

## 5. Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick

### 5.1 Einleitung

Bereits kurz nach der Etablierung der ersten hES-Zellen im Jahr 1998 durch James Thomson und Kollegen (Thomson et al., 1998) wurde die Erwartung geäußert, dass diese Zellen Grundlage für künftige Zell- und Gewebeersatztherapien sein könnten (Trounson, 2001). Diese Erwartung basiert auf der Fähigkeit von (pluripotenten) hES-Zellen, sich in Zellkultur in theoretisch jeden Zelltyp des Menschen entwickeln zu können, und war eine der maßgeblichen Triebfedern für die rasante Entwicklung der Forschung an diesen Zellen in den vergangenen nahezu zwei Jahrzehnten.

Im Zusammenhang mit einer künftigen klinischen Nutzung von hES-Zellen wurden von Anbeginn kritische Fragen aufgeworfen. Zum einen ist die Forschung an hES-Zellen und ihre prognostizierte künftige Verwendung für klinische Zwecke angesichts ihres Ursprungs aus (überzähligen) menschlichen Embryonen ethisch heftig umstritten, auch im Hinblick auf die mögliche Nutzung dieser Zellen zur Behandlung schwerster und derzeit unheilbarer Erkrankungen. Zum anderen bestehen aus wissenschaftlicher Sicht Bedenken bezüglich einer klinischen Verwendung von hES-Zellen, die sich ursprünglich vor allem auf zwei maßgebliche Probleme richteten. Erstens sind hES-Zellen und aus ihnen abgeleitete Zellen und Gewebe stets allogene, wenn sie in einen Patienten transplantiert werden. Dies erfordert, wie auch bei Organtransplantationen notwendig, eine (ggf. lebenslange) Immunsuppression des Transplantatempfängers. Zweitens besteht bei undifferenzierten hES-Zellen die Möglichkeit, dass sie sich nach Transplantation bei fehlender Kontrolle durch das Immunsystem zu Teratomen und gege-

benenfalls Teratokarzinomen entwickeln. Vor Transplantation von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen oder Geweben muss folglich in jedem Fall sichergestellt sein, dass das entsprechende Zell- oder Gewebeprodukt keine undifferenzierten hES-Zellen enthält, die Ausgangspunkt für ein entartetes Zellwachstum sein könnten. Weitere Probleme, die erst im Laufe der Erforschung der hES-Zell-Biologie in den Blick gerieten, waren Fragen nach der genetischen Stabilität von hES-Zellen in Kultur, nach der einheitlichen Differenzierbarkeit von verschiedenen hES-Zelllinien in somatische Zellen sowie konkrete Fragen danach, ob und inwieweit der Kontakt der hES-Zellen mit tierischen Zellen und Medienbestandteilen während ihrer Ableitung und Kultivierung ihre klinische Nutzbarkeit einschränken könnte.

Mit der Entdeckung der induzierten Pluripotenz durch Shinya Yamanaka und Kollegen vor circa zehn Jahren (Takahashi/Yamanaka, 2006) und der Herstellung der ersten humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) im Jahr 2007 (Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007) schien ein Teil der mit der klinischen Verwendung von hES-Zellen in Zusammenhang stehenden Probleme obsolet. Zum einen erfolgt die Herstellung von hiPS-Zellen aus somatischen Zellen des Menschen und erfordert keinen Rückgriff auf extrakorporale menschliche Embryonen, womit das ethische Dilemma bei der Gewinnung und Nutzung humaner pluripotenter Stammzellen (hPS-Zellen) gelöst schien. Zum anderen bestand die Vorstellung, nunmehr aus den Zellen eines jedes Patienten hiPS-Zellen und aus diesen dann den jeweils benötigten somatischen Zelltyp herstellen zu können. Somit, dies war die vielfach geäußerte Auffassung, könnte das Transplantat letztlich aus patienteneigenem (autologem) Gewebe gewonnen werden, wodurch das Problem der potenziellen Abstoßung des Transplantates durch das Immunsystem gelöst sei. Andere Probleme, die bereits für hES-Zellen identifiziert worden waren, bestehen für hiPS-Zellen jedoch in gleicher Weise. Dies betrifft die Gefahr der Bildung von Teratomen und Teratokarzinomen aus undifferenzierten Zellen im Transplantat, eine mögliche genetische Instabilität in Langzeitkultur sowie die Variabilität im Differenzierungspotenzial. Zudem kann der Reprogrammierungsprozess selbst offenbar zu neuen Mutationen und Aberrationen führen (Ruiz et al., 2013; Ji et al., 2012; Gore et al., 2011). Zu beachten ist ferner, dass degenerative Erkrankungen, auf deren Therapie stammzellbasierte Produkte in erster Linie zielen, in den meisten Fällen ältere Patienten betreffen; somatische Zellen aus solchen Patienten können jedoch zahlreiche Mutationen aufweisen, die im Laufe des Lebens erworben wurden und deren Konsequenzen in vielen Fällen nicht bekannt und nicht bestimmbar sind. Aus somatischen Zellen dieser Patienten abgeleitete hiPS-Zellen wären dann aber in gleicher Weise mutiert.

Die Frage danach, welcher Typ humaner pluripotenter Stammzellen für regenerative Therapien letztlich besser geeignet ist, kann derzeit nicht beantwortet werden und muss höchstwahrscheinlich für jede klinische Fragestellung gesondert geklärt werden, zumal auch durch Kerntransfer („therapeutisches Klonen“) und Parthenogenese („Jungfernzeugung“) hergestellte menschliche Stammzellen in der wissenschaftlichen Debatte als mögliches Ausgangsmaterial für klinisch nutzbare Zellprodukte diskutiert werden. Trotz der erheblichen Probleme, die im Vorfeld und im Rahmen einer klinischen Nutzung von Derivaten aus hPS-Zellen zu lösen sind, wurden und werden in der jüngeren Vergangenheit erste klinische Studien begonnen, in deren Rahmen aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen in Patienten übertragen wurden beziehungsweise werden sollen. Im vorliegenden Beitrag wird ein Überblick über diese Studien gegeben, ferner sollen erste (publizierte) Ergebnisse vorgestellt, auf einige offene Probleme hingewiesen und auf die Frage eingegangen werden, ob und auf welchen Wegen eine klinische Nutzung insbesondere humaner embryonaler Stammzellen und ihrer Derivate aus stammzellrechtlicher Sicht in Deutschland erfolgen kann.

## 5.2 Klinische Studien unter Nutzung von humanen pluripotenten Stammzellen

Der erfolgreiche Abschluss von klinischen Studien ist grundsätzlich Voraussetzung für die Zulassung neuer Medikamente und therapeutischer Verfahren. Klinische Studien werden im Allgemeinen in mehreren Phasen (vor Zulassung des Medikaments: I bis III) durchgeführt, wobei unter anderem, zunächst die Sicherheit und die Verträglichkeit in einer kleinen Gruppe von Probanden geprüft werden (Phase I). Anschließend ist das Therapiekonzept (Wirksamkeit) prinzipiell zu bestätigen, wobei gleichzeitig das Auftreten von Nebenwirkungen in einer größeren Patientengruppe erfasst und die für die Therapie am besten geeignete Dosis (Dosisfindung) ermittelt werden soll (Phase II). In Phase III schließlich ist unter anderem die Wirksamkeit in einer großen Anzahl von Patienten in kontrollierten Studien zu bestätigen. Im Fall neuer Zell- oder Gewebeprodukte, deren Erprobung gegebenenfalls mit erheblichen Risiken für den Probanden einhergehen könnte, kann von diesem Schema abgewichen werden. So stehen die Ermittlung der therapeutischen Wirksamkeit und die Abschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses bereits frühzeitig im Fokus der klinischen Testung (Habets et al., 2016). Klinische Studien bedürfen einer behördlichen Genehmigung und können erst durchgeführt werden, wenn die am Patienten zu prüfenden Fragestellungen (z. B. Sicherheit und Wirksamkeit des Zell- oder Gewebeproduktes) bereits umfangreich in

(tierexperimentellen) präklinischen Studien untersucht worden sind. Vor der Durchführung klinischer Studien ist das Votum einer Ethikkommission einzuholen.

