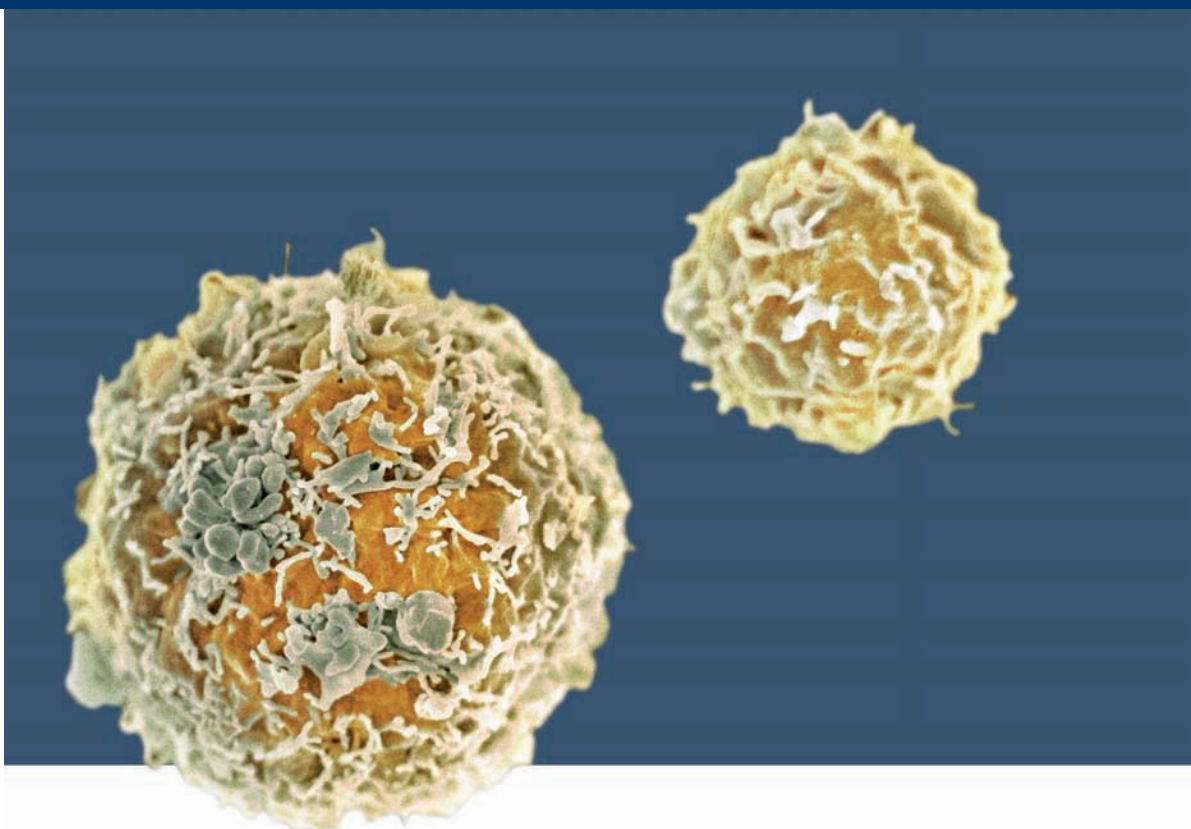


■ Kolorierte Aufnahme einer hämatopoetische Stammzelle im Elektronenmikroskop. Aus dieser Stammzelle wird eine Blutzelle.

von Hubert
Serve und
Andreas Zeiher



Effizienter. Spezifischer. Sicherer

Neues Zentrum für Zell- und Gentherapie an der Goethe-Universität

Stammzellen aus dem Knochenmark werden seit Jahrzehnten gegen Blutkrebs eingesetzt. In der Zukunft sollen auch andere Krankheiten mit Stammzellen und therapeutischen Genen behandelt werden. Die an der Goethe-Universität geleisteten Vorarbeiten zeigen, dass der Standort wie kaum ein anderer geeignet ist, diese neuen und maßgeschneiderten Verfahren vorzubringen.

