

Stammzellinitiative

Zellbasierte Therapien erforscht

BVOU

DGOU

DGOOC

DGU

VLOU

Wie schon in der OUMN (2019; 09-1) berichtet, wurde eine Initiative von der DGOOC zur Anschubfinanzierung eines Stammzellkonsortiums für den Zeitraum eines Jahres ausgeschrieben. Nach einer extern durchgeführten, rigorosen Begutachtung von mehreren zu diesem Schwerpunktthema eingereichten Verbundinitiativen wurde folgender Verbund zur Förderung ausgewählt: „Charakterisierung von MSC-sezernierten extrazellulären Vesikeln und deren modulierender Einfluss auf die Regeneration von Knorpelschäden und Knochenpathologien.“ Dieser Verbund hat das wissenschaftliche Ziel, den parakrinen Einfluss und die Effekte von aus mesenchymalen Stammzellen (MSC) sezernierten extrazellulären Vesikeln, speziell von Exosomen, auf die Regeneration von muskuloskelettalen Geweben sowie artikulären Knorpel und Knochen zu untersuchen.

Hintergrund

MSC eignen sich exzellent für zellbasierte Therapien einer Vielzahl von Geweben und Organen. Jedoch ist das klinische Potenzial von MSC limitiert aufgrund von nach wie vor nicht völlig abgeschlossener Tumorigenität, genomischer Instabilität und Immunogenität. Diese adversen Eigenschaften machen die Entwicklung einer Strategie notwendig, um diese Nachteile von zellbasierten Therapien zu überwinden. In den letzten Jahren wurde die Effektivität vieler MSC-basierter Therapien auf die parakrine Sekretion von trophischen Faktoren zurückgeführt, die hauptsächlich von extrazellulären Vesikeln, zum Beispiel Exosomen, vermittelt werden. Kürzlich haben MSC-sezernierte Exosomen viel Aufmerksamkeit erreicht, weil eine Studie zeigen konnte, dass folgenschwere Abstoßungsreaktionen nach Transplantation mit MSC-abstammenden extrazellulären Vesikeln erfolgreich

