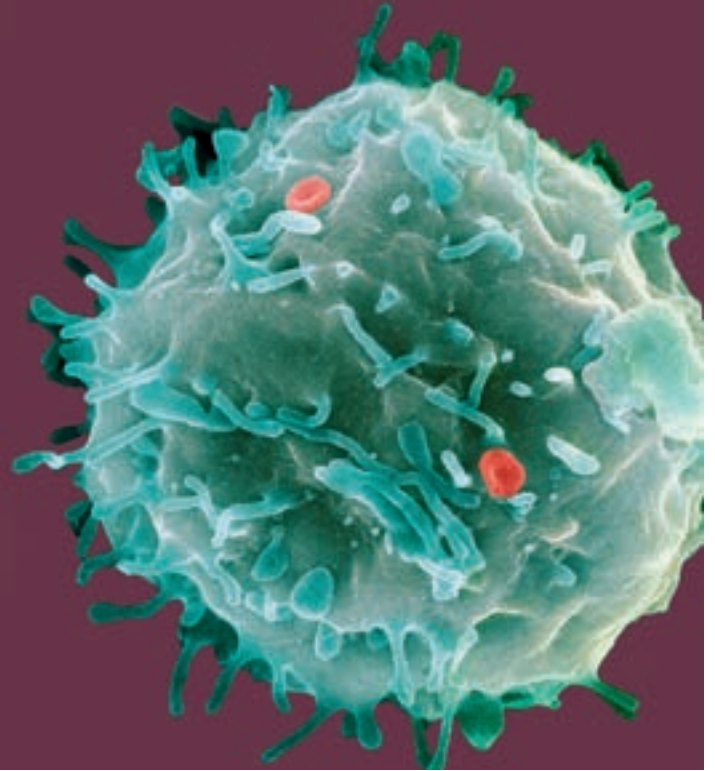


Grundlegende Fragen – innovative Antworten – neue Therapien

Über das Frankfurter
LOEWE-Zentrum
für Zell- und
Gentherapie



Im Frankfurter LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie arbeiten mehr als 100 Wissenschaftler daran, die Verfahren der Zell- und Gentherapie in ihrer Wirksamkeit zu steigern und sicherer zu machen. Dabei konzentrieren sie sich auf Herz-, Infektions- und Krebserkrankungen sowie Erkrankungen des Immunsystems. Wissenschaftler, die die Grundlagen erforschen, kooperieren eng mit den Medizinern in der Klinik. So können neue Methoden frühzeitig in die Behandlungsstrategien einfließen.

von Beate Meichsner

Vor zehn Jahren war es soweit: Das menschliche Genom war entschlüsselt, und die Welt erwartete 2003 bahnbrechende Fortschritte bei der Behandlung genetisch bedingter Krankheiten. Dass es nicht ganz so rasant ging, verwunderte die wissenschaftliche Welt weniger. Schließlich ist die Entzifferung des menschlichen Genoms in etwa damit vergleichbar, dass man die Reihenfolge der Buchstaben eines Textes in einer fremden Sprache kennt, ohne jedoch genau zu wissen, was einzelne Wörter oder gar

Sätze bedeuten. Heute können wir etliche Abschnitte des Textes lesen und verstehen – wir kennen also eine ganze Reihe von Veränderungen im Erbgut, die zu Krankheiten führen, und wissen sehr viel über die genetische Kontrolle im Körper. Kein Wunder also, dass Zell- und Gentherapie als eine der entscheidenden zukünftigen Behandlungsmethoden für die unterschiedlichsten Erkrankungen angesehen wird.

Aber was ist Zell- und Gentherapie? Kurz gesagt werden bei der Zelltherapie menschliche Zellen