Tabelle 1 gibt, geordnet nach verwendetem pluripotenten Stammzelltyp und Erkrankung, einen Überblick über die derzeit durchgeführten klinischen Studien, die auf humanen pluripotenten Stammzellen basieren. Abbildung 1 soll einen Eindruck von der regionalen Verteilung dieser Studien vermitteln, die derzeit in zehn Ländern durchgeführt werden. Bis heute (Stand: 31.01.2017) wurden und werden 27 frühe klinische Studien der Phasen I/II durchgeführt, in denen in erster Linie die Sicherheit und Tolerierbarkeit des Zellproduktes bestätigt, aber auch erste Anhaltspunkte für einen klinischen Effekt im Menschen gewonnen werden sollen. Gegenstand dieser Studien ist die Erprobung neuer Zell- und Gewebeprodukte für die Behandlung von subakuten Verletzungen des Rückenmarks, von Erkrankungen des Auges, die zu Erblindung führen, von ischämischen Herzerkrankungen, von Diabetes mellitus sowie von Morbus Parkinson. All diesen Erkrankungen liegen degenerative Prozesse zugrunde, deren lokale und systemische Effekte durch Ersatz des jeweils degenerierten Zelltyps gemindert werden sollen. Im Folgenden sollen die entsprechenden Erkrankungen und die auf ihre Therapie zielenden Studien kurz vorgestellt werden.

### 5.2.1 Verletzungen des Rückenmarks

Verletzungen des Rückenmarks führen typischerweise zur Durchtrennung von Neuronen und infolge der mit dem Trauma verbundenen Ischämie zu hypoxischen Folgeschäden. Ödeme, Lipidperoxidation, entzündliche Prozesse und Excitotoxizität bewirken ein Absterben der Oligodendrozyten, was zum Abbau der Myelinschicht und letztlich zur Degeneration der überlebenden Neurone führt. Durch Transplantation von Oligodendrozyten bzw. deren Vorläuferzellen, die nunmehr in ausreichend großen Mengen aus hES-Zellen gewonnen werden können, könnten sowohl Überleben und Funktionalität der verbliebenen geschädigten Axone unterstützt als auch eine Wiederherstellung des Myelins angestoßen werden. Eine entsprechende, ursprünglich vom US-amerikanischen Unternehmen Geron finanzierte klinische Studie war die erste Studie, in der aus hES-Zellen abgeleitete Zellen in Patienten transplantiert wurden. Sie war 2010 unter Teilnahme von fünf Probanden mit subakuter Rückenmarksverletzung begonnen worden, wurde jedoch aufgrund der Neuausrichtung der Firmenstrategie von Geron 2011 unterbrochen und später durch Asterias Biotherapeutics, ein Tochterunternehmen der Bio Time Inc., fortgesetzt. Bei den mit jeweils 2 Millionen Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (ursprünglicher Name des Zellproduktes: GRNOPC1, jetzige Bezeichnung: AST-OPC1) behandelten Patienten traten keine kritischen Nebenwirkungen auf; allerdings

waren – möglicherweise infolge der geringen Anzahl transplantierte Zellen – therapeutische Effekte nicht offensichtlich. Die Studie wird derzeit von Asterias Biotherapeutics mit einer Patientengruppe von geplanten 35 Probanden und einer größeren Zahl transplantierte Zellen (bis zu 20 Millionen Zellen) zur Behandlung subakuter Rückenmarkverletzungen fortgeführt. Erste Resultate dieser Studie, die kürzlich präsentiert wurden, weisen auf einen gewissen Effekt der Therapie hin: 90 Tage nach Transplantation zeigten 80 % der mit 10 Millionen Zellen behandelten Patienten Anzeichen einer Verbesserung ihrer motorischen Fähigkeiten (Asterias Biotherapeutics Inc., 2016). Diese Tendenz wird auch durch einen weiteren aktuellen Bericht bestätigt: sechs beziehungsweise neun Monate nach der Transplantation bestehen die positiven Veränderungen der motorischen Fähigkeiten fort; diese haben sich teilweise weiter verbessert, wobei weiterhin keine erheblichen Nebenwirkungen sichtbar sind (Asterias Biotherapeutics Inc., 2017).

### 5.2.2 Degenerative Erkrankungen der Makula

Das Auge ist aufgrund seiner Eigenschaften gegenwärtig das bevorzugte Zielorgan für die klinische Testung von aus hPS-Zellen abgeleiteten Zellprodukten. Zum einen ist das Auge immunprivilegiert, das heißt die immunologische Reaktion beispielsweise auf Fremdartigene ist im Auge deutlich geringer als in anderen Organen. Des Weiteren ist das Auge aufgrund der Blut-Augen-Schranke gut abgegrenzt: die Transplantation erfolgt in eine isolierte Umgebung, aus der die transplantierten Zellen nicht ohne Weiteres in das System ausgeschwemmt werden können. Schließlich ist das Auge einer Transplantation ohne erhebliche systemische Eingriffe leicht zugänglich, und die weitere Entwicklung der transplantierten Zellen innerhalb des Auges kann nichtinvasiv verfolgt werden.

Die meisten der gegenwärtig durchgeführten klinischen Studien, für die aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen genutzt werden, zielen auf die Behandlung verschiedener Formen der Makuladegeneration. Bei diesen Erkrankungen kommt es zu einem (allmählichen) Verlust der Sehschärfe und schließlich zur Erblindung infolge degenerativer Prozesse in den Zellen eines bestimmten Areals der Netzhaut, der *Macula lutea*. Neben der sehr häufig auftretenden altersbedingten Makuladegeneration (AMD), die die mit Abstand häufigste Ursache für Altersblindheit darstellt, soll mit den gegenwärtig erprobten regenerativen Ansätzen auch die Behandlung seltenerer Formen der Makuladegeneration ermöglicht werden: des sich bereits im Jugendalter manifestierenden genetisch bedingten Morbus Stargardt und der myopen Makuladegeneration. Ursächlich für all diese Erkrankungen ist das Absterben von Zellen des retinalen Pig-

mentepithels (RPE-Zellen), der „Nährzellen“ der Netzhaut, infolge einer Akkumulation von Protein- und Lipidabfällen (Lipofuszin) und in der Konsequenz ein Verlust der für die Sinneswahrnehmung verantwortlichen Zellen der neuralen Retina. Zudem wird in einer chinesischen Studie auch eine Zelltherapie der Retinitis pigmentosa erprobt, einer genetisch bedingten Erkrankung, die zum Verlust der Fotorezeptoren und damit zur Erblindung führt.