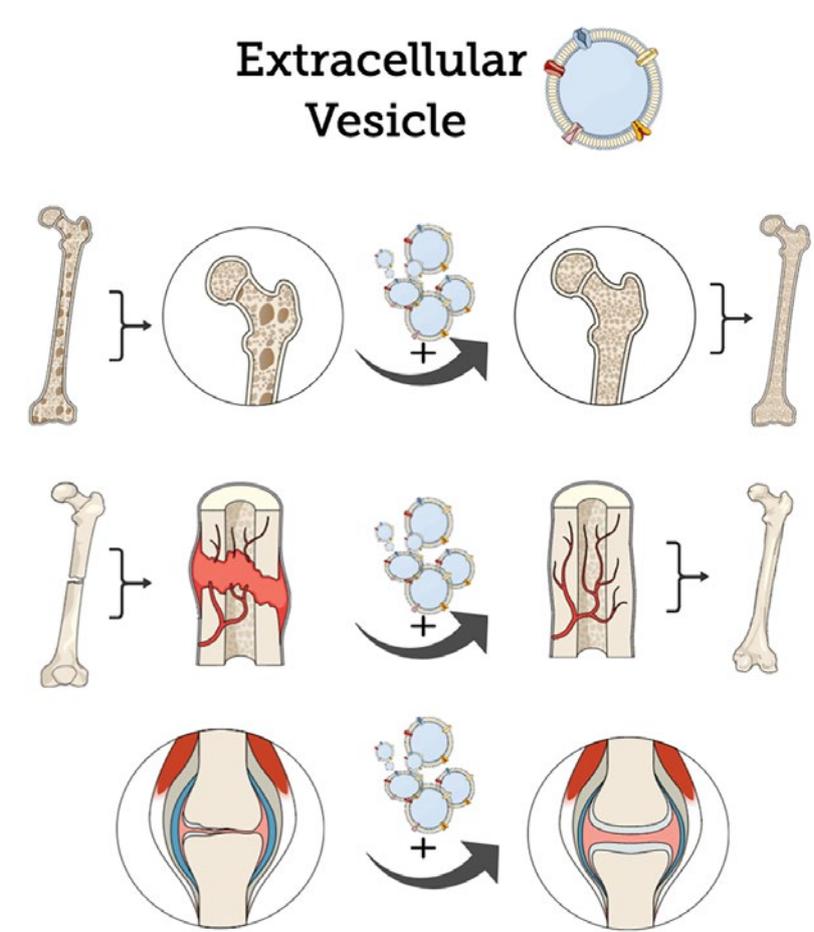


Abb. 1: Schema zum Forschungsschwerpunkt der Stammzellinitiative „Extrazelluläre Vesikel aus MSC zur Regeneration muskuloskelettaler Pathologien“

behandelt werden konnten. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die therapeutischen Effekte von intakten Zellen mittels MSC-abstammender extrazellulärer Vesikel/Exosomen reproduziert werden können.
Die Forschungsschwerpunkte des Verbunds sind:
— Gewinnung und Charakterisierung von Exosomen für die Regeneration von Knochengewebe nach Fraktur und gestörtem Knochenstoffwechsel bei Osteoporose.

— Gewinnung, Charakterisierung von Exosomen für die Regeneration von Knorpel nach Trauma und während der Osteoarthritis – Pathogenese.
Diese Themen werden von den einzelnen Mitgliedern des Konsortiums entsprechend ihrer fachlichen Expertise bearbeitet. Die sechs geförderten Mitglieder dieses Konsortiums sind (in der Reihenfolge der Teilprojekte):
1. Prof. Dr. Susanne Grässel, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Regensburg

© Urheber: Prof. Dr. Roberta Tasso (Department of Experimental Medicine & IRCCS Ospedale Policlinico San Martino University of Genova, Genova, Italien) Copyright: Prof. Dr. Susanne Grässel

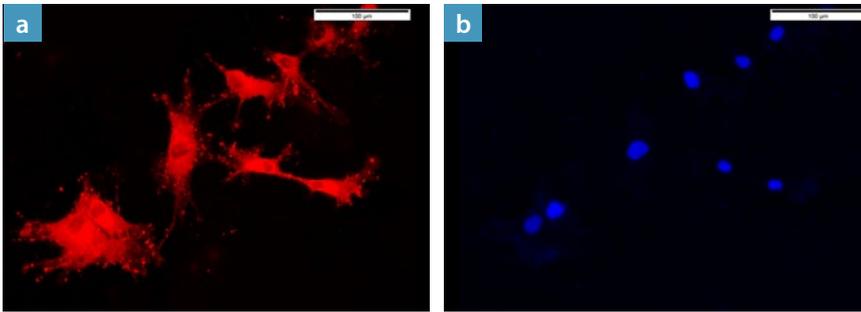


Abb. 2: a: Nachweis der Aufnahme von PKH-26-gefärbten Exosomen (rote Fluoreszenz) in mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark. b: DAPI-Färbung (blaue Fluoreszenz) der MSC-Zellkerne.

2. Dr. Marietta Herrmann, Orthopädisches Zentrum für muskuloskeletale Forschung, Universität Würzburg
3. Dr. Frank Schildberg, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Bonn
4. Prof. Dr. Rolf Brenner, Sektion Biochemie der Gelenks- und Bindegewebserkrankungen, Klinik für Orthopädie, und Prof. Dr. Markus Huber-Lang, Institut für Klinische und Experimentelle Trauma-Immunologie, Universitätsklinikum Ulm
5. Dr. Solvig Diederichs und Dr. Svitlana Melnik, Zentrum für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
6. Prof. Dr. Frank Zaucke und Dr. Zsuzsa Jenei-Lanzl, Dr. Rolf M. Schwiete, Forschungsbereich für Arthrose, Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH, Frankfurt

Start nach dem Kick-off-Meeting im letzten Jahr

Zum Start der Initiative wurde am 27. September 2019 ein Kick-off-Meeting des Konsortiums in der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH, Frankfurt, abgehalten. Für den Übersichtsvortrag konnten wir als „Exosomen-Expertin“ Prof. Dr. Roberta Tasso (Department of Experimental Medicine & IRCCS Ospedale Policlinico San Martino University of Genova, Genova, Italien) gewinnen. Sie berichtete über extrazelluläre Vesikel als parakrine Mediatoren für zellbasierte regenerative Therapien. Die Konsortiumsmitglieder hatten anschließend die Möglichkeit, den Stand und Inhalt ihrer Projekte vorzu-

stellen sowie methodische und fachliche Fragen mit Tasso zu diskutieren.