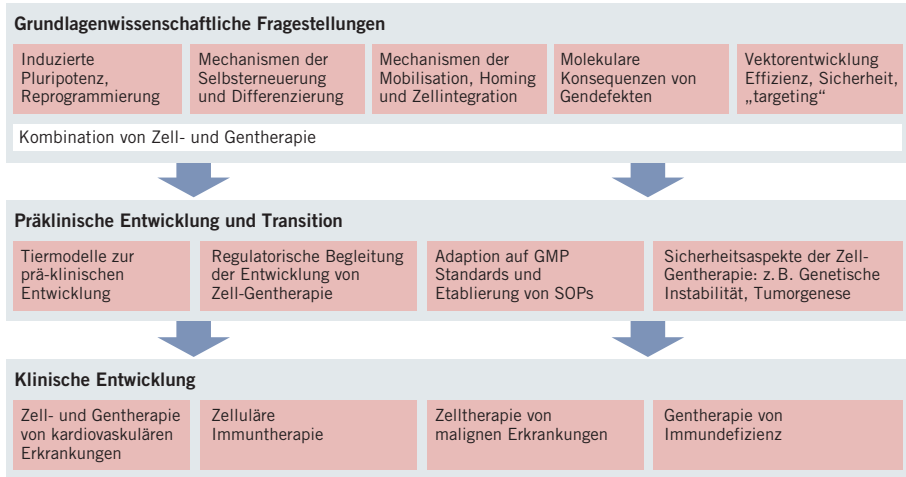
in bestimmte erkrankte Gewebe transplantiert oder injiziert. Dadurch soll das regenerative Potenzial der geschädigten Organe aktiviert und deren Funktion so gut wie möglich wiederhergestellt werden. Die Gentherapie ersetzt dagegen einzelne krankheitsauslösende Erbgutabschnitte durch eine gesunde Version. Hier werden den Patienten Stammzellen, die eine intakte Kopie des defekten Gens enthalten, mithilfe gentechnisch veränderter Viren eingepflanzt. Es ist die Kombination beider Thera-

pieprinzipien, die künftig auf eine verbesserte Behandlung bisher nicht erfolgreich therapierbarer Erkrankungen hoffen lässt.

Kurze Wege: Von der Grundlagenforschung zum Therapie-Konzept

»Zell- und Gentherapie haben in Frankfurt eine lange Tradition«, erläutert Prof. Dr. Hubert Serve, Direktor der Onkologie und Hämatologie für Erwachsene am Universitätsklinikum. Er ist gemeinsam mit dem Direktor der Kardiologie am Universitätsklinikum, Prof. Dr. Andreas Zeiher, und der Direktorin des Instituts für Kardiovaskuläre Regeneration im Zentrum für Molekulare Medizin der Goethe-Universität, Prof. Dr. Stefanie Dimmeler, Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie (CGT). »In Frankfurt wurden und werden weltweit beachtete innovative Therapie-Konzepte unter Einschluss von Zelltherapien für Leukämien und andere Krebserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen entwickelt. Sowohl wir Onkologen für die Erwachsenen als auch unsere Kinderklinik spielen eine Vorreiterrolle und koordinieren internationale Studien«, betont Serve. »Natürlich sollen neueste Forschungsergebnisse möglichst schnell beim Patienten ankommen – unter Abwägung aller Chancen und Risiken und unter Einhaltung der strengen Auflagen bei experimentellen Therapien. Dafür ist das enge Zusammenspiel zwischen Grundlagenforschung und Therapieentwicklung entscheidend, wie wir es hier im LOEWE-Zentrum leben.«

Auch in der Zelltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen sind die Frankfurter Wissenschaftler führend. Unter der Leitung von Prof. Zeiher wurde beispielsweise die erste groß angelegte Studie zur Therapie von Herzschwäche-Patienten mit körpereigenen Stammzellen aus dem Knochenmark durchgeführt. »Wir versuchen Patienten nach einem schweren Herzinfarkt dadurch zu helfen, dass wir ihnen Stammzellen ins Herz spritzen, die wir zuvor aus dem Knochenmark entnommen haben.« erläutert der Kardiologe. Zwar komme es dadurch nicht zur Bildung von neuem Herzmuskelgewebe, aber die Zellen sondern heilungsfördernde



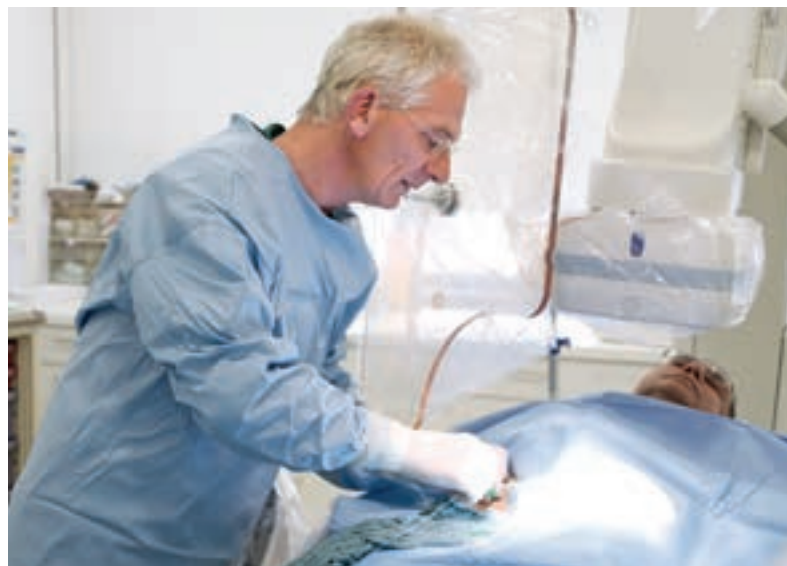
LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie – Wissenschaftliche Gliederung