Die regenerative Medizin weckt Fantasien. Es ist seit jeher der Wunsch der Medizin gewesen, nicht nur Symptome zu lindern, sondern das geschädigte Gewebe durch gesundes zu ersetzen und Gendefekte zu korrigieren. Mit der Zell- und Gentherapie haben die Ärzte erstmals ein Instrumentarium in der Hand, mit dem dieser Wunsch realisiert werden kann. Allerdings haben die ersten klinischen Erfahrungen gezeigt, wie schwierig diese Aufgabe ist und welche neuen Sicherheitsrisiken zu bedenken sind. So muss sichergestellt werden, dass die Therapie mit Zellen, Genen und Vektoren keinen Krebs erzeugt oder anderen Schaden verursacht. Auf eine anfängliche

Phase der Euphorie folgte deshalb eine jähe Ernüchterung. Zu den wichtigsten Lektionen dieser Anfangsphase zählt die Erkenntnis, dass es für den langfristigen Erfolg der regenerativen Medizin nötig sein wird zu verstehen, wie die Zelle ihr Schicksal programmiert, wie sie wieder in den Embryonalzustand zurückversetzt werden kann und was bei der Krebsentstehung geschieht. ■


Krebs ist nichts anderes als eine unheilvolle Reprogrammierung des zellulären Schicksals. Die Zellen weichen von ihrer normalen Differenzierung ab und halten sich nicht mehr an das einmal vereinbarte Programm. Sie greifen dabei auch auf die molekularen Hilfsmittel aus der Embryonalentwicklung zurück, mit denen das Schicksal einer Zelle in die eine oder andere Richtung gelenkt wird. Für eine breite klinische Anwendung der regenerativen Medizin müssen die Mechanismen der Reprogrammierung verstanden und beherrscht werden. Für die Gentherapie müssen zudem sichere Gentaxis oder Genvektoren entwickelt werden, mit denen die Erbinformation problemlos in die

Zielzellen geschleust werden kann. Gentherapieforschung ist deshalb in großen Teilen Vektorforschung. Weil Zell- und Gentherapien patientenbezogene und damit extrem maßgeschneiderte Verfahren sind, müssen Forschung und klinische Anwendung räumlich und zeitlich parallel verlaufen. Das erfordert eine enge Vernetzung von Forschungseinrichtungen, Kliniken, Unternehmen und Zulassungsbehörden. Mit dem LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie soll diese Vernetzung geschaffen werden.


Bereits wichtige Vorarbeiten geleistet

Was ist genau geplant? Es wird acht neue Professuren geben: eine am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim, fünf am Universitätsklinikum in Frankfurt und eine am Georg-Speyer-Haus. Es wird auch signifikante Investitionen in die Infrastruktur und eine verstärkte Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses geben. Gerade bei diesem noch sehr jungen Arbeitsgebiet sind hochkarätige Nachwuchswissenschaftler als Ide-

engeber besonders gefragt. Auch die Biotechnologie-Branche soll Impulse erhalten. Außerdem soll das Zentrum in ein europäisches Referenzzentrum für regenerative Medizin weiterentwickelt werden. Dass die Goethe-Universität der geeignete Standort für dieses ehrgeizige Vorhaben ist, zeigen die geleisteten Vorarbeiten. Die Klinik für Kardiologie und das von Stefanie Dimmeler geleitete Institut für Kardiovaskuläre Regeneration spielen seit Jahren eine Vorreiterrolle bei der Entwicklung der Stammzelltherapie für das infarktgeschädigte oder chronisch kranke Herz. Die Klinik für Hämatologie und Onkologie und das Universitäre Centrum für Tumorerkrankungen mit den Direktoren Claus Rödel, Hubert Serve  und Joachim Steinbach koordinieren internationale Studien, unter anderem zur Leukämie. Das Diagnostikzentrum für akute Leukämie ist europäisches Referenzzentrum bei der Diagnose.