Die in klinischer Prüfung befindlichen Therapieansätze zielen auf den Ersatz abgestorbener RPE-Zellen durch RPE-Zellen, die aus hPS-Zellen gewonnen werden, und damit auf den Schutz des Auges vor dem Verlust weiterer Fotorezeptoren. Einige der insgesamt 21 Studien wurden unter Nutzung von hES-Zellen bereits vor mehreren Jahren begonnen, so dass erste Ergebnisse mittlerweile publiziert wurden (Schwartz et al., 2012 und 2015). Die Sicherheit und Verträglichkeit des Transplantates wurden grundsätzlich bestätigt. Nebenwirkungen, die mit den transplantierten Zellen in Zusammenhang stehen, wurden in zwei Studien mit insgesamt 22 Probanden bislang nicht beobachtet. In zwei in den USA, Großbritannien und Korea durchgeführten Studien, die 18 Patienten einschlossen (je neun mit altersbedingter Makuladegeneration und mit Morbus Stargardt), wurden innerhalb des bislang durchschnittlich 22 Monate währenden Beobachtungszeitraums nach der Transplantation keine der für hES-Zell-Therapien befürchteten Nebenwirkungen beobachtet, wie beispielsweise die Entstehung von Teratomen, die Differenzierung der Zellen in unerwünschte Zelltypen, Hyperproliferation der transplantierten Zellen oder Immunreaktionen auf das Transplantat. Nebenwirkungen wurden lediglich im Zusammenhang mit dem operativen Eingriff und der 12-wöchigen Immunsuppression festgestellt. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Unbedenklichkeit des Transplantates wurden auch als Zwischenergebnis einer in Korea durchgeführten Studie publiziert, allerdings für bislang nur vier Patienten und nach bislang nur einem Jahr seit Beginn der Studie (Song et al., 2015).

Neben der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit des Transplantates waren mögliche therapeutische Effekte ein sekundärer Endpunkt der genannten Studien. In der erstgenannten Studie wurde eine Verbesserung der Sehschärfe bei zehn der 18 behandelten Augen konstatiert; in sieben Augen war kein Effekt zu beobachten und bei einem Auge verringerte sich die Sehschärfe. Für die jeweils unbehandelten und als Kontrolle untersuchten Augen wurde keine Verbesserung der Sehschärfe festgestellt. In der zweitgenannten Studie verbesserte sich die Sehschärfe von drei behandelten Augen und blieb bei einem Patienten unverändert. Obwohl diese Ergebnisse ermutigend sind, wurden die positiven Effekte der Transplantation hinterfragt, da im Vorfeld der Operation das behandelte (von der Erkrankung stärker betroffene) Auge jeweils keinem Sehtraining unterzogen worden war. Zudem ist zu beachten, dass die Patientenzahl niedrig

und die Erkrankung bereits weit fortgeschritten war. Die sich anschließende nächste Phase der klinischen Testung soll ein breiteres Spektrum von Methoden zur Messung des therapeutischen Erfolges einschließen, die insbesondere auch Rückschlüsse auf die Korrelation von Struktur und Funktion zulassen, ein auf die Zelldosis abgestimmtes Regime der Immunsuppression beinhalten und unter Einschluss einer ausreichend großen Kontrollgruppe erfolgen soll, um Placebo-Effekte ausschließen zu können.

Die Behandlung von Patienten mit AMD ist auch Gegenstand der ersten klinischen Studie, die unter Nutzung von hiPS-Zell-abgeleiteten Zellen durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Studie, in der die Sicherheit und Verträglichkeit des Transplantates überprüft werden sollten, sollten zwei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration autologe, hiPS-abgeleitete RPE-Zellen erhalten. Bei der Sequenzierung des Genoms der hiPS-Zellen, die aus dem zweiten Patienten gewonnen worden waren, wurden jedoch mehrere Mutationen unter anderem in Genen detektiert, die teils potenziell für Tumorsuppressor-Proteine codieren. Offenbar waren diese Mutationen in den zur Herstellung der hiPS-Zellen genutzten somatischen Zellen des Patienten noch nicht vorhanden (Garber, 2015). Die klinische Studie wurde daraufhin unterbrochen, später aber unter Verwendung eines allogenen (ebenfalls aus hiPS-Zellen abgeleiteten) Transplantates fortgesetzt.

### 5.2.3 Diabetes mellitus Typ I

Bei Diabetes mellitus Typ I (T1DM) kommt es infolge einer Autoimmunreaktion zur selektiven Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas, was zu einem absoluten Mangel an Insulin und zu Hyperglykämie führt. Der unbehandelte Insulinmangel kann sehr schnell zu einer lebensbedrohlichen Stoffwechsellage führen. Die nahezu vollständig verlorengegangene  $\beta$ -Zellmasse kann vom Körper nicht wiederhergestellt werden, so dass Typ-1-Diabetiker auf eine lebenslange exogene Insulinzufuhr angewiesen sind. Die Substitutionsbehandlung mit Insulin kann jedoch die Ausbildung von diabetischen Spätschäden nicht völlig verhindern. Die Pankreastransplantation oder die Transplantation von pankreatischen Inseln ist daher eine gute Behandlungsoption; jedoch ist sie vor allem aufgrund des Mangels an Spenderorganen in ihrer Anwendung eingeschränkt. Pankreatische  $\beta$ -Zellen aus hPS-Zellen, die theoretisch in unbegrenzten Mengen gewonnen werden können, stellen hier eine vielversprechende Alternative dar; jedoch bestanden jahrelang erhebliche Schwierigkeiten bei der Differenzierung von hPS-Zellen in reife  $\beta$ -Zellen sowie ungelöste Fragen nach immunologischen Reaktionen auf die transplantierten Zellen.

Auf der Basis langjähriger Grundlagenforschung, in deren Ergebnis die schrittweise Entwicklung von hES-Zellen in funktionsfähige  $\beta$ -Vorläuferzellen *in vitro* rekapituliert werden konnte (Quiskamp et al., 2015), und vor dem Hintergrund der Entwicklung von Methoden zur Verkapselung der Zellen in immuninhärente Materialien konnte in mehreren tierexperimentellen Studien ein auf hES-Zellen basierendes Therapiekonzept entwickelt werden, was schließlich in die Zulassung einer entsprechenden klinischen Studie durch die FDA im Jahr 2014 mündete. In der Studie, die von der US-amerikanischen Firma ViaCyte an mehreren Zentren in den USA und in Kanada bis voraussichtlich August 2017 durchgeführt wird, soll an 40 Patienten die Sicherheit, Verträglichkeit und therapeutische Wirksamkeit verschiedener Dosen des aus hES-Zellen abgeleiteten Produktes VC-01 überprüft werden. Nach Angaben von ViaCyte zeigen vorläufige Daten, dass die transplantierten Vorläuferzellen sich 12 Wochen nach Transplantation zu reifen und funktionsfähigen  $\beta$ -Zellen entwickelt hatten (Pressemitteilung von Bruce V. Bigelow auf Xconomy.com, 2014). Die Veröffentlichung erster Daten zur Wirksamkeit des erprobten therapeutischen Ansatzes wird noch in diesem Jahr erwartet.

#### 5.2.4 Ischämische Herzerkrankungen

Ischämische Herzkrankheiten (z. B. Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt) werden durch eine verminderte Blutzufuhr und den dadurch entstehenden Sauerstoff- und Nährstoffmangel im Herzmuskel verursacht. Da das geschädigte Herzgewebe nur über ein stark limitiertes Regenerationsvermögen verfügt, wird die Gewebeersatztherapie hier als vielversprechende Therapieoption angesehen. In den vergangenen zehn Jahren wurden bereits zahlreiche klinische Studien mit dem Ziel der Verbesserung der Herzfunktion durchgeführt, beispielsweise nach Myokardinfarkt und unter Verwendung von im Knochenmark residierenden Stammzellen, mesenchymalen Stammzellen und Herzmuskelvorläuferzellen (Myoblasten) aus Spenderherzen, allerdings mit ambivalenten Ergebnissen (Gyöngyösi et al., 2015). Zudem wurde die ursprüngliche Annahme nicht bestätigt, dass transplantierte Stammzellen aus dem Knochenmark das Potenzial besitzen, sich zu Herzmuskelzellen zu entwickeln und in das Gewebe zu integrieren; die beobachteten (moderaten) therapeutischen Effekte werden eher auf parakrine Mechanismen zurückgeführt. Präklinische Studien, die in den letzten Jahren an verschiedenen Tiermodellen durchgeführt wurden, ergaben vielmehr deutliche Hinweise darauf, dass – unabhängig vom Mechanismus ihrer Wirkung – kardial differenzierte Ausgangszellen nach Transplantation erheblich stärkere therapeutische Effekte zeigen als undifferenzierte (beispielsweise mesenchymale) Stammzellen.