Wachstums- und Schutzstoffe ab, die die endogenen Reparaturmechanismen des Herzens aktivieren. »Leider sind die Stammzellen nicht immer so potent, insbesondere bei älteren Patienten, die oft an chronischer Herzschwäche leiden«, erklärt Dimmeler. »Deshalb ist es unser vorrangiges Ziel, die Heilkraft dieser Zellen zu steigern. Und wir konnten bereits nachweisen, dass die Überlebenschance bei akutem Herzinfarkt deutlich verbessert wurde«.

Derartige experimentelle Therapien unterscheiden sich deutlich von Standardtherapien, denn sie werden nur bei Patienten angewandt, für die es keine alternative Behandlung gibt. Dabei wägen die Mediziner gemeinsam mit den Patienten sowohl die Chancen als auch die Risiken einer innovativen Behandlung sorgfältig gegeneinander ab. Schließlich bewegen sie

sich mit der Zelltherapie auf neuem Terrain. In den drei Therapiebereichen – Krebs, Herz-Kreislauf und seltene Erkrankungen – sind es pro Jahr mehrere Dutzend Patienten, die an solchen Prüfverfahren teilnehmen, denen ein streng vorgegebenes Genehmigungsverfahren vorausgeht. Zum Beispiel sind für den Zeitraum 2013 bis 2015 zwei große kardiovaskuläre Studien geplant, in denen unter Frankfurts Leitung Zelltherapeutika in ganz Europa nach Verfahren des hiesigen Blutspendedienstes hergestellt und klinisch geprüft werden. Der logistische Aufwand ist beträchtlich, wollen doch hunderte von Präparaten patientenindividuell hergestellt und den Patienten infundiert werden. Ethik-Kommissionen und Arzneimittelbehörden, ohne deren Genehmigung in Europa keine klinischen Studien an Patienten

Im Operationsaal: Prof. Dr. Andreas Zeiher, ebenfalls Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie (CGT), hier beim Setzen eines Stents, eines medizinischen Implantats, das in die Herzkranzgefäße eingebracht wird, um sie offen zu halten. Zeiher hat die erste groß angelegte Studie zur Therapie von Herzschwäche-Patienten mit körpereigenen Stammzellen aus dem Knochenmark durchgeführt.





Im Labor: Prof. Dr. Stefanie Dimmeler, die Dritte im Bunde der Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie (CGT), hier mikroskopiert sie gemeinsam mit Dr. Reinier Boon Zellen am Fluoreszenzmikroskop. Sie sind auf der Suche nach geeigneteren Stammzellen zur Therapie von Herz- und Gefäßerkrankungen. Die Biochemikerin Dimmeler, 2005 mit dem Leibniz-Preis ausgezeichnet, war von 2008 bis 2012 Mitglied im Nationalen Ethikrat und damit auch an zahlreichen Empfehlungen dieses Gremiums zu bioethischen Themen beteiligt.

durchgeführt werden, prüfen jeden Schritt des Herstellungsprozesses, jedes beteiligte klinische Zentrum, das Design der Studien und alle Studienunterlagen ganz genau, um das Risiko von Patienten bei der Teilnahme so gering wie mög-

lich zu halten. »Natürlich werden wir keinem Patienten neuartige Behandlungen anbieten, der mit einer Standardbehandlung bestens bedient ist«, so Zeiher, »aber wir sind dankbar, dass wir diese Einschätzung nicht alleine treffen müssen, sondern dass die Meinung der Ethik-Kommissionen hier den Ausschlag gibt.«

