



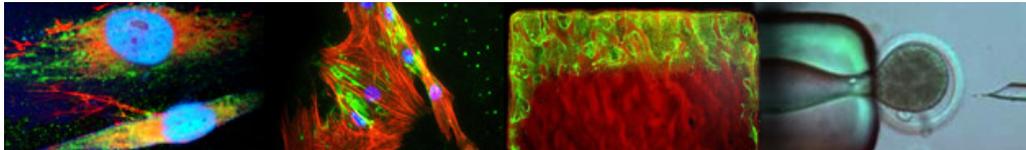
## Forschungsverbund für zellbasierte Regeneration im Alter

---

Prof. Dr. med. Franz Jakob, Universität Würzburg  
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung

[www.forzebra.de](http://www.forzebra.de)

## ForZebRA: Forschungsverbund für **zell**basierte **R**egeneration des muskuloskelettalen Systems im **A**lter



### Sprecher

Prof. Dr. Wolf Mutschler

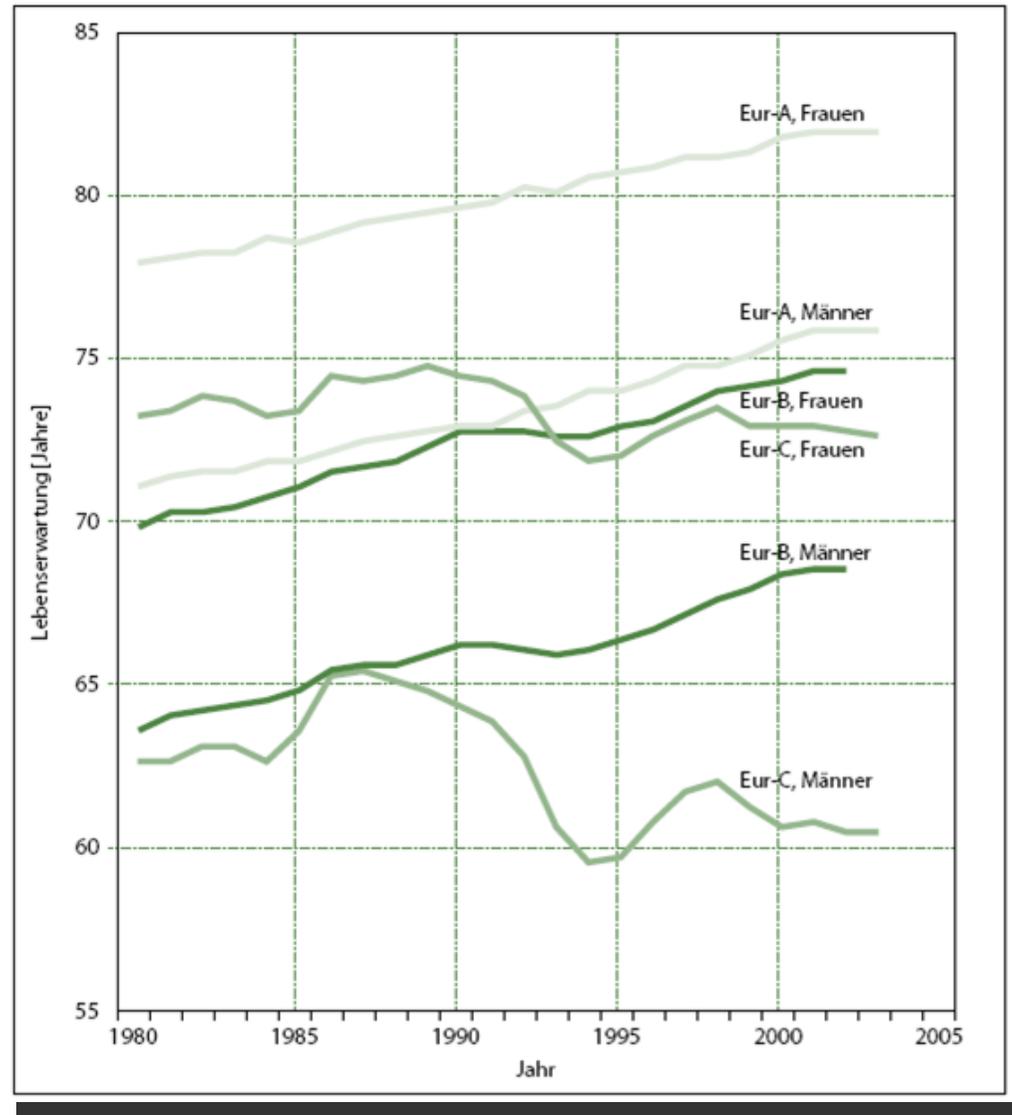
Chirurgische Klinik und Poliklinik - Innenstadt, Klinikum der Universität München