Die Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Entwicklung effizienter kardialer Differenzierungsprotokolle, bei der Herstellung großer Mengen klinisch verwendbarer kardialer Vorläuferzellen, im *Tissue Engineering* sowie bei der Testung kardialer Vorläuferzellen in Tiermodellen (auch in Primaten) gemacht wurden, mündeten in die Zulassung der ersten klinischen Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von aus hES-Zellen abgeleiteten kardialen Vorläuferzellen in Patienten mit infarktbedingter (drastisch) verminderter Pumpleistung des Herzens. Die Phase-1-Studie, die bereits 2013 initiiert wurde, soll mit zunächst sechs Patienten bis 2018 durchgeführt werden. Im Gegensatz zu früheren Studien mit Zellen anderer Provenienz werden die hES-Zell-abgeleiteten Vorläuferzellen nicht als Suspension (über einen Katheter oder mittels transepikardialer Injektion) verabreicht, sondern nach Einlagerung in ein „Fibrin-Pflaster“ („fibrin patch“) transplantiert. Kürzlich wurden Daten über die erste im Rahmen dieser Studie transplantierte Patientin veröffentlicht (Menasche et al., 2015). Die Transplantation von 4 Millionen Zellen, die im Zuge einer Bypass-Operation erfolgte, zeigte nach sechs Monaten keine unerwünschten Nebenwirkungen; insbesondere ergaben sich keine Hinweise auf eine Teratom- oder Tumorentwicklung. Zudem wurde eine Verbesserung der klinischen Parameter beobachtet: die linke ventrikuläre Auswurffraktion („left ventricular ejection fraction“) stieg deutlich von 22 auf 36 % an (Normalwert: > 55 %), im Areal des Transplantates bestand kontraktile Aktivität, und die physische Belastbarkeit der Patientin verbesserte sich.

Obwohl diese Daten ermutigend sind, lassen sich aus Ergebnissen über nur eine Patientin, die überdies bislang nur für sechs Monate nach der Transplantation beobachtet wurde, noch keine Schlüsse über die Sicherheit und/oder Wirksamkeit der Therapie ziehen. Die Zahl der transplantierten Zellen war hier zudem gering und Kontrollen sind nicht vorgesehen. Die Studie wurde ferner unter Nutzung einer spezifischen Population sehr früher kardialer Vorläuferzellen durchgeführt, die positiv für bestimmte Marker sind (ISL-1 und SSEA1) und ein breites Differenzierungspotenzial aufweisen. Im präklinischen Tiermodell konnte ein entsprechendes Transplantat – trotz eines anhaltenden therapeutischen Effektes – vier Monate nach Transplantation nicht mehr nachgewiesen werden; dies weist gegebenenfalls darauf hin, dass auch in diesem Fall parakrine Prozesse die regenerativen Prozesse im infarzierten Herzen stimulieren könnten. In einer anderen Studie führte die Transplantation reifer Kardiomyozyten in das Herz (nichthumaner) Primaten hingegen zu einer Remuskularisierung der Infarktgebiete mit den transplantierten Zellen sowie zu deren elektromechanischer Kopplung an das Herz des Transplantatempfängers; allerdings traten hier Arrhythmien auf (Chong et al., 2014). Eine entsprechende klinische Studie ist in Vorbereitung und wird von der Wa-

shington Research Foundation mit 10 Millionen US\$ unterstützt (Newsbeat University of Washington Health Sciences, 2015).

### 5.2.5 Morbus Parkinson

Morbus Parkinson entsteht durch degenerative Veränderungen im extrapyramidal-motorischen System. Betroffen sind vor allem die Basalganglien, in denen es zu einem Untergang von Neuronen in der *Substantia nigra* kommt, die den Neurotransmitter Dopamin synthetisieren und eine hemmende Wirkung auf die Neurone des Striatums ausüben. Eine Heilung der Krankheit ist derzeit nicht möglich. Bisherige zelltherapeutische Ansätze zielten auf den Ersatz der abgestorbenen Zellen durch Transplantation dopaminergener Neurone. Bereits in den späten 80er und frühen 90er Jahren wurden mehrere klinische Studien initiiert, bei denen (noch unreife) dopaminerge Neurone, die aus dem sich entwickelnden Gehirn von sechs bis neun Wochen alten abgetriebenen Föten isoliert werden können, in die *Substantia nigra* von Parkinson-Patienten transplantiert wurden. Obwohl die transplantierten Neurone im Gehirn des Transplantatempfängers überlebten und signifikante und teils langanhaltende klinische Effekte bewirkten, waren diese Effekte stark uneinheitlich und teils mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden (Barker et al., 2015). Zudem ist die Herkunft des Materials aus abgetriebenen Föten in ethischer Hinsicht problematisch, ferner ist die Zahl der für die Transplantation verfügbaren Zellen stark limitiert.

Die Entwicklung von Zellersatztherapien zur Behandlung von Morbus Parkinson unter Nutzung von stammzellabgeleiteten Neuronen war seit Beginn der Forschung an hPS-Zellen ein wesentliches Forschungsziel. In den letzten Jahren wurden Protokolle für die Differenzierung von hPS-Zellen in dopaminerge Neurone entwickelt, die nach Transplantation in Tiermodelle des Parkinson für lange Zeit überlebten, sich in funktionale Zellen entwickelten und Verbesserungen der klinischen Symptome bewirkten (Kriks et al., 2011; Niclis et al., 2016). Allerdings wird die erste klinische Studie auf diesem Feld mit einem anderen und relativ neuen Typ pluripotenter Stammzellen durchgeführt. Im Dezember 2015 wurde von der in Australien ansässigen Firma Cyto Therapeutics eine klinische Phase I/IIa-Studie angekündigt (International Stem Cell Corporation, 2015), in der aus parthenogenetisch hergestellten Stammzellen abgeleitete neurale Vorläuferzellen in drei verschiedenen Dosen in 12 Parkinson-Patienten transplantiert werden sollen. Humane parthenogenetisch erzeugte pluripotente Stammzellen (hpPS-Zellen) werden nicht (wie herkömmliche embryonale Stammzellen) aus einem Befruchtungsembryo gewonnen, sondern entstammen einer Entität, die durch (i. d. R. chemische) Stimulation aus einer unbefruchteten Eizelle entsteht. HpPS-Zellen

haben einen diploiden (maternalen) Chromosomensatz, weisen ein mit hES-Zellen vergleichbares Differenzierungspotenzial auf und können unter anderem nach für hES-Zellen nutzbaren Vorgehensweisen auch in neurale (Stamm)Zellen differenziert werden (Daughtry/Mitalipov, 2014). Zudem weisen homozygote hpPS-Zellen bezüglich der sogenannten Haupt-Histokompatibilitäts-Antigene (beim Menschen sind dies die humanen Leukozyten-Antigene, HLA) immunologische Eigenschaften auf, die bei einer allogenen Transplantation von Vorteil sind. In der genannten Studie sollen nun Sicherheit und Verträglichkeit des Transplantats getestet werden, darüber hinaus sollen auch Effekte insbesondere auf die motorischen Fähigkeiten der Patienten bestimmt werden. Allerdings wurde die von Cyto Therapeutics begonnene Studie in der Wissenschaft kritisch hinterfragt (Baker et al., 2016). Dies betraf vor allem Unklarheiten über die Identität der transplantierten Zellen, ihre weitere Entwicklung nach der Transplantation, die Mechanismen ihrer Wirkung und die Signifikanz der im Tiermodell beobachteten Verbesserung der klinischen Symptome des experimentell erzeugten Morbus Parkinson. Hinzuzufügen ist, dass hpPS-Zellen und aus ihnen abgeleitete Zellen aufgrund der Identität der beiden Allele (also des Fehlens eines väterlichen Allels) ein erhöhtes Risiko der malignen Entartung haben: zahlreiche Tumorerkrankungen entstehen infolge von Mutationen in beiden Allelen eines Tumorsuppressorgens, von denen eine ererbt und eine erworben sein kann, wobei die Veränderung in nur einem Allel für die Tumorentstehung gemeinhin nicht ausreichend ist. Zwar kann ein solches Risiko durch rigide Analyse der genetischen Identität des stammzellbasierten Produktes vermindert werden, jedoch wäre angesichts eines solchen Risikos gegebenenfalls ein deutlich längerer als der in der Studie vorgesehene zwölfmonatige Beobachtungszeitraum nach Transplantation erforderlich.

