2017)	Spherox® von Co.don GmbH aus Berlin ist ein Präparat aus Sphäroiden aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten zur Implantation, suspendiert in isotonischer Natriumchloridlösung. Es wird zur Reparatur symptomatischer Gelenkknorpeldefekte der Femurkondyle und der Patella des Knies bei Erwachsenen und Jugendlichen eingesetzt. Die Marktzulassung ist aktiv.
Alofisel® (2018)	Bei Alofisel® von Takeda Pharma A/S handelt es sich um expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte stromale Zellen, die aus Fettgewebe („expanded adipose stem cells“, eASC) gewonnen wurden. Alofisel® ist zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht aktivem bzw. gering aktivem luminalen Morbus Crohn indiziert, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Die Marktzulassung von Alofisel® ist aktiv.
Zynteglo® (2019)	Zynteglo® wurde von Bluebird Bio Inc. in den USA entwickelt und wird bei Patienten mit β -Thalassämie eingesetzt. Autologe Blutstammzellen von Patienten werden mit einem Lentivirus behandelt, um ein gesundes Gen für β -globin in die Blutstammzellen einzuschleusen und so funktionelle Blutzellen im Patienten zu generieren. Zynteglo® wurde im März 2022 aus wirtschaftlichen Gründen vom europäischen Markt genommen.
Libmeldy® (2019)	Libmeldy® von Orchard Therapeutics aus den Niederlanden ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie (MLD). MLD ist eine seltene Erbkrankheit, bei der eine Veränderung (Mutation) in einem Gen vorliegt, das für die Herstellung des Enzyms Arylsulfatase A (ARSA) benötigt wird, das bestimmte Substanzen (Sulfatide) abbaut. Infolgedessen sammeln sich Sulfatide an und schädigen das Nervensystem und andere Organe, was zu Symptomen wie Gehbehinderung, allmählichem geistigen Verfall und schließlich zum Tod führt. Der Wirkstoff in Libmeldy® sind Stammzellen (CD34-positive Zellen) aus dem eigenen Knochenmark oder Blut des Patienten, die so verändert wurden, dass sie eine Kopie des Gens für ARSA enthalten und sich teilen können, um andere Arten von Blutzellen zu produzieren. Die Marktzulassung ist aktiv.
Skysona® (2021)	Skysona® wurde von Bluebird Bio Inc. in den USA entwickelt und ist ein mit genetisch modifizierten autologen CD34-positiven Zellen angereichertes Zellpräparat, das hämatopoetische Stammzellen enthält. Die Zellen wurden mit einem lentiviralen Vektor ex vivo transduziert, der eine <i>ABCD1</i> -komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA) des humanen Adrenoleukodystrophie-Proteins (ALDP) codiert. Skysona® wird für die Behandlung der frühen zerebralen Adrenoleukodystrophie bei jugendlichen Patienten mit einer <i>ABCD1</i> -Genmutation angewendet, für die kein humanes Leukozyten-Antigen(HLA)-kompatibler Geschwisterspender hämatopoetischer Stammzellen zur Verfügung steht. Skysona® wurde vom europäischen Markt genommen.

^aSiehe Webseite der European Medicines Agency (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> [18.07.2023].

gesetzten Gentransfervektor verursacht wurden, hat sich die Sicherheit der Gentherapie durch Verbesserungen der Vektorarchitektur und der Gentransferprotokolle deutlich erhöht. Der Erfolg dieses Therapieansatzes führte zur ersten Zulassung einer Stammzellgentherapie auf dem europäischen Binnenmarkt im Jahr 2016 zur Behandlung einer schweren kombinierten Immundefizienz (ADA-SCID-Variante).³ Beim Produkt mit dem Handelsnamen StrimvelisTM handelt es sich um autologe CD34-positive HSPC, in die mithilfe eines retroviralen Vektors die codierende Sequenz für das Adenosin-Desaminase-Enzym eingebracht wird, bevor sie dem immundefizienten Patienten zurückgegeben werden. Mittlerweile sind verschiedene Produkte zur Therapie von HSPC durch lenti- bzw. gammaretroviralen Gentransfer weltweit zugelassen wie z. B. Lentiglobin (Zynteglo®, Bluebirdbio) zur Behandlung der β -Thalassämie oder Skysona® zur Behandlung der X-chromosomal vererbten, zerebralen Adrenoleukodystrophie bei Kindern. Diese beiden Therapeutika wurden allerdings aus wirtschaftlichen Gründen vom europäischen Markt zurückgezogen (siehe Alex/König, Kap. 22). Darüber hinaus laufen zurzeit eine Reihe vielversprechender klinischer Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der lenti- und gammaretroviralen Gentherapie für etliche weitere Krankheiten wie beispielsweise das Hurler-Syndrom (Mucopolysaccharidosis Typ I), Mucopolysaccharidosis Typ IIIA, Wiskott-Aldrich-Syndrom, die septische Granulomatose, Morbus Fabry oder die Fanconi Anämie (Naldini et al. 2022).