Die Wissenschaftler des CGT wollen nun aber noch einen Schritt weitergehen: Nachdem sie weltweit viele neue Ansätze in die Zelltherapie eingeführt haben, arbeiten sie nun mit Hochdruck daran, die infundierten Zellen durch gezielte Eingriffe in deren Gene zu verbessern. »Auch in diesen Be-

reichen können wir in Frankfurt auf viel Erfahrung zurückgreifen«, freut sich Serve. »In Zusammenarbeit mit dem Georg-Speyer-Haus hat das Uniklinikum als weltweit erstes Zentrum Blutstammzellen genetisch manipuliert und zwei schwer kranke Patienten mit angeborenen Immundefekten damit behandelt.« Die Patienten konnten mit Hilfe dieser Therapie noch einige Jahre mit hervorragender Lebensqualität weiterleben. Die Erfahrungen in der Zelltherapie von Krebs und von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Erfahrungen in der Gentherapie seltener Erkrankungen werden jetzt im CGT kombiniert, um die Gentherapie

Neue Gesichter unter den Wissenschaftlern im LOEWE-Zentrum (CGT)

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Zentrums arbeiten an grundlegenden Fragen zur Regulation von Stammzellen und Immunzellen, die sie mit gentechnischen Methoden für therapeutische Zwecke nutzbar machen. Die klinischen Anwendungen reichen von der Nutzung des regenerativen Potenzials von Herzmuskel- und Gefäßzellen über die Immuntherapie bei Krebs und Leukämien bis hin zur Gentherapie von Immundefekten.

Die neuen Wissenschaftler am Zentrum für Zell- und Gentherapie sind:



Die erste der vier neuen LOEWE-Professuren im Bereich Stammzellbiologie hat **Prof. Dr. Carlo Gaetano**, 52, inne.

Der aus Italien stammende Mediziner ist seit Juni 2012 im LOEWE-Team und forscht an der Medizinischen Klinik III: Kardiologie, Angiologie/Hämostasieologie, Nephrologie am Universitätsklinikum über die molekularen Mechanismen, die zur Verjüngung der humanen adulten Stammzellen und deren verbesserte Regenerationsfähigkeit im Gefäßsystem und im Herzen führen.

Prof. Dr. Gergana Dobrova, 35, ist seit 2008 Leiterin einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe



der Deutschen Forschungsgesellschaft am Max-Planck-Institut in Bad Nauheim und übernahm im August 2012 die zweite neue LOEWE-

Professur im Bereich Stammzellbiologie. Die aus Bulgarien stammende Wissenschaftlerin arbeitet im Bereich Molekulare Kardiologie über molekulare Mechanismen zur Erhaltung von Herzvorläufer-/Stammzellen, Zelllinienspezifizierung und Differenzierung. Es geht darum, die Bedeutung genetischer



Regulationsnetzwerke bei der Entstehung von Stammzellen des Herzens zu verstehen.

Dr. Shizuka Uchida, 37, ist Gruppenleiter

am Institut für kardiovaskuläre Regeneration am Universitätsklinikum in Frankfurt und seit August 2012 LOEWE-Nachwuchswissenschaftler im Bereich Stammzellbiologie. Vorher war er unter anderem am Max-Planck-Institut in Bad Nauheim. Sein Forschungsinteresse gilt der kardiovaskulären Bioinformatik, und er untersucht die epigenetische Kontrolle der Differenzierungsprozesse im Herzmuskelgewebe.



Prof. Dr. Michael Rieger, 37, hat vom Georg-Speyer-Haus, wo er über Stammzellselbsterneuerung und Differenzierung geforscht hat, zum

November 2012 auf die vierte LOEWE-Professur im Bereich Stammzellbiologie an die Medi-

auch für die beiden großen Volksleiden in die Klinik zu bringen.

**Grenzüberschreitend:
Die Forschungspartner im
LOEWE-Zentrum**

Bevor solche Therapien zur Standardbehandlung werden können, ist noch sehr viel Grundlagenforschung gefragt. Und genau dort setzt die vom Land Hessen finanzierte LOEWE-Initiative an. Seit knapp drei Jahren fördert sie das LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie Frankfurt (CGT). Der Gesamtetat 2011 bis 2013 beläuft sich auf rund 16,2 Millionen Euro. Partner der Goethe-Universität sind dabei das Georg-Speyer-Haus und das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim. Zudem sind der DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und das Paul-Ehrlich-Institut in Langen als assoziierte Partner dabei. Im Mai 2013 haben die Frankfurter

Wissenschaftler beim Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst einen Antrag zur Anschlussfinanzierung in Höhe von 18 Millionen Euro für den Zeitraum 2014 bis 2017 eingereicht, entschieden wird darüber im September 2013.