### 5.3 Experimentelle klinische Anwendungen von hES-Zellen

Neben den registrierten und in Datenbanken aufgeführten klinischen Studien finden sich in der Literatur auch Publikationen, die über Ergebnisse experimenteller klinischer Verwendungen von hES-Zellen berichten (sogenannte ungeprüfte Stammzelltherapien; siehe Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer). So publizierte Geeta Shroff zwischen 2014 und 2016 mehr als 30 Arbeiten, in denen über die Anwendung hES-Zell-basierter Therapeutika in einer Privatklinik in Neu Delhi, Indien, zur Behandlung einer großen Anzahl unheilbarer Erkrankungen berichtet wird. Demnach sollen bereits seit 2002 mehr als 1.300 Patienten therapiert worden sein, die mit Erkrankungen wie beispielsweise Zerebralparese, chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit, Friedreich-Ataxie, spinocerebelläre Ataxie, der Muskeldystrophie des Typs Duchenne, AMD, Schä-

del-Hirn-Trauma, Diabetes mellitus Typ 2, Verletzungen des Rückenmarks, Glaukom, chronischen Wunden, Morbus Parkinson, multipler Sklerose, Morbus Crohn sowie Down-Syndrom diagnostiziert worden waren. In allen Fällen sollen entweder hES-Zellen oder aus hES-Zellen abgeleitete Derivate (neuronale, kardiale, hepatische, hämatopoetische, epitheliale, mesenchymale und Insulin-produzierende Vorläuferzellen alleine oder in Kombination) zur Behandlung genutzt worden sein. Welche Zellen bzw. Zellgemische letztendlich verwendet wurden, geht aus den veröffentlichten Daten nicht hervor. In allen Fällen soll eine wesentliche Verbesserung der klinischen Symptome beobachtet worden sein, ernsthafte Nebenwirkungen sollen nicht aufgetreten sein. Es muss betont werden, dass es sich hierbei um ungeprüfte und unkontrollierte klinische Verwendungen von hES-Zellen handelt. Die Ergebnisse wurden zudem vorwiegend in Low-Impact-Zeitschriften publiziert, die teilweise nicht das für einen Artikel in der Wissenschaft übliche Peer-Review-Verfahren vorsehen. Auch insofern erscheinen diese Berichte in hohem Maße fragwürdig, und nicht nur angesichts der schier unglaublichen Anzahl schwerster Erkrankungen verschiedener Organe und Organsysteme, die in nur einem einzigen klinischen Zentrum unter Verantwortung einer einzigen Person vorgeblich erfolgreich mit hES-Zellen behandelt wurden.

## 5.4 Autologe versus allogene Stammzelltherapie

Wie bereits weiter oben erwähnt, werden als Ausgangsmaterial für die meisten klinischen Studien, die auf hPS-Zellen basieren, derzeit *embryonale* Stammzellen genutzt. Dies mag damit zusammenhängen, dass hES-Zellen der am längsten bekannte und derzeit bestverstandene Typ pluripotenter Stammzellen des Menschen sind und dass klinische Studien erhebliche Vorlaufzeiten haben. hiPS-Zellen, die erst seit 2007 überhaupt verfügbar sind, werden gegenwärtig bereits in drei klinischen Studien verwendet. Während aus embryonalen Stammzellen abgeleitete Transplantate naturgemäß allogon sind (also von einem anderen Individuum derselben Spezies stammen), wurde ein erheblicher Vorteil der Nutzung von hiPS-Zellen für klinische Anwendungen anfangs in der Möglichkeit der Herstellung autologer Transplantate gesehen. Demnach ist es denkbar, patienteneigene somatische Zellen zu hiPS-Zellen zu reprogrammieren, die hiPS-Zellen in die jeweils benötigten Zellen (z. B. Herzmuskelzellen) zu differenzieren und diese dann für die Gewebeersatztherapie zu nutzen. Infolge des Ursprungs der transplantierten Zellen aus dem Patienten selbst wäre eine Immunsuppression dann theoretisch nicht erforderlich. Mittlerweile ist hier eine gewisse Ernüchterung eingetreten. Zum einen würde bei standardmäßiger Anwendung in einem nicht unerheblichen Teil der Fälle (beispielsweise nach akutem Herzinfarkt oder bei Rückenmarksver-

letzungen) das Transplantat relativ kurzfristig benötigt; die Herstellung und Testung eines patientenspezifischen Zellproduktes ist aber ein langwieriger Prozess, was letztlich nur bei Behandlung chronischer Erkrankungen in Kauf genommen werden kann. Zudem lieferten tierexperimentelle Untersuchungen teils widersprüchliche Ergebnisse darüber, ob autologe hiPS-Zell-abgeleitete Transplantate tatsächlich vom Immunsystem des Transplantatempfängers toleriert und nicht abgestoßen werden (Zhao et al., 2011; Guha et al., 2013; de Almeida et al., 2014). Zum anderen – und auch dies ist maßgeblich – ist die Herstellung individueller Transplantate nach derzeitigem Stand der Technologie mit derart erheblichen Kosten verbunden, dass eine breite Anwendung solcher Therapien aus Kostengründen ausgeschlossen scheint. So wurden die Kosten allein für die Testung der Sicherheit des patientenspezifischen Zellproduktes, das im Rahmen der ersten klinischen hiPS-Zell-Studie in eine Patientin mit altersbedingter Makuladegeneration transplantiert wurde, auf etwa 500.000 US\$ geschätzt, die gesamten Behandlungskosten auf ca. eine Million US\$ (Chakradhar, 2016). Obwohl die Aufwendungen für die Therapie in frühen klinischen Phasen pro Patient besonders hoch sind und mit fortschreitender Entwicklung erfahrungsgemäß sinken, wären die Kosten für derart individualisierte Therapien immer noch immens.