Bei der Gentherapie mithilfe viralen Gentransfers wird das defekte Gen nicht direkt repariert, sondern die fehlende Genfunktion durch eine zusätzliche, aber intakte Kopie ersetzt (Genaddition), die (relativ) zufällig ins Genom integriert wird. Diese Off-Target-Veränderung des Genoms ist deshalb mit einem potenziellen Risiko der Leukämogenese bzw. Lymphomentstehung durch Onkogenaktivierung bzw. Tumorsuppressorinaktivierung verbunden – trotz der verbesserten Architektur der eingesetzten viralen Vektoren. Um die Sicherheit der Gentherapie weiter zu erhöhen, ist es wünschenswert, den genetischen Defekt durch die gezielte und präzise, idealerweise DNA-sequenzgenaue Veränderung am Genort zu reparieren, die sog. Geneditierung. Seit 2018 wurden auf Basis dieser Methode eine Reihe von klinischen Studien zur Behandlung von Hämoglobinopathien initiiert (Zarghamian et al. 2022). Die bisherigen Ergebnisse zur Therapie der β -Thalassämie und Sichelzellerkrankheit nach Transplantation von autologen HSPC, die entweder durch CRISPR/Cas9 oder eine Zinkfinger-Endonuklease geneditiert wurden, sind sehr vielversprechend (Frangoul et al. 2021; Alavi et al. 2021). Der therapeutische Effekt wurde über die gezielte Ausschaltung eines Transkriptionsfaktor-codierenden Gens (*BCL11A*) erreicht, das zu einer verstärkten Expression von fötalem Hämoglobin führte und dadurch die Bildung von sichelzellauslösenden Polymeren des defekten Sichelzell-Hämoglobin-Moleküls hemmte. Eine Marktzulassung der unter dem Studiennamen CTX001 bekannt gewordenen CRISPR/Cas9-Gentherapie (jetzt:

³Es existieren verschiedene Formen angeborener schwerer kombinierter Immundefizienzen („severe combined immunodeficiency“). Bei ADA-SCID sind beide Kopien des Adenosin-Desaminase (die mütterliche und die väterliche) defekt. Das Enzym ADA ist in bestimmten Zellen des Körpers, vor allem in T-Lymphozyten, essenziell für den DNA-Stoffwechsel und damit die Zellteilung.

exagamglogene autotemcel bzw. Exa-cel) wurde mittlerweile von der Firma Vertex/CRISPR Therapeutics bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Trotz dieser sehr positiven Zwischenergebnisse wird wahrscheinlich eine langjährige Prüfung der Arzneimittelsicherheit in Patienten notwendig werden, da die in diesen Studien eingesetzte Cas9-Nuklease Doppelstrangbrüche in der DNA katalysiert und dadurch ausgedehnte Mutationen verursachen kann (Turchiano et al. 2021). Eine neue Generation von verbesserten Nukleasevarianten mit deutlich geringerer Mutagenizität, die sog. Base-Editing und Prime-Editing ermöglichen, werden zurzeit präklinisch getestet (Carusillo et al. 2023; siehe Fehse et al., Kap. 7).

Die aus genetischer Perspektive möglicherweise sicherste Form der zellulären Ex-vivo-Gentherapie wäre die Verwendung von autologen, patientenspezifischen induzierten pluripotenten Stammzellen („induced pluripotent stem cells“, iPSC) als Ausgangspunkt zur Herstellung von genkorrigierten hämatopoetischen Stammzellen. Im Gegensatz zu den HSC, die bis heute nicht ohne Verlust ihrer Stammzeleigenschaften effizient vermehrt werden können, können iPSC als Einzelzellen effizient zu sehr großen Zellzahlen unter GMP-kompatiblen Bedingungen expandiert werden (siehe dazu Abschn. 13.7). Dies würde die Möglichkeit eröffnen, nach erfolgter Genreparatur aus ausgesuchten, umfangreich charakterisierten Klonen Blutstammzellen (oder weiter differenzierte Funktionsträger wie z. B. Erythrozyten, Thrombozyten oder Immunzellen wie z. B. T-Zellen) zu produzieren und zur Transplantation bzw. Transfusion einzusetzen (siehe auch Abschn. 13.4). Allerdings wäre der zeitliche und ökonomische Aufwand, der mit diesem Vorgehen verbunden ist, sehr hoch. Eine Alternative könnte die Etablierung von iPSC-Banken sein, die in den transplantationsrelevanten Genlozi extensiv charakterisiert worden sind und als Ausgangsmaterial für die Herstellung allogener Zellersatztherapeutika verwendet werden können. Obwohl bereits erste klinische Studien mit iPSC-abgeleiteten CAR-T-Zellen durchgeführt werden (Mehta et al. 2022), existieren noch keine Protokolle, die eine gerichtete und effiziente Produktion von hämatopoetischen Stammzellen aus iPSC ermöglichen. Es kann aber erwartet werden, dass genkorrigierte blutbildende Stammzellen aus iPSC-Zellen in absehbarer Zukunft ebenfalls Eingang in präklinische und klinische Studien finden werden.