Progress-Report

Der Beginn der Arbeiten an den geförderten Projekten wurde ab Oktober 2019 nach dem Kick-off-Meeting des Konsortiums aufgenommen. Alle Projekte sind gestartet, jedoch coronabedingt (zeitweiser Lockdown von einigen Forschungslabors) unterschiedlich weit fortgeschritten. Es wurden unter anderem gemeinsame Protokolle zur Isolierung von Exosomen aus MSC etabliert sowie die Gewinnung von exosomenfreien fötalen Kälberserum für die Zellkultivierung und -stimulierung. Damit war der Grundstein für darauffolgende funktionelle Untersuchungen auf zellulärer und molekularer Ebene gelegt.

Es sind zwei Originalmanuskripte (AG Grässel, Einreichung geplant Ende August und Ende September) sowie ein gemeinsames Review-Manuskript von allen Konsortiumsmitgliedern zur Einreichung dieses Jahres für folgendes Special Issue geplant: „Bone and Cartilage Regeneration with Extracellular Vesicles“ des Journals „Frontiers in Bioengineering and Biotechnology“ (IP: 5.12). Prof. Dr. Susanne Grässel und Prof. Dr. Frank Zaucke, zusammen mit Kooperationspartnerin Prof. Dr. Roberta Tasso, wurden als Gasteditoren für dieses „Special Issue“ nominiert.

Zwei Manuskripte im Kontext der Stammzellinitiative wurden von der AG Schildberg dieses Jahr bereits veröffentlicht. Das erste Manuskript greift das Thema auf: „Isolierung und Charakterisierung von extrazellulären Vesikeln aus

der peri-prothetischen Gelenkssynovialflüssigkeit“ (J Clin Med. 2020 Feb 14;9(2):516. doi: 10.3390/jcm9020516.). Ein weiteres Manuskript berichtet darüber, dass die molekularen und funktionalen Phänotypen von humanen knochenmarksabstammenden mesenchymalen Stromazellen von den Isolierungstechniken abhängen (International Journal of Molecular Sciences 2020; 21:4382. doi: 10.3390/ijms21124382).

Zukünftige Planung und Perspektive

Übergreifendes Ziel dieses Verbundes ist die Etablierung von langfristig tragfähigen Kooperationen der beteiligten Partner im Bereich der Stammzellforschung. Um die Initiative weiterzutragen, ist es geplant, ein Cluster „Stammzellen und Mikrovesikel“ unter dem Dach des Netzwerkes für Muskuloskeletale Regeneration (MR-Net der DGOU; Sprecherin Prof. Dr. Denitsa Docheva, Regensburg) zu etablieren. Dieses Cluster ist für Mitglieder aller DGOU-Netzwerke offen, die schwerpunktmäßig an muskuloskeletaler Regeneration mit Stammzellen und deren extrazellulären Vesikeln arbeiten. Das bietet die Möglichkeit zu Projektkooperationen und damit mittelfristig zur Antragstellung bei der DFG oder anderen öffentlichen Geldgebern. Die hier beantragte Anschubfinanzierung von unserer Dachgesellschaft (DGOOC) soll erste gemeinsame Ergebnisse und Publikationen liefern, die langfristig idealerweise die Keimzelle eines Konsortiums bilden, das die kritische Masse für die Einwerbung öffentlicher Drittmittel im Rahmen einer ortsverteilten Forschergruppe oder eines Schwerpunktprogramms (DFG) oder – bei Vorliegen eines entsprechenden Calls – eines entsprechenden Verbunds beim BMBF aufweist.

Prof. Dr. Susanne Grässel
Regensburg
Sektion Grundlagenforschung DGOOC



© S. Grässel