Besonders unter diesem Aspekt wird bereits seit mehreren Jahren die Etablierung von Stammzellbanken diskutiert, in denen ein Reservoir umfangreich charakterisierter pluripotenter Stammzellen gelagert wird, die für klinische Zwecke genutzt werden sollen und in immunologischer Hinsicht ein breites Spektrum potenzieller Transplantatempfänger abdecken (Turner et al., 2013). Auf diesem Wege sollen für möglichst viele Patienten mit unterschiedlichen immunologischen Phänotypen künftig jeweils weitgehend „passende“ pluripotente Stammzellen (bzw. aus diesen Zellen abgeleitete therapeutisch nutzbare Zellen) zur Verfügung gestellt werden können. Im Gegensatz zu hES-Zellen besteht dabei für hiPS-Zellen der Vorteil, im Vorfeld der Ableitung einer pluripotenten Stammzelllinie geeignete Spender auswählen und Zellen mit einem bestimmten immunologischen Phänotyp herstellen zu können. Eine erste entsprechende Stammzellbank wurde mittlerweile in Kyoto, Japan, etabliert; dort werden bezüglich der HLA-Haplotypen HLA-A, HLA-B und HLA-DR homozygote hiPS-Zell-Linien abgeleitet und charakterisiert. Für Japan wird geschätzt, dass bereits ca. 50 (bezüglich der wesentlichen HLA-Typen verschiedene) hiPS-Zell-Linien ausreichen würden, um für 90 % der Bevölkerung ein geeignetes Transplantat bereitstellen zu können. Für Großbritannien, das eine deutlich weniger homogene Bevölkerung als Japan hat, wird diese Zahl auf 150 geschätzt (Taylor et al., 2012). Allerdings ist zu beachten, dass es zahlreiche Neben-Histokompatibilitäts-Antigene gibt, die ebenfalls die Abstoßung des Trans-

plantates bewirken können, so dass auch bei guter Übereinstimmung in den genannten HLA eine (wenn auch ggf. geringfügigere) Immunsuppression erfolgen muss.

Die Verfügbarkeit eines möglichst breiten Reservoirs an klinisch nutzbaren humanen pluripotenten Stammzelllinien ist auch aus einem weiteren Grund erforderlich: verschiedene pluripotente Stammzelllinien weisen teils erhebliche Unterschiede in ihrem Vermögen auf, sich in bestimmte somatische Zelltypen differenzieren zu lassen. Dies wurde bereits vor mehreren Jahren systematisch für 17 hES-Zell-Linien untersucht, die am Harvard Stem Cell Institute abgeleitet wurden und die gewisse Unterschiede in ihrer Fähigkeit zeigten, sich in Derivate der verschiedenen embryonalen Keimblätter zu differenzieren (Osafune et al., 2008). Deutlich stärker ausgeprägt ist dieses Phänomen bei hiPS-Zellen, die teils erhebliche Unterschiede in ihrem Differenzierungspotenzial zeigten. Dies kann bei verschiedenen Spendern der zur Herstellung der hiPS-Zellen genutzten somatischen Zellen durch den jeweils unterschiedlichen genetischen Hintergrund (Kyttala et al., 2016) oder das Alter des Spenders (Trokovic et al., 2015) bzw. bei demselben Spender durch Reprogrammierungsartefakte wie unvollständige Reprogrammierung (Ohi et al., 2011) oder De-novo-Mutagenese während des Reprogrammierungsprozesses (Ruiz et al., 2013), aber auch durch den für die Reprogrammierung jeweils genutzten Zelltyp (Blutzellen, Fibroblasten, Keratinozyten etc.; Hargus et al., 2014) oder die für die Reprogrammierung gewählte Methode verursacht werden. Insofern ist derzeit nicht davon auszugehen, dass eine in einer Zellbank verfügbare hiPS-Zell-Linie mit einem spezifischen immunologischen Phänotyp für die Differenzierung in alle potenziell benötigten Zellen/Gewebe in gleicher Weise geeignet ist, was die Auswahl der für einen bestimmten klinischen Zweck nutzbaren pluripotenten Stammzelllinie weiter verkompliziert.

## 5.5 Klinisch nutzbare humane pluripotente Stammzelllinien

In der Dekade nach Etablierung der ersten hES-Zell-Linien wurde davon ausgegangen, dass für klinische Zwecke hES-Zellen nötig seien, die unter den Bedingungen sog. guter Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) sowie unter Vermeidung jeglichen Kontaktes mit tierischen Zellen (wie Feeder-Zellen aus der Maus) oder tierischen Medienbestandteilen (wie fötalem Kälberserum) hergestellt und von Anbeginn an unter solchen Bedingungen kultiviert worden sind (Skottman et al., 2006). Kontakt humaner Zellen mit tierischen Zellen birgt beispielsweise das Risiko der Transmission von Viren; die Präsenz tierischer Proteine auf humanen Zellen kann gegebenenfalls zusätzliche immunologische Probleme verursachen. Vor diesem Hintergrund wurden vor mehr als zehn Jahren in Singapur erstmals sechs hES-Zell-Linien unter GMP-Bedin-

gungen und ohne Kontakt zu jeglichem tierischen Material hergestellt („clinical grade cell lines“), die auch für Forschungszwecke adaptiert („research grade cell lines“) und zu angemessenen Bedingungen der Forschung zur Verfügung gestellt wurden (Crook et al., 2007). Allerdings wurden diese Linien nur in 12 zwischen 2010 und 2014 publizierten Forschungsprojekten verwendet; die bereits 1998 etablierten hES-Zell-Linien H1 und H9 waren in demselben Zeitraum hingegen 1.372-mal beziehungsweise 666-mal Gegenstand von veröffentlichten Untersuchungen. Zudem wurden die genannten Clinical-Grade-Linien, obwohl sie umfassend charakterisiert wurden, bislang in keiner klinischen Studie eingesetzt. Bei den derzeit in klinischen Studien eingesetzten hES-Zell-Linien handelt es sich vielmehr um Linien, die ursprünglich als Research-Grade-Linien etabliert und erst im Nachhinein an GMP-Bedingungen adaptiert wurden (siehe Tabelle 2). Offenbar werden seitens der Genehmigungsbehörden in der *frühen* Phase der Entwicklung eines Zellproduktes auch gewisse Zugeständnisse gemacht, wenn das Risiko für den Patienten vertretbar ist. So wurden beispielsweise die hES-Zellen, deren Derivate in der ersten klinischen Studie zur Behandlung von Makuladegeneration verwendet wurden, auf (allerdings unter GMP-Bedingungen abgeleiteten und umfangreich getesteten) Feeder-Zellen murinen Ursprungs kultiviert (Schwartz et al., 2012). In späteren Phasen der klinischen Entwicklung und der darin implizierten Anwendung des therapeutischen Produktes bei einer größeren Patientenzahl sind derartige Zugeständnisse allerdings nicht zu erwarten. Zwischenzeitlich wurden daher zahlreiche weitere hES-Zell-Linien unter GMP-Bedingungen und ohne Kontakt zu tierischen Materialien etabliert (so z. B. mehr als 30 allein in Großbritannien) und umfassend charakterisiert; ihre Verwendung in klinischen Studien steht noch aus. Auch für hiPS-Zellen wurden effektive Vorgehensweisen für die Adaption herkömmlich gewonnener Zellen an GMP-Bedingungen (Durruthy-Durruthy et al., 2014) ebenso wie die Herstellung von hiPS-Zellen unter GMP-Bedingungen (Baghbaderani et al., 2015; Wang et al., 2015) beschrieben.

## 5.6 Klinische Studien unter Nutzung von Derivaten pluripotenter Stammzellen in Deutschland

Klinische Studien, bei denen aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen oder Gewebe in Patienten transplantiert werden, sind aus Deutschland bislang öffentlich nicht bekannt. Genehmigungsbehörde für die Durchführung derartiger Studien ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen.