14.3 Therapeutischer Einsatz von mesenchymalen Stromalen Zellen

Mesenchymale Stromale Zellen („mesenchymal stromal cells“, MSC) sind unreife Bindegewebszellen, die an Zellkulturplastik anhaftend (adhärent) wachsen und aus einer Vielzahl von Geweben isoliert werden können. Da der Nachweis der unbegrenzten Selbsterneuerungsfähigkeit, der ein Hauptkriterium für eine Klassifizierung als Stammzelle darstellt, bisher in der Zellkultur nicht erbracht werden konnte, soll der Begriff „mesenchymale Stammzellen“ hier vermieden werden zugunsten von „mesenchymale Stromale Zellen“. MSC können in serum- oder plasmahaltigen konventionellen Kulturmedien ohne spezifische Wachstumsfaktoren vermehrt werden; derart expandierte MSC besitzen immunmodulierende Effekte auf

Entzündungsgeschehen (Rojewski et al. 2018). Aus diesen Beobachtungen wurde die Möglichkeit einer therapeutischen Wirksamkeit bei überschießenden Immunreaktionen abgeleitet. Tatsächlich gelang es Anfang des Jahrtausends einer schwedischen Gruppe, mit MSC aus Knochenmark eine schwere GvHD, eine Komplikation der allogenen Blutstammzelltransplantation, zu kontrollieren (LeBlanc et al. 2004). Seither gab es eine Vielzahl von Versuchen, diesen Effekt systematisch mit MSC wechselnder pharmazeutischer Qualität zu reproduzieren, die aber größtenteils enttäuschten. In Deutschland ist derzeit ein MSC-Präparat (Obnifix®), in der Indikation „schwere, Steroid-refraktäre (d. h. nicht auf hohe Dosen von Cortison ansprechende) GvHD“ im Rahmen einer nationalen Genehmigung (Krankenhausausnahme, § 4b Arzneimittelgesetz) erhältlich (Maucher 2019), während das Medikament gleichzeitig in einer europäischen Zulassungsstudie an mehr als 40 Zentren kontrolliert gegen die beste jeweils verfügbare konventionelle Alternativtherapie geprüft wird.⁴ Obnifix® wird einmal wöchentlich in einer Dosis von 1 bis 2 Mio. MSC/kg Körpergewicht des Patienten in eine Vene infundiert. Obnifix® besteht aus Knochenmark-MSK und unterscheidet sich von dem initial in Schweden sowie weltweit in vielen anderen Studien und Fallserien bei der GvHD angewandten MSC-Präparaten dadurch, dass es durch Zusammenführen mononukleärer Knochenmarkszellen, also einkernige Zellen mit rundem Zellkern, von acht Spendern hergestellt wird (Kuçi et al. 2016). So reagieren in den ersten Tagen der Herstellung Immunzellen der acht Spender miteinander, was in der Kulturschale eine GvHD nachbildet und zu einer Aktivierung antiinflammatorischer Signalwege in den MSC führt. Wegen dieses Mechanismus vermuten die Entwickler für Obnifix® eine stärkere Wirkung bei der GvHD als mit konventionellen MSC, was einen Durchbruch bei der meist tödlich verlaufenden Cortison-refraktären GvHD darstellen würde. Eine Behandlungsserie mit Obnifix® mit insgesamt 92 Patienten zeigte eine Verbesserung der GvHD in der überwiegenden Zahl der Fälle, darunter bei mehr als der Hälfte der Patienten ein komplettes Ansprechen der Therapie, d. h. Freiheit von GvHD, was mit einer hohen Überlebenswahrscheinlichkeit einherging (Bönig et al. 2019). Die Ursächlichkeit von Obnifix® für die klinische Verbesserung wird in der genannten klinischen Studie geprüft. Ein zweites MSC-Präparat (Amesana®) wird aus gesundem Hautgewebe isoliert. Amesana® wird in einer Dosis von 1 Mio./cm² Wundfläche nach gründlicher chirurgischer Entfernung toten Gewebes auf nicht heilende Unterschenkelgeschwüre infolge einer Beinveneninsuffizienz äußerlich aufgetragen. Ein geeigneter Wundverband immobilisiert die Zellen auf der eiternen und schmerzenden Wunde (Paul-Ehrlich-Institut 2021). Das Präparat ist angereichert für eine Subpopulation der MSC, nämlich jene, die den ABC-Transporter ABCB5 tragen. ABCB5 aktiviert spezialisierte Fresszellen (Makrophagen) aus dem Blut, entzündungshemmende und Gefäßeinsprossung-fördernde Botenstoffe freizusetzen, was als mutmaßlicher Wirkmechanismus bei der Behandlung chronisch venöser Geschwüre angesehen wird. Klinische Daten von 31 Patienten, die Amesana® im Rahmen einer nicht kontrollierten Phase-I/IIa-Studie erhalten hatten, liegen der nationalen Genehmigung gem. § 4b zugrunde. Bei zwei Drittel der Patienten

⁴Siehe NCT04629833: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04629833> [10.07.2023].

war nach 12 Wochen eine Wundflächenverkleinerung um mindestens 30 % zu beobachten; wo ein Ansprechen messbar war, war dieses meist stark, betrug im Mittel mehr als 80 % (Kerstan et al. 2022).