Bereits in den ersten zweieinhalb Jahren leisteten die Forscher hervorragende wissenschaftliche Arbeit, die auch international auf positive Resonanz stieß. Darauf aufbauend kann beispielsweise die Zelltherapie beim akuten Herzinfarkt zukünftig im Rahmen einer groß angelegten klinischen Studie eingesetzt werden. Und auch bei der pädiatrischen Stammzelltransplantation sowie bei der Entwicklung von microRNA-Therapeutika in der kardiovaskulären Forschung haben die Wissenschaftler in den vergangenen Jahren große Fortschritte gemacht

»Die LOEWE-Förderung ist für uns substanziell«, betont Serve, »vor allem weil wir in diesem Ver-

bund die Grenzen der einzelnen Wissenschaftsfelder überschreiten können. Hier arbeiten Forscher und Mediziner zusammen, die dies ansonsten so nicht tun würden.« Das sieht auch Zeiher so: »Mit fünfeinhalb Millionen Euro pro Jahr ist die LOEWE-Förderung schon extrem wichtig. Die neuen Strukturen erleichtern zudem den Übergang in die industrielle Anwendung.«

Mittlerweile sind in dem LOEWE-Zentrum sieben der neun vorgesehenen Professuren besetzt – eine mit einem Nachwuchswissenschaftler. Vier befassen sich mit der grundsätzlichen Aufklärung von Mechanismen der Stammzellbiologie in der Kardiologie sowie der Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin. Beheimatet sind vier der neuen Professuren an der Goethe-Universität sowie jeweils eine am Max-Planck-Institut, am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des DRK-Blutspende-

zinische Klinik II: Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum der Goethe-Universität gewechselt. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Untersuchung der molekularen

Kontrolle von Schicksalsentscheidungen adulter Stammzellen wie Selbsterneuerung, Differenzierung und Linienentscheidung. Ziel der Forschung ist ein verbessertes

Verständnis der Biologie von normalen und malignen Stammzellen für Anwendungen in der regenerativen Medizin und in der Krebsbehandlung.

Weitere Professoren aus anderen Bereichen im CGT



Prof. Dr. med. Evelyn Ullrich, 36, hat im Oktober 2012 die LOEWE-Professur für Zelluläre Immunologie, angesiedelt am Zentrum für

Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums, angenommen. Das langfristige Ziel ihrer Forschungsarbeit ist die Optimierung der personalisierten Zelltherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen hämato-onkologischen Erkrankungen, indem Therapieprotokolle entwickelt werden, die eine Zelltherapie mit einer optimalen Immunmodulation kombinieren.



Im April 2013 hat **Prof. Dr. Ute Modlich**, 44, von der Medizinischen Hochschule

Hannover an das Paul-Ehrlich-Institut in Langen gewechselt, wo sie die CGT-Professur für Gezielte genetische Modifikation von Stammzellen innehat. Neben neuen Strategien zur der Stammzellmodifikation untersucht die Gruppe insbesondere deren langfristige Konsequenz nach Applikation *in vivo* sowie grundlegende Mechanismen der hämatopoetischen Stammzellbiologie.



Auf die LOEWE-Professur für Translationale Entwicklung von Zelltherapeutika, angesiedelt am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie der Goethe-Universität, wurde **Prof. Dr. Halvard Bönig**, 46, berufen. Bönig ist Experte für die Entwicklung klinisch-experimen-

teller Zelltherapeutika, von der Entwicklung GMP-gerechter Herstellungsverfahren über die Etablierung angemessener Prüfverfahren zur Sicherstellung von Sicherheit und Qualität der Zelltherapeutika bis hin zu den arzneimittelrechtlichen Fragestellungen, die Voraussetzung für deren klinischen Einsatz sind. Sein spezielles wissenschaftliches Interesse gilt der hämatopoetischen Stammzellbiologie.

Die Professuren für »Zellprogrammierung« sowie »Zell- und Gentherapie« am Georg-Speyer-Haus sind noch nicht besetzt.





Im Patientengespräch: Prof. Dr. Hubert Serve, einer der drei Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Genterapie (CGT), arbeitet am Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) mit Kollegen aller Fachrichtungen zusammen, damit Krebspatienten wie diese Leukämie-Patientin die bestmögliche Therapie erhalten.

dienste Baden-Württemberg – Hessen und am Paul-Ehrlich-Institut. Die beiden Professuren am Georg-Speyer-Haus sind zurzeit (Stand Ende Mai 2013) noch nicht besetzt.