Für den Fall, dass bei einer in Deutschland geplanten klinischen Studie Zellen oder Gewebe zum Einsatz kommen sollen, die in Deutschland unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen hergestellt werden, ist zusätzlich eine Genehmigung nach

dem Stammzellgesetz erforderlich. Das Stammzellgesetz (StZG) aus dem Jahr 2002 reguliert die Einfuhr von hES-Zellen nach Deutschland und deren Verwendung. Gemäß StZG dürfen hES-Zellen (und folglich auch aus hES-Zellen in Deutschland gewonnene Stammzellderivate) ausschließlich für *Forschungsarbeiten* verwendet werden, die hochrangigen Forschungszielen in der Grundlagenforschung und/oder in der medizinischen angewandten Forschung dienen. Sollen also Zellen oder Gewebe, die für klinische Studien genutzt werden sollen, aus hES-Zellen in Deutschland hergestellt werden, müsste im Vorfeld auch ein entsprechender Antrag nach StZG gestellt werden. Nach Auffassung des Robert Koch-Instituts, das über Anträge nach dem Stammzellgesetz zu entscheiden hat, fallen klinische Studien durchaus unter den Forschungsbegriff des StZG und sind folglich grundsätzlich dann genehmigungsfähig, wenn alle weiteren Voraussetzungen des StZG erfüllt sind. Dies betrifft klinische Studien der Phasen I bis III; eine sich an die klinische Prüfung anschließende routinemäßige Herstellung und Anwendung von auf hES-Zellen basierenden Stammzelltherapien könnte hingegen aller Voraussicht nach nicht genehmigt werden, da hier die Verwendung der hES-Zellen vorrangig für die klinische Anwendung und nicht primär zur Erreichung von Forschungszielen erfolgen dürfte (siehe auch Kapitel 9: Gerke/Taupitz).

Ausgenommen von der Genehmigungspflicht nach dem StZG wäre allerdings die klinische Verwendung hES-Zell-abgeleiteten Materials, das nicht in Deutschland, sondern im Ausland hergestellt und anschließend nach Deutschland eingeführt wird. Hier ist eine Genehmigung nach dem StZG dann *nicht* erforderlich, wenn dieses Material keine hES-Zellen mehr enthält. Das StZG regelt ausschließlich die Einfuhr und Verwendung von embryonalen Stammzellen. Embryonale Stammzellen sind jedoch in § 3 Nr. 2 StZG als „aus Embryonen gewonnene pluripotente Stammzellen“ definiert; aus hES-Zellen abgeleitete Zellen und Gewebe, die keine hES-Zellen mehr enthalten, fallen nicht unter diese Legaldefinition. Aus diesem Grunde können sie ohne Genehmigung nach dem StZG importiert und (u. a. für klinische Zwecke) genutzt werden. Die Herstellung und Einfuhr von aus humanen Parthenoten gewonnenen pluripotenten Stammzellen sowie deren Verwendung (beispielsweise für klinische Zwecke) fallen im Übrigen ebenfalls nicht unter den Genehmigungsvorbehalt des StZG. Dies ist darin begründet, dass es sich bei humanen Parthenoten nicht um Embryonen (und folglich bei aus Parthenoten erzeugten pluripotenten Stammzellen nicht um embryonale Stammzellen) im Sinne des StZG handelt. Auch die Verwendung von hiPS-Zellen bedarf weder für die Forschung noch für die Durchführung klinischer Studien einer Genehmigung nach dem StZG.

Unabhängig davon, ob gegebenenfalls eine stammzellrechtliche Genehmigung erforderlich ist, besteht in jedem Fall die Notwendigkeit einer behördlichen Genehmi-



gung durch das Paul-Ehrlich-Institut im Vorfeld der klinischen Testung von Zell- und Gewebeprodukten, die aus pluripotenten Stammzellen abgeleitet wurden.

## 5.7 Fazit und Ausblick

Erste klinische Studien haben gezeigt, dass aus pluripotenten Stammzellen des Menschen abgeleitete Zellen das Potenzial haben, zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen ohne das Auftreten befürchteter Nebenwirkungen eingesetzt zu werden. Alle Studien befinden sich noch in frühen Phasen. Für die Effektivität der Zelltherapien liegen bislang lediglich Anhaltspunkte vor, jedoch geben erste Hinweise auf die Wirksamkeit der Behandlung Anlass zu Optimismus. Derzeit werden die meisten der klinischen Studien unter Verwendung von Derivaten humaner embryonaler Stammzellen durchgeführt; Zellprodukte auf der Grundlage humaner induzierter pluripotenter Stammzellen werden aber aller Voraussicht nach in nächster Zeit verstärkt in klinischen Prüfungen zum Einsatz gelangen. Ob und inwieweit künftig auch individualisierte, patientenspezifische Gewebeersatztherapien auf breiter Basis entwickelt und eingesetzt werden, ist derzeit offen.

## 5.8 Literatur

- Amit, M./Itskovitz-Eldor, J. (2002): Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. In: *J Anat* 200: 225–232.
- Asterias Biotherapeutics, Inc. (2016): Asterias Biotherapeutics Announces Dosing of First Patient in New SCiSTAR Clinical Trial Cohort Testing AST-OPC1 in an Expanded Cervical Spinal Cord Injury Patient Population. 27.09.2016. Unter: [http://asteriasbiotherapeutics.com/inv\\_news\\_releases\\_text.php?releaseid=2244504&date=September+27%2C+2016&title=Asterias+Biotherapeutics+Announces+Dosing+of+First+Patient+in+New+SCiSTAR+Clinical+Trial+Cohort+Testing+AST-OPC1+in+an+Expanded+Cervical+Spinal+Cord+Injury+Patient+Population](http://asteriasbiotherapeutics.com/inv_news_releases_text.php?releaseid=2244504&date=September+27%2C+2016&title=Asterias+Biotherapeutics+Announces+Dosing+of+First+Patient+in+New+SCiSTAR+Clinical+Trial+Cohort+Testing+AST-OPC1+in+an+Expanded+Cervical+Spinal+Cord+Injury+Patient+Population) [21.08.2017].
- Asterias Biotherapeutics, Inc. (2017): Asterias Announces Additional Motor Function Improvement at 6-months and 9-months Following Treatment with AST-OPC1 in Patients with Complete Cervical Spinal Cord Injuries. 24.01.2017. Unter: [http://asteriasbiotherapeutics.com/inv\\_news\\_listings.php?listing=1589&#asteriasNews](http://asteriasbiotherapeutics.com/inv_news_listings.php?listing=1589&#asteriasNews) [21.08.2017].
- Baghbaderani, B. A. et al. (2015): cGMP-Manufactured Human Induced Pluripotent Stem Cells Are Available for Pre-clinical and Clinical Applications. In: *Stem Cell Reports* 5(4): 647–659.
- Baker, D. et al. (2016): Detecting Genetic Mosaicism in Cultures of Human Pluripotent Stem Cells. In: *Stem Cell Reports* 7(5): 998–1012.
- Barker, R. A. et al. (2015): Cell-based therapies for Parkinson disease-past insights and future potential. In: *Nat Rev Neurol* 11(9): 492–503.