Unter dem Einfluss spezifischer Medienzusätze gelingt eine Differenzierung von MSC in verschiedene Bindegewebslinien, u. a. Fett-, Knorpel- oder Knochengewebe. Ob diese Differenzierung lediglich in der Zellkultur geschieht oder auch nach Übertragung in den Körper, wird kontrovers diskutiert. In jedem Fall aber können MSC durch in Reaktion auf Entzündungsmediatoren freigesetzte Botenstoffe einer Geweberegeneration Vorschub leisten. So zeigten MSC in präklinischen und frühen klinischen Studien Potenzial zur Förderung der Knochenheilung sowie in weiteren regenerativen Indikationen (Rojewski et al. 2018). Ein MSC-Fertigarzneimittel, das nach erfolgreicher klinischer Prüfung in einer regenerativen Indikation bereits europäisch zugelassen ist, ist Alofisel®. Alofisel® wird aus im Rahmen von Fettabsaugungen gewonnenem Fettgewebe isoliert. Alofisel® wird bei nicht heilenden perianalen Fisteln, wie sie bei der chronischen Darmentzündung Morbus Crohn entstehen können, lokal durch Einspritzen in die Fisteln angewendet. Die Dosis beträgt 120 Mio. Zellen (EMA 2018). In der Studie, die die Zulassung von Alofisel® in Europa nach sich zog, führte Alofisel® bei beinahe der Hälfte der Patienten zu einem Abheilen der Fistel, während ohne Therapie nur gut ein Drittel der Patienten eine Fistelabheilung erfuhr (Panés et al. 2016).

Zusammenfassend sind also derzeit in Deutschland drei pharmazeutisch sehr unterschiedliche MSC-Präparate, alle drei aus Zellen gesunder Spender her- und als ungerichtetes Fertigmedikament zur Verfügung gestellt, für sehr unterschiedliche Krankheitsbilder für Patienten verfügbar. Die beiden mit einer zeitlich befristeten nationalen Genehmigung belegten Präparate müssen ihre Wirksamkeit im Rahmen kontrollierter Studien noch definitiv zeigen; lediglich Alofisel® hat bereits das regulatorisch hochwertigere, unbefristete europäische Zulassungsverfahren durchlaufen.

14.4 Zellersatz bei Hautverletzungen und -erkrankungen, Hornhautverletzungen und Haareratz

Die Haut als äußerste Zellschicht schützt den Organismus vor seiner Umwelt und kann daher Schädigungen abwehren und sich nach Schädigung effektiv regenerieren. Wenn diese Schädigungen allerdings zu großflächig sind, z. B. nach Verbrennungen dritten Grades oder infolge von Genmutationen (wie bei Epidermolysis bullosa, siehe unten), die die Integrität dieses größten Organs des Körpers massiv schädigen, reicht das natürliche Regenerationspotenzial der Haut zur Reparatur nicht aus. Inzwischen gibt es klinisch etablierte Methoden, Hautregeneration in der Zellkultur durchzuführen und mit den so gewonnenen Präparaten Verbrennungsoffer am Leben zu erhalten. 1983 war es dem Forscherteam um Howard Green zum erstem Mal gelungen, zwei Jungen, die beim Spielen mit Lösungsmittel hochgradige Verbrennungen davontrugen, gesunde Haut, die im Labor expandiert wurde, zu transplantieren. Die Kinder hätten die Verletzungen nicht überlebt, doch mittels der Hauttransplantation konnte ihnen das Leben gerettet werden (Green et al. 2006).

Die großflächige Expansion der gesunden Hautpartien, die aus nicht geschädigten Hautbereichen gewonnen werden konnten, basiert auf der Funktion von Hautstammzellen, sog. Basalzellen, die *in vitro* die Expansion der Epidermis (Oberhaut) vorantreiben. Heutzutage ist die Transplantation von Haut eine Standardtherapie, die weltweit vielen Opfern von Unfällen und Verbrennungen das Leben gerettet hat. Allerdings bestehen nach einer großflächigen Hauttransplantation gewisse Einschränkungen, da die transplantierte Haut nur die Epidermis bildet ohne die Hautanhangsorgane wie Schweiß- und Talgdrüsen und Haare. Die Regulation der Körpertemperatur ist ohne die Schweißdrüsen eingeschränkt und die Fettung der Haut ist eine zentrale Funktion der Talgdrüsen (Barrandon et al. 2012). Es wird daher intensiv erforscht, wie sich diese Drüsenzellen *in vitro* herstellen lassen und in die Haut integriert werden können (Hsu und Fuchs 2022).

Ein weiterer Durchbruch, der kürzlich im Feld der Forschung mit epidermalen Stammzellen zu verzeichnen war, gelang dem Forscherteam um Michele De Luca (Hirsch et al. 2017). Ein siebenjähriger Junge litt an einer Mutation im Gen für das Protein Laminin-332, das für die Verbindung (Adhärenz) der Epidermis an die darunterliegende Dermis (Lederhaut) von zentraler Bedeutung ist. Ist die Adhärenz infolge dieser oder ähnlicher Mutationen gestört, kommt es zur oftmals tödlichen Krankheit Epidermolysis bullosa infolge der Ablösung von der Epidermis und der Bildung von großflächigen Wunden mit folgenden Infektionen. Kinder mit dieser Erkrankung werden daher auch Schmetterlingskinder genannt, da die Haut empfindlich wie ein Schmetterlingsflügel ist. Der siebenjährige Junge wurde mit Wunden über den gesamten Körper in Bochum in die Intensivstation eingeliefert; 80 % der Epidermis war verloren und am ganzen Körper waren septische Wunden entstanden. Außer der Wundversorgung konnte dem Jungen nicht geholfen werden und sein Überleben war sehr unwahrscheinlich. In einem Heilversuch wurde nur ein kleines Stück gesunder Haut von Bochum nach Modena in Italien in das Labor von Michele de Luca gebracht, wo mithilfe einer Genfähre eine korrekte Kopie des Gens für Laminin-332 in die Zellen des Hautstücks eingebracht wurde. Die Haut wurde, ähnlich wie bei der Behandlung von Verbrennungsoptionen, in der Zellkultur expandiert, zurück nach Bochum in die Intensivstation gebracht und dem Jungen in vier Operationen transplantiert. Diese Behandlung war erfolgreich, sodass der Junge nach wenigen Monaten die Intensivstation verlassen konnte und wieder in die Schule gehen kann. Die Haut des Jungen trägt nun größtenteils das fehlerfreie Gen und das gesunde Protein sorgt für die korrekte Verbindung zwischen Epidermis und Dermis. Es konnte in diesem Heilversuch auch nachgewiesen werden, welche Zellen die langfristige Stammzellpopulation in der Haut darstellen (Hirsch et al. 2017; De Rosa et al. 2023).