Unter Federführung des Georg-Speyer-Hauses entwickeln Manuel Grez  und seine Kollegen seit Jahren Vektoren für die Gentherapie und haben sie bei der septischen Granulomatose erprobt. Dieses Leiden ist eine seltene auf einem einzigen Gen-Defekt beruhende Immunerkrankung, bei der die Patienten Zeit ihres Lebens mit schweren Infektionen zu kämpfen haben. Thomas Klingebiel vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und seine Kollegen haben die haploidentische Transplantation peripherer Blutstammzellen entscheidend vorangebracht. Bei diesem Verfahren erhalten



 Am Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT), arbeitet Prof. Hubert Serve mit Kollegen aller Fachrichtungen zusammen, damit Krebspatienten wie diese Leukämiepatientin die bestmögliche Therapie erhalten.


Leukämie-Patienten, für die kein geeigneter Knochenmarkspender gefunden werden konnte, die Spende eines Elternteils. Weil aber nur die Hälfte der kindlichen Gewebemerkmale mit denen des Vaters oder der Mutter übereinstimmen, müssen besondere Vorkehrungen getroffen werden, um gefährliche Komplikationen zu vermeiden. Im Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung beschäftigen sich Thomas Braun und seine Kollegen mit der Entwicklung und dem krankhaften Umbau des Herzgewebes, was wichtige Erkenntnisse für die Differenzierung von Herzzellen liefert. Der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen bringt jahrelange Erfahrung in der Aufbereitung von Knochenmarkstammzellen in das Zentrum ein. Sein Leiter, Erhard Seifried, ist Inhaber des Lehrstuhls für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie an der Goethe-Universität.

Krebsentstehung und die Reprogrammierung differenzierter Zellen

Dass sich inzwischen viele Bereiche der Medizin für die Zell- und Gentherapie interessieren, hat mit der Entdeckung der induzierbaren pluripotenten Stammzellen (iPS) zu tun. iPS-Zellen werden durch die Reprogrammierung differenzierter Zellen gewonnen. Sie sind ethisch unbedenklich, können in großen Mengen erzeugt werden und haben die gleiche genetische Ausstattung wie der Spender der Ausgangszelle. iPS-Zellen haben der Medizin völlig neue Perspektiven eröffnet. Dementsprechend schnell ist auch ihre Weiterentwicklung vorangekommen. Anfangs waren noch vier Eiweiße für die Reprogrammierung einer differenzierten Zelle nötig. Heute genügt ein Protein, um sie wieder in den Embryonalzustand zurückzusetzen. Bei diesem Universalschlüssel handelt es sich um den Transkriptionsfaktor Oct4, der auch die Weichen während der Embryonalentwicklung stellt. 

Die Crux bei den iPS-Zellen besteht derzeit in der Natur der Gentaxis. Oct4 muss in die spezialisierten Zellen geschleust werden, um deren Differenzierung aufzuheben. Für diesen Transfer werden in der Regel Viren verwendet, denen eine latente Krebsgefahr anhaftet. Außerdem ist die Re-

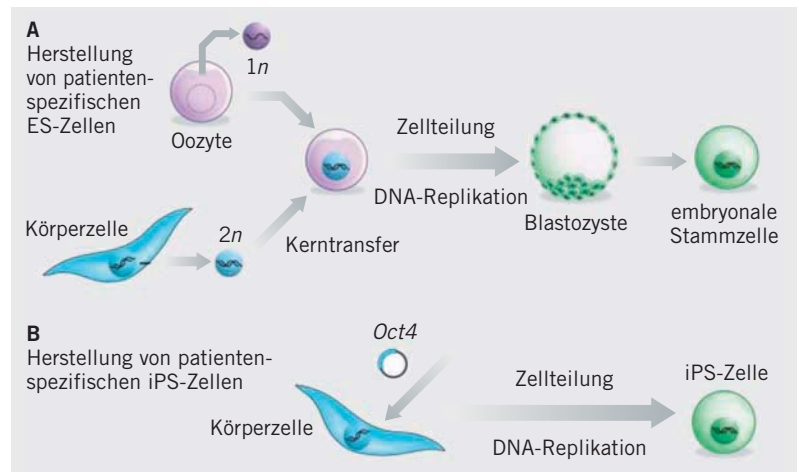


 Dr. Manuel Grez am Georg-Speyer-Haus ist einer der Pioniere der Gentherapie. Eine der ersten Krankheiten, die er behandelte, ist die septische Granulomatose, eine Immunkrankheit.