»Bottom-up« -Chancen für Nachwuchswissenschaftler

»Chancengleichheit und Nachwuchsförderung werden im LOEWE-Zentrum groß geschrieben«, betont Dimmeler. »Das zeigt sich auch daran, dass allein unter den neuen Professuren drei Frauen sind. Wir unternehmen große Anstrengungen, um insbesondere auch die an den beteiligten Institutionen arbeitenden Wissenschaftlerinnen für eine Mitarbeit im Zentrum zu gewinnen.« Bei der Nachwuchsförderung stehen »Start up grants« für Forschungsprojekte von Postdoktoranden stehen ebenso auf dem Programm wie das »Clinical Science Programme« für Assistenzärzte. Letzteres ermöglicht es den jungen Ärzten, sich nach

einem selbst gewählten Modell von der klinischen Tätigkeit für die Forschung freistellen zu lassen. So können die Mediziner den Kontakt zur Klinik halten und sich gleichzeitig der Forschung widmen. Rund 80 Postdoktoranden und 16 Assistenzärzte wurden bisher mit insgesamt 5,2 Millionen Euro pro Jahr gefördert. Außerdem wurden jährlich mehr als 30 Doktoranden aus Mitteln des LOEWE-Zentrums unterstützt.

Zu den Aktivitäten des Zentrums gehören zudem verschie-

denste Seminare und Vorlesungen, wie die »LOEWE Afternoon Workshops«. »Bottom-up« organisiert von Nachwuchswissenschaftlern oder neu berufenen Professoren bieten diese Workshops optimale Möglichkeiten für den wissenschaftlichen Austausch. Nicht zuletzt belegen die über 300 wissenschaftlichen Publikationen der Jahre 2011 und 2012, die von den Forschern des Frankfurter CGT in namhaften Fachmedien veröffentlicht wurden, die hochkarätige Forschung.

Mit der Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz – kurz: LOEWE – setzt das Land Hessen seit 2008 wissenschaftspolitische Impulse und ermöglicht den Hochschulen eine weitere Profilierung. Ziel ist unter anderem eine intensivere Vernetzung von Wissenschaft, außeruniversitärer Forschung und Wirtschaft. Die Goethe-Universität ist insgesamt in den drei bisherigen Förderstaffeln des LOEWE-Programms sehr gut vertreten: federführend bei fünf von insgesamt neun LOEWE-Zentren, bei den 23 LOEWE-Schwerpunkten achtmal federführend und viermal beteiligt. Summa summarum können die Frankfurter LOEWE-Aktivitäten als ein deutliches Zeichen für die hohe Qualität der Forschung an der Goethe-Universität gewertet werden. ◆

🎯 Auf den Punkt gebracht

- Grundlagenforscher und Mediziner entwickeln neuartige Zell- und Genterapien, die Patienten mit Krebs, gravierenden Herz-Kreislauf-Beschwerden, aber auch mit komplizierten Infektionserkrankungen und seltenen Erkrankungen des Immunsystems langfristig bessere Heilungschancen versprechen.
- Im LOEWE-Zentrum für Zell- und Genterapie (CGT) kooperieren mehr als 100 Wissenschaftler des Klinikums der Goethe-Universität, des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt und des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim. Assoziierte Partner sind der DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und das Paul-Ehrlich-Institut in Langen.
- Über 300 wissenschaftliche Publikationen veröffentlichen Forscher des LOEWE-Zentrums bereits in den ersten beiden Jahren in namhaften Fachmedien.
- 80 Postdoktoranden, 16 Assistenzärzte und 30 Doktoranden profitieren von der breit angelegten Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Unter den sieben bereits neu berufenen Professoren sind drei Frauen.
- Von 2011 bis 2013 fördert das Land Hessen das LOEWE-Zentrum mit mehr als 16 Millionen Euro. Über den Antrag zur Anschlussfinanzierung bis 2017 wird im September entschieden.

Die Autorin



Dr. Beate Meichsner, 57, studierte Chemie an den Universitäten in Köln und München. Nach Tätigkeiten in der chemischen Industrie und beim Fonds der Chemischen Industrie arbeitet sie seit 1999 als freie Wissenschaftsjournalistin für verschiedene Zeitschriften, Unternehmen, Organisationen sowie wissenschaftliche Einrichtungen.

beate.meichsner@t-online.de