Nach einem ähnlichen Prinzip wie die Stammzellen in der Epidermis zur Regeneration der Haut sorgen, erneuern limbale Stammzellen an der Hornhaut des Auges die Hornhaut nach Schädigungen. Führen Unfälle mit Chemikalien zur Schädigung der Hornhaut des Auges einschließlich der Schädigung der limbalen Stammzellen, kommt es zu Vernarbung des Auges durch Bindegewebszellen und in der Folge zu Erblindung, da das Bindegewebe nicht lichtdurchlässig ist. Mit ähnlichen Verfahren wie bei der Hauterneuerung können limbale Stammzellen in Kultur ge-

nommen und für die Reparatur der Hornhaut eingesetzt werden. In Europa wurde diese Technologie ebenfalls in Modena in der Arbeitsgruppe um Graziella Pellegrini und Michele De Luca zur Marktreife gebracht. Das Produkt Holoclar®, das von dem Forscherteam entwickelt wurde, stellt eines der ersten zugelassenen Arzneimittel für neuartige Therapien und das erste nicht HSC-basierte Stammzellpräparat in Europa dar (Pellegrini et al. 2018; EMA 2015).

Die Fortschritte auf dem Gebiet der Hautstammzellen haben auch die Forschung an Haarstammzellen positiv beeinflusst. Der Haarfollikel (HF) ist eine komplexe Struktur, die aus mehreren verschiedenen Zellschichten besteht. Der HF ist ein ekto-dermales Anhängsel in der Haut. Die Fortschritte in der Forschung haben die Identifizierung zahlreicher Gene und Signalwege ermöglicht, die an der Morphogenese und dem Zyklus des HF beteiligt sind. Darüber hinaus werden Mutationen in einigen dieser Gene mit erblichen Haarstörungen beim Menschen in Verbindung gebracht. Die Identifizierung der ursächlichen Gene für Haarkrankheiten hat zu einem besseren Verständnis der entscheidenden Rolle dieser Gene bei der HF-Morphogenese, der Entwicklung und dem Haarwachstum beim Menschen geführt. Die Erkrankung Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall), die auf eine Autoimmunerkrankung zurückzuführen ist, kann inzwischen durch Haarstammzellen effektiv behandelt werden (Shimomura und Christiano 2010). Auch bei anderen Formen des Haarausfalls wird an Therapien mit Haarstammzellen geforscht (Talebzadeh und Talebzadeh 2023). Es besteht die Hoffnung, dass ähnlich wie bei der Regeneration der Haut und der Hornhaut auch in absehbarer Zeit die Regeneration der Haare und anderer Hautanhangsorgane, wie Schweiß- und Talgdrüsen, gelingt und die Behandlung von Patienten durch Stammzellen nach Verbrennungen und bei Haarausfall entscheidend verbessert werden kann.

14.5 Genetisch modifizierte Satellitenzellen der Muskeln zur Behandlung von Muskeldystrophien

Muskeldystrophien sind eine Gruppe von etwa 50 verschiedenen, genetisch bedingten Krankheiten, die im Kindesalter auftreten und unaufhaltsam fortschreiten bis zur kompletten Lähmung von Armen, Beinen und Atemmuskulatur. Ursächlich dafür ist ein Umbau des Muskels in Bindegewebe und Fett. Für diese Gruppe von Krankheiten gibt es keine Therapien, die an der Ursache ansetzen, sondern unterstützende Hilfsmittel (Pflegebetten, Rollstühle), künstliche Beatmung und Physiotherapie. Der Mensch besitzt etwa 700 Muskeln – verteilt von Kopf bis Fuß. Daher gibt es auch keine Möglichkeit, das Organ „Muskel“ einfach zu transplantieren, wie es heute bei schwerwiegenden Erkrankungen von Herz, Leber, Lunge, Niere oder Bauchspeicheldrüse durchgeführt wird.

Muskelgewebe hat organspezifische Stammzellen, die wegen ihrer anatomischen Lokalisation auch Satellitenzellen genannt werden. Die Satellitenzellen sind die Zellen, die den Muskel nach Verletzungen effektiv regenerieren und auch als neu-gebildete Stammzellen dieses wichtige Zellreservoir aufrechterhalten. Bei Muskeldystrophien sind auch die Muskelstammzellen von den krankmachenden Gen-

mutationen betroffen. Im Falle einer genetischen Reparatur von Muskelstammzellen von Muskeldystrophiepatienten würden die therapierten Muskelabschnitte ihre volle Regenerationsfähigkeit erhalten.