4 Herstellung patientenspezifischer Stammzellen.

A. Als therapeutisches Klonen bezeichnetes Verfahren. Der Zellkern einer Körperzelle wird entnommen und in eine entkernte Eizelle transferiert. Aus dieser Eizelle entwickelt sich ein früher Embryo, die sogenannte Blastozyste. Die innere Zellmasse besteht aus den embryonalen Stammzellen (ES). Die Blastozyste wird bei deren Entnahme zerstört.

B. Das Protein Oct4 verwandelt eine Körperzelle in eine induzierte pluripotente Stammzelle (iPS). Die Information für Oct4 wird mit einer Genföhre in die Zelle geschleust. [Modifiziert nach Nature 2010, 465:704–712.]



programmierung nicht immer vollständig. Eine Aufgabe des neuen Zentrums wird deshalb darin bestehen, die Reprogrammierung differenzierter Zellen besser zu verstehen und zu beherrschen. Dafür soll eine Professur im Georg-Speyer-Haus eingerichtet werden. Außerdem wird derzeit geprüft, ob das Georg-Speyer-Haus in den Rang eines Leibniz-Instituts mit besonderer wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung umgewandelt werden kann.

Wir wollen auch verstehen, was die Rückführung in den Embryonalzustand von der Krebsentstehung unterscheidet. Zwei der ursprünglich vier für die Reprogrammierung verwendeten Proteine sind einschlägig bekannte Krebsgene. Außerdem weiß man, dass sich die differenzierten Zellen leichter umprogrammieren lassen, wenn der Zellzyklus nicht mehr kontrolliert wird, was ebenfalls

ein wichtiger Ausgangspunkt für die Entstehung von Krebs ist. Die Wissenschaftler werden sich in jedem Fall auch das epigenetische Programm der Zellen anschauen. Dieses Programm beschreibt den Verpackungszustand der Gene. Haben sich die Zellen erst einmal für eine spezifische Differenzierung entschieden, legen sie alle Gene lahm, die sie nicht mehr dafür brauchen. Dazu werden die Gene zunächst mit einer besonderen Markierung versehen und dann in robuste Komplexe verpackt. Bei der Reprogrammierung müssen diese Komplexe wieder aufgerollt und die Gene zugänglich gemacht werden. Einer der neuen Professoren wird sich zudem mit der Selbsterneuerung der Stammzellen beschäftigen. iPS-Zellen können zwar wieder neu programmiert und in diverse Zelltypen verwandelt werden, sie können sich aber nicht beliebig selbst erneuern.

Behandlung von Immun-erkrankungen: Probleme mit viralen Genföhren

Die Goethe-Universität hat in der Vergangenheit auch intensiv an der Entwicklung der Gentherapie mitgewirkt. Hier sind vor allem die Arbeiten von Manuel Grez und seinen Kollegen im Georg-Speyer-Haus und in der Klinik für Hämatologie und Onkologie zu nennen. Vor sechs Jahren wurden in Frankfurt zwei schwerst kranke Erwachsene mit septischer Granulomatose mit einer intakten Kopie ihres defekten Gens behandelt. Sie hatten zuvor eine milde Chemotherapie erhalten. Damit sollte die Einnistung der genkorrigierten Blutstammzellen verbessert werden. Der Gentherapieversuch hat zwar gezeigt, dass eine temporäre Korrektur der Mutation möglich ist, dass diese Korrektur aber noch nicht von langer Dauer ist. Ein Patient starb zwei Jahren nach der Gentherapie an seiner Grunder-

Kleines Stammzell-Glossar

Adulte Stammzellen: im Körper vorhandene Stammzellen, regenerieren das Gewebe bei Verletzungen und erneuern kurzlebige Zellen

Embryonale Stammzellen: frühe embryonale Zellen, können sich unter Wahrung ihrer Identität immer wieder selbst erneuern und sich in rund 200 verschiedene Zelltypen des Körpers verwandeln

Haploidentische Stammzellen: Stammzellen eines Knochenmarkspenders, die nur bei der Hälfte der Gewebemerkmale mit denen des Empfängers übereinstimmen

