



© SPL, picturedesk.com

Trends in Prinzipien

In der regenerativen Medizin wurden im letzten Jahrzehnt zahlreiche bahnbrechende Fortschritte erzielt, die eine Wiederherstellung oder den Ersatz von defektem Gewebe und Organen erreichbar scheinen lassen. Einschränkungen im Hinblick auf die HLA-Kompatibilität könnten durch eine erneuerbare Quelle von regenerativen Zellen, Geweben und Organen behoben werden.

Michael Fischer*

Zell-basierte regenerative Therapien haben das Potential, chronische degenerative Erkrankungen zu heilen oder durch Trauma beziehungsweise übermäßige Abnutzung geschädigtes Gewebe zu ersetzen. Diese Therapieform ist jedoch durch den Mangel an Spendergewebe begrenzt und bedarf einer entsprechenden Immunsuppression beziehungsweise einer geeigneten Abstimmung in der Gewebeerträglichkeit zwischen Spender und Patient. Ziel dieser innovativen Therapieform ist es, die Organ- oder Gewebefunktion wiederherzustellen, ohne den Patienten einem erheblichen Risiko einer Abstoßungsreaktion auszusetzen (Entwicklung von de novo-Antikörpern bei Patienten, die den Gewebeabgleich zwischen Spendern und Empfängern erschweren, begrenzt).

Die alternde Bevölkerung in Europa hat zu einem starken Anstieg der Zahl von Patienten mit degenerativen Erkrankungen geführt. Für bestimmte Patienten war eine Transplantation eine erfolgreiche Therapieoption. Allerdings schränkt die Verfügbarkeit geeigneter Spendergewebe oder Spenderorgane die Zahl der therapeutischen Interventionen erheblich ein. In der regenerativen Medizin wurden im letzten Jahrzehnt zahlreiche bahnbrechende Fortschritte erzielt, die eine Wiederherstellung oder den Ersatz von defektem Gewebe und Organen erreichbar scheinen lassen.

brechende Fortschritte erzielt, die eine Wiederherstellung oder den Ersatz defekter Gewebe und Organe zu einem erreichbaren medizinischen Ziel machten.

Staatliche Maßnahmen in Kombination mit Anreizen aus der Gesellschaft würden die Entwicklung in eine neue Richtung lenken, um in naher Zukunft eine Erweiterung der Zahl von allgemein verfügbarem Spendergewebe zu gewährleisten. Ein solches nationales Bewusstsein würde das Potential der regenerativen Medizin schärfen, den ungedeckten Bedarf vieler Krankheiten zu decken, und würde die wissenschaftlichen Partnerschaften und Investitionen in Technologie anregen, die erforderlich sind, um dieses medizinische Ziel voranzutreiben. Eine landesweite Verpflichtung zur Entwicklung universeller Spendergewebe könnte dieses Ziel innerhalb von zehn Jahren verwirklichen und auf dem Weg zu bedeutenden Innovationen in den Herstellungstechnologien führen.

Diese Einschränkungen könnten durch eine erneuerbare Quelle regenerativer Zellen, Gewebe und Organe gelöst werden, die Patienten unabhängig vom Gewebetyp zur Verfügung gestellt werden könnten. Angesichts der bedeutenden jüngsten Fortschritte in den Bereichen Stammzellbiologie, Nanotechnologie, Bioingenieurwesen, Materialwissenschaften, Genombearbeitung und Transplantationsimmunologie ist dies ein erreichbares Ziel.

Weltweit befinden sich zahlreiche stammzellbasierte Therapien und gewebebasierte Produkte in der klinischen Testphase oder haben diese bereits abgeschlossen. Die Verwirklichung dieser Art von Produkten steht jedoch vor einer Reihe von Herausforderungen bei der Kommerzialisierung. Japan, ein weiteres Land, dessen alternde Bevölkerung eine ähnliche Belastung für seine Gesundheitsressourcen darstellt, hat 2013 das Gesetz zur Regenerativen Medizin verabschiedet, das die Zulassung zellbasierter Technologien rationalisiert und gleichzeitig den Patientenschutz gewährleistet. Diese Initiative dürfte Japan erhebliche klinische und wirtschaftliche Vorteile bringen. Die USA sollten diesem Beispiel folgen und positive Schritte zur Unterstützung der regenerativen Medizin unternehmen.

Derzeit werden große Anstrengungen unternommen, um eine europaweite Politik zu fördern, die Entwicklungen im Bereich der regenerativen Medizin und die damit verbundenen enormen gesundheitlichen Vorteile weiter vorantreiben. Es bedarf einer koordinierten Strategie für regenerative Medizin, einschließlich Zell- und Gentherapie und anderer fortschrittlicher Therapien, um Patienten schnell und sicher neue Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung zu stellen. Diese Initiative muss einen stärkeren Ausbau und eine forcierte Nutzung von Herstellungs- und Entwicklungsstandards gewährleisten, die zu einer Erleichterung einer beschleunigten Zulassung von Produkten führt »

nd der Entwicklung eines Erstattungssystems, das Innovationen belohnt führt. Dies gilt insbesondere für Heiltherapien und andere Initiativen zur Beschleunigung Entwicklung sicherer und wirksamer Technologien in der zellbasierten Therapie.