Vor 30 Jahren wurde die Hoffnung auf eine Stammzelltherapie bei Muskeldystrophie wegen einer erfolglosen klinischen Studie gedämpft. Damals waren die molekularen Charakteristika dieser interessanten Zellen noch nicht erforscht und auch nicht die Bedingungen, unter denen sie ihr regeneratives Potenzial entfalten können. Das hat sich heute geändert. Zwei klinische Studien, die Muskelstammzellen (PHSats genannt) nach einem neuen, patentierten Verfahren in einer Erstanwendung an Patienten prüfen, sind durch die öffentliche Hand finanziert und von den Ethikkommissionen genehmigt (Marg et al. 2014, 2019). Bei der ersten Studie werden PHSats zum Neuaufbau eines kleinen Muskels eingesetzt, der embryonal nicht richtig angelegt wurde (MuST-Studie).⁵ In der zweiten Studie werden PHSats von Muskeldystrophiepatienten isoliert, genetisch korrigiert und dann vermehrt (GenPHSats-bASKet).⁶ Diese korrigierten Zellen werden dann in definierte Muskeln der Patienten injiziert. Die Patienten erhalten ihre eigenen Zellen zurück, es handelt sich also um ein autologes Verfahren. Die genetische Korrektur erfolgt durch Genome-Editing mithilfe des CRISPR/Cas9-Verfahrens und dessen Weiterentwicklungen (siehe Fehse et al., Kap. 7). Die CRISPR/Cas-„Genschere“ wird als mRNA in die Muskelstammzellen eingeschleust. Somit sollen nun auch Patienten mit Muskeldystrophien von den neuesten molekularen Entwicklungen profitieren.

14.6 Extrazelluläre Vesikel (Exosomen) von Stammzellen in der therapeutischen Anwendung

MSC werden – wie bereits beschrieben (siehe Abschn. 14.3) – in vielen klinischen Studien therapeutisch eingesetzt. Entgegen ursprünglichen Annahmen, dass die Nachkommenschaft transplanteder MSC in degenerativen Erkrankungen verloren gegangene Zellen ersetzen bzw. in direktem Kontakt Funktionen von Immunzellen modulieren, zeigte es sich, dass MSC ihre Wirkung über parakrine Mechanismen vermitteln, d. h. über Faktoren, die MSC an ihre Umgebung abgeben. Hier konnten extrazelluläre Vesikel (EV), biologische Nanopartikel, als die aktiven Komponenten identifiziert werden (Lener et al. 2015). EV werden von nahezu allen Körperzellen über verschiedene Prozesse abgegeben. Die prominentesten EV, die Exosomen, entstammen dem endosomalen System, einem intrazellulären Transportsystem in Zellen, das neben vielen Funktionen und löslichen Faktoren auch kleine Vesikel als Exosomen an die extrazelluläre Umgebung abgeben kann.

EV sind u. a. essenzielle Komponenten eines erst unlängst entdeckten interzellulären Kommunikationssystems und weisen strukturelle Ähnlichkeiten zu Viren auf. Je nach Ursprung können EV verschiedene physiologische bzw. pathophysiologische Prozesse steuern und beispielsweise Funktionen des Immunsystems modulieren (Yanez-Mo et al.

⁵ Siehe NCT04729582: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04729582> [10.07.2023].

⁶ Siehe NCT05588401: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05588401> [10.07.2023].

2015). Besonders in ihrer immunmodulierenden Funktion wird ein großes therapeutisches Potenzial gesehen. Ausgestattet mit einer molekularen Komposition, die auf ihren Ursprung schließen lässt, werden sie aber ebenso als eine neue Klasse von Biomarkern für eine Vielzahl an Erkrankungen angesehen; beispielsweise bestehen große Hoffnungen, über EV diverse Tumorerkrankungen frühzeitig zu erkennen (Fais et al. 2016).