Induzierte pluripotente Stammzellen: Zellen, die durch die Reprogrammierung differenzierter Zellen gewonnen werden

Knochenmarkszellen: ein aus den Beckenknochen entnommenes und im Labor aufgearbeitetes Gemisch verschiedener Stammzellen

Multipotente Stammzellen: bilden spezialisierte Zellen und Gewebetypen, aus Blutstammzellen werden zum Beispiel die verschiedenen Zellen des Blutes

Nabelschnurzellen: adulte Stammzellen aus dem Nabelschnurblut

Periphere Blutstammzellen: werden nach der Gabe eines blutbildenden

Wachstumsfaktors aus dem Knochenmark in die Blutbahn abgegeben

Pluripotente Zellen: können sich in jeden Zelltyp verwandeln, aber keinen neuen Organismus bilden

Progenitorzellen: auf eine bestimmte Differenzierung festgelegte Stammzellen

Somatische Stammzellen: multipotente Stammzellen aus den verschiedenen Geweben des Körpers

Totipotente Zellen: können sich in ein ganzes Individuum entwickeln, totipotent sind die befruchtete Eizelle und der frühe Embryo bis zum Achtzellstadium

krankung, der anderer brauchte eine Stammzelltransplantation. Wir haben daraus gelernt, dass die Patienten noch besser vorbehandelt werden müssen und dass noch effektivere und sichere Vektoren nötig sind. Es besteht die Gefahr, dass virale Vektoren Leukämien verursachen.

Aus anderen Gentherapiestudien ist bekannt, dass sich die viralen Gefahren vor allem in Regionen mit aktiven Genen niederlassen. Dort schalten sie nicht nur das therapeutische Gen an, sondern nehmen auch Einfluss

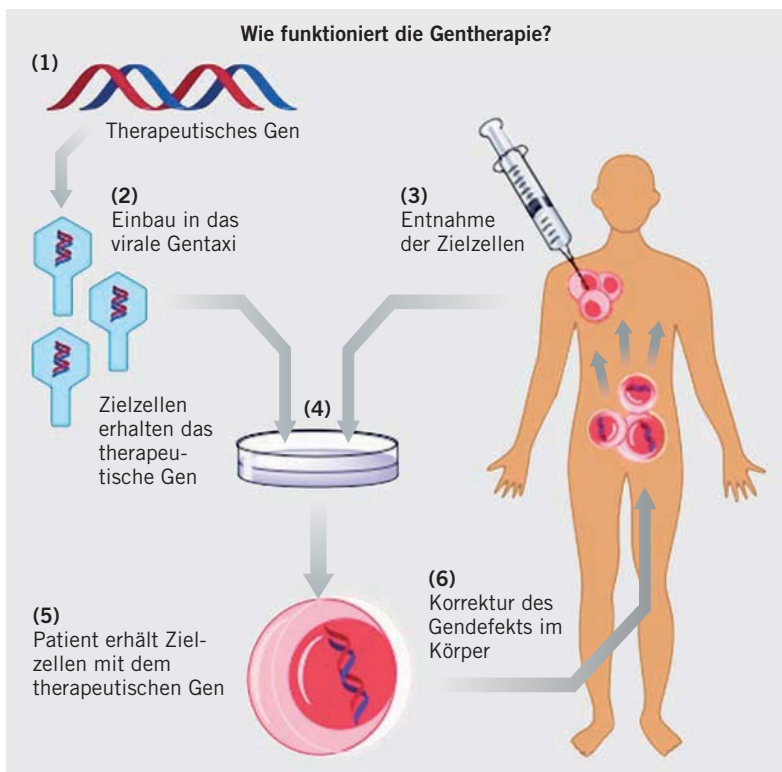
auf die Gene in der Umgebung. Das kann zu Krebs führen. Es wird jetzt darum gehen, Vektoren zu konstruieren, bei denen dieses Problem nicht mehr auftritt. Erste Lösungen sind bereits erarbeitet worden. Weil alle Verfahren zur Zell- und Gentherapie einer strikten Regulierung unterworfen sind, gehört auch das Paul-Ehrlich-Institut in Langen zu den Projektpartnern. Dieses Institut ist in der Bundesrepublik für die Zulassung und Überwachung biomedizinischer Arzneimittel zuständig. Die Eufets AG aus Idar-Oberstein wird

die Genvektoren für die klinischen Studien nach den Richtlinien der guten klinischen Herstellungspraxis produzieren.