Rahmen seiner Bemühungen, sich für die regenerative Medizin einzusetzen, hat das Büro für Wissenschafts- und Technologiepolitik des Weißen Hauses eine Entwicklung von „universellem Spendergewebe“ gefordert. In diesem Zusammenhang will die US-amerikanische Regierung eine national koordinierte Anstrengung zur Bewältigung dieser Herausforderungen anführen. Die Herausforderung wird darin bestehen, das multidisziplinäre Fachwissen zu bündeln und zu verwalten, das zur Herstellung hochwertiger, funktioneller und verpflanzbarer Zellen zur Wiederherstellung defekter Organe- oder Gewebefunktion erforderlich ist. Dieses universelle Spendergewebe, das vermeintlich jedem Patienten ohne erhebliches Risiko einer Abstoßung zur Verfügung gestellt werden kann. Nationale Zellbanken können und werden auch in Zukunft die Logistik für die Organisation, Verwaltung und Ausgabe übernehmen. Zur Zeit bedarf es noch großer internationaler Spender-Register wie zum Beispiel die Stiftung Eurotransplant (<https://www.eurotransplant.org>) oder International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT), die das Spektrum der Genotypen des menschlichen Leukozytenantigens (HLA) abdecken und die Suche nach dem Spender mit der geeigneten Gewebeübereinstimmung unterstützt. In Österreich steht nach gültiger Rechtslage jeder als Organspender zur Verfügung, solange nicht zu Lebzeiten ein Widerspruch eingebracht wurde. Diese Widerspruchsregulierung wird in Europa jedoch unterschiedlich gehandhabt. Mit dem Dokument „Organ Donation and Transplantation Policy Options at EU Level“ (https://ec.europa.eu/health/ph_threats/human_substance/oc_organs/docs/oc_organs) wurde eine Empfehlung in diesem Zusammenhang ausgesprochen.

Die Aussicht auf eine Transplantation von Zellen, Gewebe oder Organen ohne das Risiko einer Immunabstoßung oder einer Notwendigkeit von starker immunsupprimierender Therapie ist die Zukunft der Transplantationsmedizin. Mit dem Aufkommen von pluripotenten Stammzellen, der CRISPR/Cas9-Technologie und anderen „Gen-Editing“-Methoden hat ein Wettlauf um die Schaffung „universeller“ Spenderzellen begonnen, die für das Immunsystem nicht erkennbar sind. Ein wichtiger Ansatz zur Schaffung solcher Zellen besteht in der Manipulation von Genen, die für die Immunerkennung erforderlich sind, insbesondere dem menschlichen HLA, genauer HLA-Klasse I- und HLA-Klasse II-Proteinen. Andere Ansätze nutzen das Wissen über Immunabschirmungsstrategien, um Toleranz gegenüber antigen-basierten Zelltherapien zu induzieren. Hier werden Zellen so modifiziert, dass sie immunsuppressive Moleküle wie PD-L1 und CTLA4-Ig exprimieren. Verschiedene akademische Gruppen sowie Biotechnologie- und Pharmaunternehmen streben kurz davor, diese Therapien in die Klinik zu bringen.

Ein weiterer Abstoßungsmechanismus ist die Präsenz von zirkulierenden natürlichen (oder vorgeformten) Antikörpern. Sie sind Immunglobuline, die im Serum gesunder Menschen ohne bekannte vorherige spezifische Antigenstimulation vorkommen. Es wird angenommen, dass sich Antikörper gegen Gal und andere Kohlenhydrat-basierte Antigene (gerichtet gegen das Blutgruppen ABO-System) im Säuglingsalter als Reaktion auf die Besiedlung des Magen-Darm-Trakts durch Mikroorganismen entwickeln. Als Teil der angeborenen Immunantwort spielen sie eine Schlüsselrolle bei der Erkennung und Neutralisierung von Darmpathogenen, die aus dem Darmlumen in den Blutkreislauf „translozieren“ können.

Antikörper der Isotype IgM können sowohl durch Opsonisierung, mittels Stimulierung der Makrophagenaktivität als auch durch Komplement-vermittelte Lyse eine Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion (AVA) verursachen. In Zukunft können mittels Gentherapie die Expression von HLA (MHC Klasse I und II Molekülen) an der Oberfläche von therapeutischen Zellen verhindert oder die Dichte an Molekülen wie PD-L1, CTLA-4, LAG-3 oder HLA E/G erhöht werden, die eine Abstoßung durch Vermittlung von Toleranz verhindern kann.

CRISPR/Cas9-Technologie

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)/Cas9-Technologie ist die fortschrittlichste Genomtechnologie, die sich äußerst effizient für die Entwicklung von CAR-T-Zellen der nächsten Generation eignet. Andererseits weisen herkömmliche Bearbeitungstechnologien wie Zinc-finger nucleases (ZFNs) und Transcription activator-like effector nucleases (TALENs) eine geringe Spezifität auf und sind nicht in der Lage, die mehreren Ziel-DNA-Stellen für die CAR-T-Zelltherapie zu manipulieren. CRISPR/Cas9 erleichtert hauptsächlich die RNA-DNA-Interaktion und erkennt die spezifisch anvisierten DNA-Stellen und bietet so die Möglichkeit, mehrere Ziel-DNA zu manipulieren. ☉

Literatur beim Verfasser

***) Univ. Prof. Dr. Michael Fischer, Universität für Weiterbildung Krets (Donau-Universität Krets), Department für Biomedizinische Forschung, Dr. Karl-Dorrek-Straße 30, 3500 Krets; Tel.: 02732/893-2685; E-Mail: michael.fischer@donau-uni.ac.at**

Dieser Artikel basiert auf einer Zusammenarbeit mit der Donau-Universität Krets.