EV von MSC wurden klinisch weltweit erstmals 2011 bei einer ansonsten behandlungsrefraktären GvHD-Patientin eingesetzt. Die 14-tägige Behandlung, die am Universitätsklinikum Essen stattfand und bei der ein MSC-EV-Präparat in 7 sich steigenden Dosen eingesetzt wurde, konnte nachhaltig die Symptomatik der Patientin verbessern (Kordelas et al. 2014). Nachdem MSC-EV auch in vielen verschiedenen präklinischen Modellen therapeutische Wirkungen zeigten, gibt es inzwischen auch immer mehr klinische Applikationen. Beispielsweise wurden MSC-EV bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, bei COVID-19-Patienten, während einer Cochleaimplantat-OP sowie zur Psoriasis-Behandlung erfolgreich eingesetzt (Lai et al. 2023; Nassar et al. 2016; Sengupta et al. 2020; Warnecke et al. 2021). Da die Filtration durch Filter mit Porengrößen von 220 nm eine der anerkannten Sterilisationsmethoden ist und EV 70–150 nm groß sind, lassen sich EV-Produkte steril filtrieren. Des Weiteren sind diese EV-Produkte in der allgemeinen Handhabung sehr viel einfacher als MSC-Präparate (Lener et al. 2015). Da EV nicht selbstreplizierend sind und sie auch von MSC, die unsterblich gemacht wurden, nachweislich funktionell produziert werden können, sollten sich MSC-EV prinzipiell deutlich skaliert und standardisierter produzieren lassen als Zellprodukte primärer MSC. Aufgrund der Tatsache, dass die MSC-Applikation als prinzipiell sicher gilt und auch therapeutisch applizierte MSC-EV im Patienten abgeben sowie EV täglich in großen Mengen mit gängigen Blutprodukten transfundiert werden, wird in der Applikation therapeutischer MSC-EV kein erhöhtes Sicherheitsrisiko gesehen (Lener et al. 2015). Aufgrund der Neuartigkeit von EV als therapeutische Wirkstoffe, die ebenso wie parentale MSC multifunktionell wirken, gibt es aber noch etliche Herausforderungen zu bewältigen, bevor sie in der Klinik routinemäßig eingesetzt werden können. Neben der GMP-konformen Produktion und der technischen Herausforderung, submikroskopische Partikel ausreichend zu charakterisieren, wird es nicht trivial sein, die exakten Mechanismen zu entschlüsseln, mit denen MSC-EV ihre therapeutische Wirkung vermitteln. Außer dass sie die Funktion verschiedener Immunzellen modulieren können, scheinen sie auch einen direkten Effekt auf Endothelzellen sowie auf gewebespezifische Stammzellen auszuüben. Nach gegenwärtigem Verständnis können sie pathophysiologische Konstellationen multifaktoriell bekämpfen und so Symptomatiken verschiedener bislang mit individuellen Wirkstoffen nicht erfolgreich therapierbarer Krankheiten verbessern. Hierin liegt aber auch eine besondere Schwierigkeit, denn verbunden mit der multifaktoriellen Wirkungsweise gibt es nicht den *einen* molekularen Mechanismus, der angesteuert wird, sodass die funktionelle Testung von EV-Präparaten unterschiedliche Verfahren erfordert, die einzelne essenzielle Funktionsattribute von EV-Präparaten in sog. Potency-Assays auslesen. Ebenso wie im therapeutischen MSC-Feld stellt die Etablierung robuster, von den Behörden akzeptierter Verfahren aber eine bislang nur selten überwundene Hürde dar (Gimona et al. 2021).

Können die Herausforderungen erfolgreich bewältigt werden, erscheinen MSC-EV als sehr vielversprechende zukünftige „zellfreie Zelltherapeutika“ oder kurz als Zelltherapeutika 2.0.

14.7 Ausblick

Die oben beschriebenen Anwendungen für Stammzellen aus dem Gewebe, also adulten Ursprungs, zeigen die große Bandbreite des Einsatzes dieser Zelltypen für mögliche und bereits existierende klinische Anwendungen. Speziell bei HSC sind die Möglichkeiten inzwischen vielfältig, auch über die Anwendung bei Leukämie und Lymphomen hinaus. Ursprünglich wurde der Begriff „adulte Stammzellen“ oft gleichgesetzt mit den mesenchymalen Stromal Zellen, die oft auch als mesenchymale Stammzellen bezeichnet wurden. Trotz inzwischen mehr als 1600 klinischen Studien mit diesen Zelltypen,⁷ sind bisher nur wenige klinisch relevante Produkte auf dem europäischen Markt, die auf diesen Zelltypen beruhen (Panés et al. 2016; Kerstan et al. 2022). Es ist zu hoffen, dass sich zukünftig, eventuell auch mit dem Einsatz der EV von MSC, weitere Anwendungen ergeben. Leider finden diese Zellen auch oft Anwendung in ungeprüften Therapien (siehe Zenke, Kap. 15). Eine große Problematik für die Anwendung von Gewebestammzellen ist die Heterogenität der Zellprodukte, die in weiterer Forschung kontrolliert werden muss. Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine rigorose Grundlagenforschung mit der Anwendung der Zellen in klinischen Studien parallel durchgeführt werden sollte, um die Biologie der Zellen eingehend zu verstehen und in den klinischen Entwicklungen umzusetzen. Die Grundlagenforschung sollte hierbei nicht nur die Grundlage für die angewandte Forschung sein, sondern begleitend zur präklinischen und klinischen Entwicklung mitgedacht und finanziert werden. Wie in den Kap. 13 und 14 beschrieben, gibt es eine ganze Reihe von vielversprechenden Ansätzen in der Stammzellforschung sowohl mit pluripotenten Stammzellen als auch mit Gewebestammzellen (siehe auch Tab. 14.1). Es ist eine breite Forschung mit allen Stammzelltypen angezeigt, ohne die Fokussierung auf nur einige wenige Stammzelltypen, um für eine Reihe von unheilbaren oder nur schwer behandelbaren Krankheiten eine Therapiemöglichkeit zu entwickeln.

Literatur

- Alavi A et al (2021) Preliminary safety and efficacy results from Precizn-1: an ongoing phase 1/2 study on zinc finger nuclease-modified autologous CD34+ HSPCs for sickle cell disease (SCD). *Blood* 138:2930
- Alexander T, Greco R (2022) Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 57:1055–1062

⁷Siehe Clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Mesenchymal%20Stem%20Cells%20OR%20Mesenchymal%20Stromal%20Cells> [17.07.2023].