**Herz- und Gefäßerkrankungen:
Auf der Suche nach der idealen Stammzelle**

Die Klinik für Kardiologie hat in den letzten zehn Jahren mehr als 800 Patienten mit adulten Stammzellen behandelt. Zusammen mit Stefanie Dimmeler und unseren Kollegen bei der T2cure GmbH, einem Biotechnologieunternehmen, konzentrieren wir uns auf die Therapie des akuten Infarkts, der chronisch ischämischen Herzkrankung und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [3]. Die Stammzellen sollen den Körper bei der Regeneration unterstützen. Sie werden aus dem Beckenkamm des Kranken entnommen, im Labor aufbereitet, konzentriert und im Falle eines akuten Herzinfarktes wenige Tage nach dem Öffnen des verschlossenen Gefäßes mit dem Herzkatheter zur Infarktstelle gebracht. Weil das Knochenmark verschiedene Stamm- und Progenitorzellen enthält, wird ein Gemisch ins Herz gegeben. Die Vorgehensweise ist ähnlich wie bei der Behandlung der Leukämie, allerdings werden die

[3] Verlauf einer Gentherapie in sechs Schritten. Das therapeutische Gen ersetzt die fehlende oder defekte Genkopie des Patienten. Als Gentaxis werden vor allem Viren verwendet. [Modifiziert nach: <http://gen-therapy.yolasite.com>]



Die Autoren

Prof. Dr. Hubert Serve, 49, folgte 2007 dem Ruf an die Goethe-Universität als Direktor der Medizinischen Klinik II für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Infektiologie und HIV. Seit 2008 ist er wissenschaftlicher Direktor des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT). Serve studierte an der Universität Heidelberg. Nach der Promotion (1988) war er Assistenzarzt für Innere Medizin an den Kliniken der Technischen Universität München und der Universität Ulm. Von 1991 bis 1994 führte ihn ein Forschungsaufenthalt an das Sloan-Kettering Institute in New York. 1994 bis 1997 war er Assistenzarzt am University Hospital Benjamin Franklin der Freien

Universität Berlin. Von 1997 bis 2007 arbeitete er als Oberarzt für Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Münster. Hubert Serve ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Krebshilfe und Sprecher des LOEWE-Schwerpunktprojekts »Onkogene Signaltransduktion Frankfurt«.

Prof. Dr. Andreas Zeiher, 55, ist seit 1995 Direktor der Medizinischen Klinik III, Abteilung für Kardiologie, Angiologie/Hämostasieologie und Nephrologie am Klinikum der Goethe-Universität. Zeiher studierte Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, war bis 1986 wissenschaft-

licher Assistent in Freiburg und arbeitete von 1986 bis 1987 im Rahmen eines Forschungsaufenthalts am Cedars-Sinai Medical Center der Universität Kalifornien in Los Angeles. Danach habilitierte er sich in Freiburg und war von 1990 bis 1995 Direktor für interventionelle Kardiologie an der dortigen Universitätsklinik, bevor er nach Frankfurt wechselte. Zeiher ist Mitglied der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und stand einige Jahre an der Spitze der Arbeitsgruppe interventionelle Kardiologie. Zeiher hat zahlreiche Preise, Ehrungen und Forschungszuwendungen erhalten und mehr als 400 wissenschaftliche Originalarbeiten und Übersichtsartikel verfasst.

serve@em.uni-frankfurt.de
www.kompetenznetz-leukaemie.de
www.cardiovascular-regeneration.com
www.t2cure.de

zeiher@em.uni-frankfurt.de
www.translocations.uni-frankfurt.de
atlasgeneticsoncology.org/
www.uct-frankfurt.de

www.blutspende.de
www.georg-speyer-haus.de



Im Zentrum für Zell- und Gentherapie werden Prof. Andreas Zeiher und Prof. Stefanie Dimmeler ihre Suche nach neuen und besseren Stammzellen zur Therapie von Herz und Gefäßerkrankungen fortsetzen.