- Bruce, V. Bigelow (2014): Doctors Close to Implanting First Stem-Cell Therapy for Diabetes. 10.10.2014. Unter: <http://www.xconomy.com/san-diego/2014/10/10/doctors-close-to-implanting-first-stem-cell-therapy-for-diabetes/> [21.08.2017].
- Chakradhar, S. (2016): An eye to the future: Researchers debate best path for stem cell-derived therapies. In: *Nat Med* 22(2): 116–119.
- Chong, J. J. et al. (2014): Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. In: *Nature* 510(7504): 273–277.
- Crook, J. M. et al. (2007): The generation of six clinical-grade human embryonic stem cell lines. In: *Cell Stem Cell* 1(5): 490–494.
- D'Amour, K. A. et al. (2006). In: *Nat Biotechnol* 24: 1392–1401.
- Daughtry, B./Mitalipov, S. (2014): Concise review: parthenote stem cells for regenerative medicine: genetic, epigenetic, and developmental features. In: *Stem Cells Transl Med* 3(3): 290–298.
- de Almeida, P. E. et al. (2014): Transplanted terminally differentiated induced pluripotent stem cells are accepted by immune mechanisms similar to self-tolerance. In: *Nat Commun* 5: 3903.
- Durruthy-Durruthy, J. et al. (2014): Rapid and efficient conversion of integration-free human induced pluripotent stem cells to GMP-grade culture conditions. In: *PLoS One* 9(4): e94231.
- Garber, K. (2015): RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells. In: *Nat Biotechnol* 33(9): 890–891.
- Gore, A. et al. (2011): Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. In: *Nature* 471(7336): 63–67.
- Guha, P. et al. (2013): Lack of immune response to differentiated cells derived from syngeneic induced pluripotent stem cells. In: *Cell Stem Cell* 12(4): 407–412.
- Gyöngyösi, M. et al. (2015): Meta-Analysis of Cell-based CaRDiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. In: *Circ Res* 116(8): 1346–1360.
- Habets, M. G. et al. (2016): One Size Fits All? Ethical Considerations for Examining Efficacy in First-in-Human Pluripotent Stem Cell Studies. In: *Mol Ther* 24(12): 2039–2042.
- Hargus, G. et al. (2014): Origin-dependent neural cell identities in differentiated human iPSCs in vitro and after transplantation into the mouse brain. In: *Cell Rep* 8(6): 1697–1703.
- ISCO (2015): International Stem Cell Corporation Receives Authorization to Initiate Phase I/IIa Clinical Trial of ISC-hpNSC for the Treatment of Parkinson's Disease. 14.12.2015. Unter: <http://investors.internationalstemcell.com/profiles/investor/ResLibraryView.asp?ResLibraryID=80072&GoTopage=3&Category=958&BzID=1468> [21.08.2017].
- Ji, J. et al. (2012): Elevated coding mutation rate during the reprogramming of human somatic cells into induced pluripotent stem cells. In: *Stem Cells* 30(3): 435–440.
- Kriks, S. et al. (2011): Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. In: *Nature* 480(7378): 547–551.

- Kyttala, A. et al. (2016): Genetic Variability Overrides the Impact of Parental Cell Type and Determines iPSC Differentiation Potential. In: *Stem Cell Reports* 6(2): 200–212.
- Lund, R. D. et al. (2006): Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. In: *Cloning Stem Cells* 8(3): 189–199.
- Menasche, P. et al. (2015): Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. In: *Eur Heart J* 36(30): 2011–2017.
- Newsbeat University of Washington Health Sciences (2015): \$10M award to enable trials for Heart Regeneration Program : Washington Research Foundation invests in UW Medicine stem-cell therapy to restore heart muscle. 21.10.2015. Unter: <http://hsnewsbeat.uw.edu/story/10m-award-enable-trials-heart-regeneration-program> [21.08.2017].
- Niclis, J. C. et al. (2016): Efficiently Specified Ventral Midbrain Dopamine Neurons From Human Pluripotent Stem Cells Under Xeno-Free Conditions Restore Motor Deficits in Parkinsonian Rodents. In: *Stem Cells Transl Med* 6(3): 937–948.
- Ohi, Y. et al. (2011): Incomplete DNA methylation underlies a transcriptional memory of somatic cells in human iPSCs. In: *Nat Cell Biol* 13(5): 541–549.
- Osafune, K. et al. (2008): Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. In: *Nat Biotechnol* 26(3): 313–315.
- Quiskamp, N. et al. (2015): Differentiation of human pluripotent stem cells into beta-cells: Potential and challenges. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29(6): 833–847.
- Ruiz, S. et al. (2013): Analysis of protein-coding mutations in hiPSCs and their possible role during somatic cell reprogramming. In: *Nat Commun* 4: 1382.
- Schwartz, S. D. et al. (2012): Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. In: *Lancet* 379(9817): 713–720.
- Schwartz, S. D. et al. (2015): Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. In: *Lancet* 385(9967): 509–516.
- Skottman, H. et al. (2006): The derivation of clinical-grade human embryonic stem cell lines. In: *FEBS Lett* 580(12): 2875–2878.
- Song, W. K. et al. (2015): Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. In: *Stem Cell Reports* 4(5): 860–872.
- Takahashi, K. et al. (2007): Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. In: *Cell* 131(5): 861–872.
- Takahashi, K./Yamanaka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: *Cell* 126(4): 663–676.
- Tannenbaum, S. E. et al (2012): Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells – platforms for future clinical applications. In: *PLoS One* 7(6):e35325.

- Taylor, C. J. et al. (2012): Generating an iPSC bank for HLA-matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types. In: *Cell Stem Cell* 11(2): 147–152.
- Thomson, J. A. et al. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: *Science* 282(5391): 1145–1147.
- Trokovic, R. et al. (2015): Combined negative effect of donor age and time in culture on the reprogramming efficiency into induced pluripotent stem cells. In: *Stem Cell Res* 15(1): 254–262.
- Trounson, A. O. (2001): The derivation and potential use of human embryonic stem cells. In: *Reprod Fertil Dev* 13(7-8): 523–532.
- Turner, M. et al. (2013): Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library. In: *Cell Stem Cell* 13(4): 382–384.
- Wang, J. et al. (2015): Generation of clinical-grade human induced pluripotent stem cells in Xeno-free conditions. In: *Stem Cell Res Ther* 6: 223.
- Yu, J. et al. (2007): Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. In: *Science* 318(5858): 1917–1920.
- Zhao, T. et al. (2011): Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. In: *Nature* 474(7350): 212–215.

**Tabelle 1:** Klinische Studien auf Basis humaner pluripotenter Stammzellen (Stand 31.01.2017)

	Krankheit (nach ICD-10)	Anzahl Studien	Anzahl Teilnehmer
hES-Zellen	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>19</b>	<b>295</b>
	altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	9	166
	Morbus Stargardt (erblich bedingte juvenile Form der Makuladegeneration)	5	59
	myopische Makuladegeneration	1	12
	Retinitis pigmentosa	1	10
	Sonstige Erkrankungen des Auges	3	48
	<b>Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	<b>1</b>	<b>40</b>
	Diabetes mellitus Typ I	1	40
	<b>Krankheiten des Kreislaufsystems</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
	Ischämische Herzkrankheiten	1	6
hES-Zellen	<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>2</b>	<b>40</b>
	Verletzungen des Rückenmarks	2	40
hiPS-Zellen	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>2</b>	<b>16</b>
	altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	2	16
	<b>Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen</b>	<b>1</b>	<b>16</b>
	<i>Graft-versus-Host</i> -Krankheit	1	16
hpPS-Zellen	<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
	Morbus Parkinson	1	12
	Insgesamt	27	425

Das jeweils transplantierte Zellprodukt wurde entweder aus humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen), humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) oder aus humanen parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen (hpPS-Zellen) abgeleitet.

**Tabelle 2:** hES-Zell-Linien, deren Derivate derzeit in klinischen Studien eingesetzt werden (Stand: 31.01.2017)

hES-Zell-Linie	Anzahl klinischer Studien	Jahr der Erstpublikation	Publikation
CyT49	1	2006	D'Amour, K. A. et al. (2006): Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. In: <i>Nat Biotechnol</i> 24(11): 1392–1401.
H1	2	1998	Thomson, J. A. et al. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: <i>Science</i> 282(5391): 1145–1147.
H9	2	1998	Thomson, J. A. et al. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: <i>Science</i> 282(5391): 1145–1147.
HADC102	1	2012	Tannenbaum, S. E. et al (2012): Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells--platforms for future clinical applications. In: <i>PLoS One</i> 7(6): e35325.
I6	1	2002	Amit, M./Itskovitz-Eldor, J. (2002): Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. In: <i>J Anat</i> 200: 225–232.
Ma09	12	2006	Lund, R. D. et al. (2006): Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. In: <i>Cloning Stem Cells</i> 8(3): 189–199.
Öffentlich nicht bekannt	4		

**Abbildung 1:** Geographische Verteilung der klinischen Studien auf Basis pluripotenter Stammzellen (Stand: 31.01.2017)