- Barrandon Y et al (2012) Capturing epidermal stemness for regenerative medicine. *Semin Cell Dev Biol.* 23:937–944
- Bönig H et al (2019) Children and adults with refractory acute graft-versus-host disease respond to treatment with the mesenchymal stromal cell preparation „MSC-FFM“ – outcome report of 92 patients. *Cells* 8:1577
- Carusillo A et al (2023) A novel Cas9 fusion protein promotes targeted genome editing with reduced mutational burden in primary human cells. *Nucleic Acids Res.* 51:4660–4673
- De Luca M et al (2019) Advances in stem cell research and therapeutic development. *Nat Cell Biol.* 21:801–811
- De Rosa L et al (2023) Stairways to advanced therapies for epidermolysis bullosa. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 15:a041229
- EMA (2015) Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, Holoclar. EMA/6865/2015. Unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/holoclar-epar-summary-public_de.pdf. Zugegriffen am 12.06.2023
- EMA (2018) Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, Alofisel. EMA/1380/2018. Unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/alofisel-epar-summary-public_de.pdf. Zugegriffen am 12.06.2023
- Fais S et al (2016) Evidence-based clinical use of nanoscale extracellular vesicles in nanomedicine. *ACS Nano* 10:3886–3899
- Frangoul H et al (2021) CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med* 384(3):252–260
- Gimona M et al (2021) Critical considerations for the development of potency tests for therapeutic applications of mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles. *Cytotherapy* 23:373–380
- Green H et al (2006) Regeneration of squamous epithelia from stem cells of cultured grafts. *Regen Med* 1:45–57
- Hirsch T et al (2017) Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 551:327–332
- Hsu YC, Fuchs E (2022) Building and maintaining the skin. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 14:a040840
- Kerstan A et al (2022) Allogeneic ABCB5+ mesenchymal stem cells for treatment-refractory chronic venous ulcers: a phase I/IIa clinical trial. *JID Innov* 2:100067
- Kordelas L et al (2014) MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. *Leukemia* 28:970–973
- Kuçi Z et al (2016) Mesenchymal stromal cells from pooled mononuclear cells of multiple bone marrow donors as rescue therapy in pediatric severe steroid-refractory graft-versus-host disease: a multicenter survey. *Haematologica* 101:985–894
- Lai RC et al (2023) A roadmap from research to clinical testing of mesenchymal stromal cell exosomes in the treatment of psoriasis. *Cytotherapy* 25:815–820
- Lanza R, Atala A (Hrsg) (2014) *Essentials of stem cell biology*, 3. Aufl. Academic, San Diego/London/Waltham
- LeBlanc K et al (2004) Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 363:1439–1441
- Lener T et al (2015) Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles* 4:30087
- Marg A et al (2014) Human satellite cells have regenerative capacity and are genetically manipulable. *J Clin Invest* 124:4257–4265
- Marg A et al (2019) Human muscle-derived CLEC14A-positive cells regenerate muscle independent of PAX7. *Nat Commun* 10:5776
- Maucher IV (2019) Neueinführung Obnitix bei steroid-refraktärer akuter Graft-versus-Host-Reaktion. In: Gelbe Liste Pharmindex. Unter: <https://www.gelbe-liste.de/neue-medikamente/obnitix>. Zugegriffen am 12.06.2023
- Mehta A et al (2022) Interim phase I clinical data of FT819-101, a study of the first-ever, off-the-shelf, iPSC-derived TCR-less CD19 CAR T-cell therapy for patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Blood* 140(1):4577–4578

- Naldini L et al (2022) The EHA research roadmap: hematopoietic stem cell gene therapy. *Hemisphere* 6:e671
- Nassar W et al (2016) Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomater Res* 20:21
- Panés J et al (2016) ADMIRE CD study group collaborators: Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 388:1281–1290
- Paul-Ehrlich-Institut (2021) Somatische Zelltherapeutika: AMESANAR – allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen. Unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/zelltherapeutika/somatische-zelltherapeutika-liste.html>. Zugegriffen am 12.06.2023
- Pellegrini G et al (2018) Navigating market authorization: the path holoclar took to become the first stem cell product approved in the European Union. *Stem Cells Transl Med* 7:146–154
- Rojewski MT et al (2018) Mesenchymale Stromazellen auf dem Weg zur klinischen Anwendung: Update 2018. *Transfusionsmedizin* 8:148–159
- Sengupta V et al (2020) Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells Dev* 29:747–754
- Shimomura Y, Christiano AM (2010) Biology and genetics of hair. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 11:109–132
- Talebzadeh AT, Talebzadeh N (2023) Stem cell applications in human hair growth: a literature review. *Cureus* 15:e37439
- Turchiano et al (2021) Quantitative evaluation of chromosomal rearrangements in gene-edited human stem cells by CAST-Seq. *Cell Stem Cell* 28:1136–1147
- Warnecke A et al (2021) First-in-human intracochlear application of human stromal cell-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 10:e12094
- Yanez-Mo M et al (2015) Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 4:27066
- Zarghamian P et al (2022) Clinical genome editing to treat sickle cell disease-A brief update. In: *Front Med* 9:1065377

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