Zellen bei der Leukämie in die Blutbahn und nicht ins Herz gegeben.

Die klinischen Studien zum akuten Herzinfarkt haben gezeigt, dass sich die Herzleistung mit der Stammzelltherapie zwar vorübergehend verbessert, dass die Zellen aber noch nicht lange gut genug im Herzen überleben, um die Herzfunktion dauerhaft zu verbessern. Die meisten Stammzellen verschwinden zu schnell wieder und die wenigen, die dort verbleiben, entfalten ihre therapeutische Wirkung vermutlich eher durch die Freisetzung von Botenstoffen als durch die Umwandlung in Herzmuskelzellen. Offensichtlich ist die

ideale Stammzelle für die Therapie der Herz- und Gefäßerkrankungen noch nicht gefunden worden. Wir werden also nach neuen und besseren Stammzellen suchen müssen. Allerdings wissen wir von Vorarbeiten, dass es nicht genügend wird, das Gemisch lediglich nach Zelltypen zu sortieren und einzelne Typen zu verwenden. Die als besonders interessant geltenden CD34+ Zellen verbessern die Herzfunktion zum Beispiel weitaus schlechter als das Gemisch. Ein interessanter Pool könnten die Mesoangioblasten sein. Das sind Zellen, die man bei Kindern mit schweren Herzerkrankungen entdeckt hat

und die wir näher charakterisieren werden.

Wir haben aus den bisherigen Studien auch gelernt, dass die Grunderkrankung des Patienten einen Einfluss auf die Qualität des Knochenmarks und damit der Stamm- und Progenitorzellen hat. Es ist durchaus möglich, dass Krankheiten wie Diabetes oder Arteriosklerose die Stammzellen so weit schädigen, dass sie für eine Therapie kaum noch in Frage kommen. Auch das Alter des Patienten hat einen Einfluss auf die Qualität der Zellen. Einige Projektpartner werden deshalb versuchen, die Qualität des Ausgangsmaterials über gezielte Eingriffe zu verbessern. Ein interessanter Angriffspunkt sind die Mikro-Ribonukleinsäuren. Das sind kurze Sequenz-Abschnitte, die regulierend ins Genom eingreifen. Hier erwarten wir interessante Ergebnisse. ◆

LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie

Das Land Hessen wird über die nächsten drei Jahre 16,2 Millionen Euro in die Weiterentwicklung der regenerativen Medizin investieren. Das Geld kommt aus der Landes-Exzellenzinitiative LOEWE und wird in den Aufbau eines fächerübergreifenden Zentrums für Zell- und Gentherapie an der Universität Frankfurt fließen. Die Projektpartner sind Kliniken und Institute der Universität, das Georg-Speyer-Haus, das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim, das Paul-Ehrlich-Institut in Langen und verschiedene Unternehmen aus der Region. Sprecher des Zentrums sind Prof. Dr. Andreas Zeiher, Direktor der Kardiologie, und Prof. Dr. Hubert Serve, Direktor der Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie



Urkundenübergabe (von links): Prof. Dr. Bernd Groner (Georg-Speyer-Haus), Prof. Dr. Andreas M. Zeiher, Dr. Gergana Dobreva (Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim), Prof. Dr. Hubert Serve, Eva Kühne-Hörmann, Hessische Ministerin für Wissenschaft und Kunst, Prof. Dr. Erhard Seifried (Institut für Transfusionsmedizin), Prof. Dr. Christian Buchholz (Paul-Ehrlich-Institut, Langen), Universitätspräsident Prof. Dr. Werner Müller-Esterl.

und Infektiologie der Goethe-Universität. Das Zentrum wird zunächst bis zum Ende der Legislaturperiode in Hessen über die LOEWE-Initiative gefördert wer-

den. Danach ist eine Verlängerung der Finanzierung möglich. Langfristig sollen die Strukturen von der Universität übernommen werden.