### Stellvertretender Sprecher

Prof. Dr. Franz Jakob

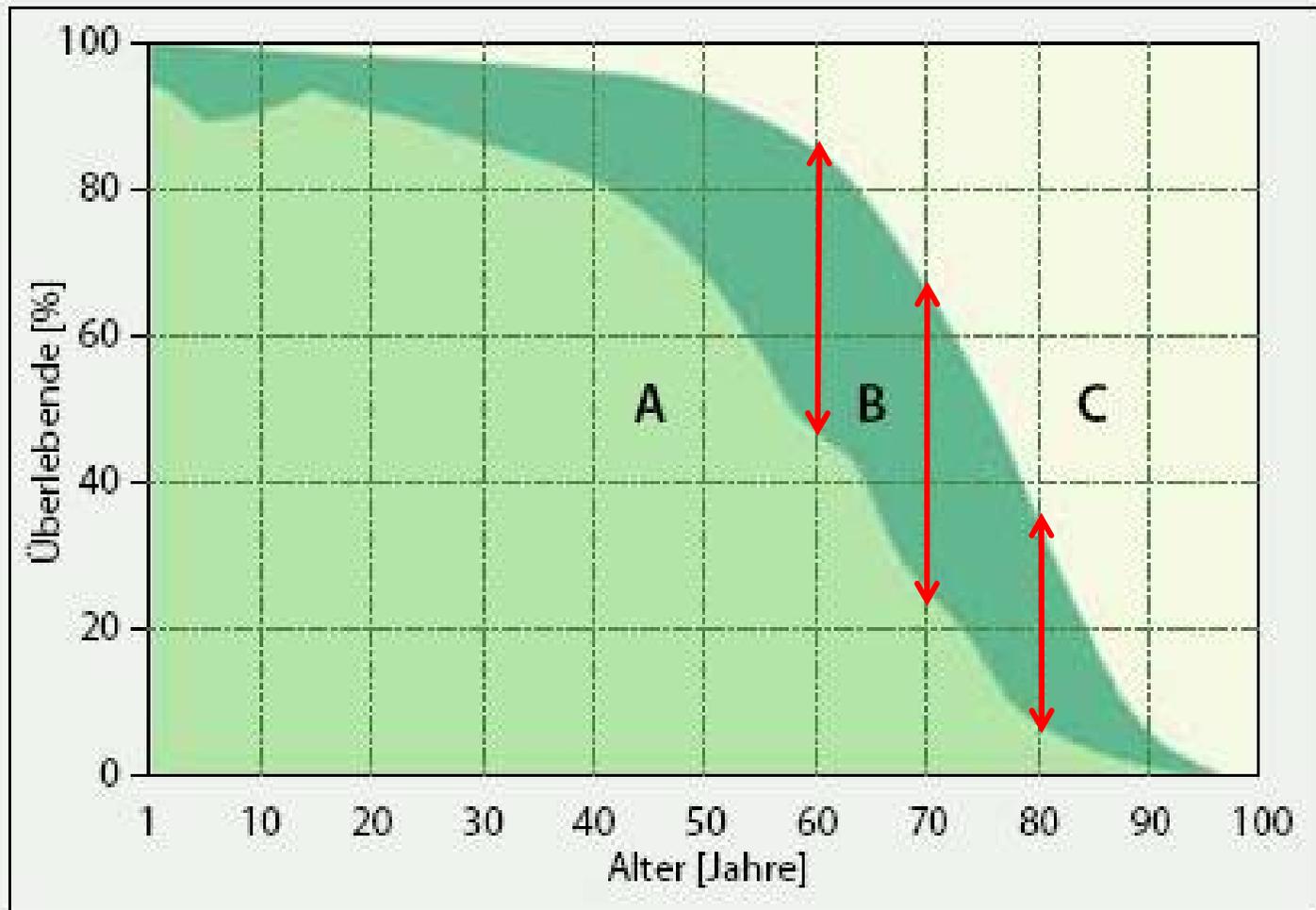
Lehrstuhl für Orthopädie und Orthopädische Klinik im König-Ludwig-Haus, Würzburg

# Gesundheitspolitischer Hintergrund



Quelle: Europäische GFA-Datenbank(3)

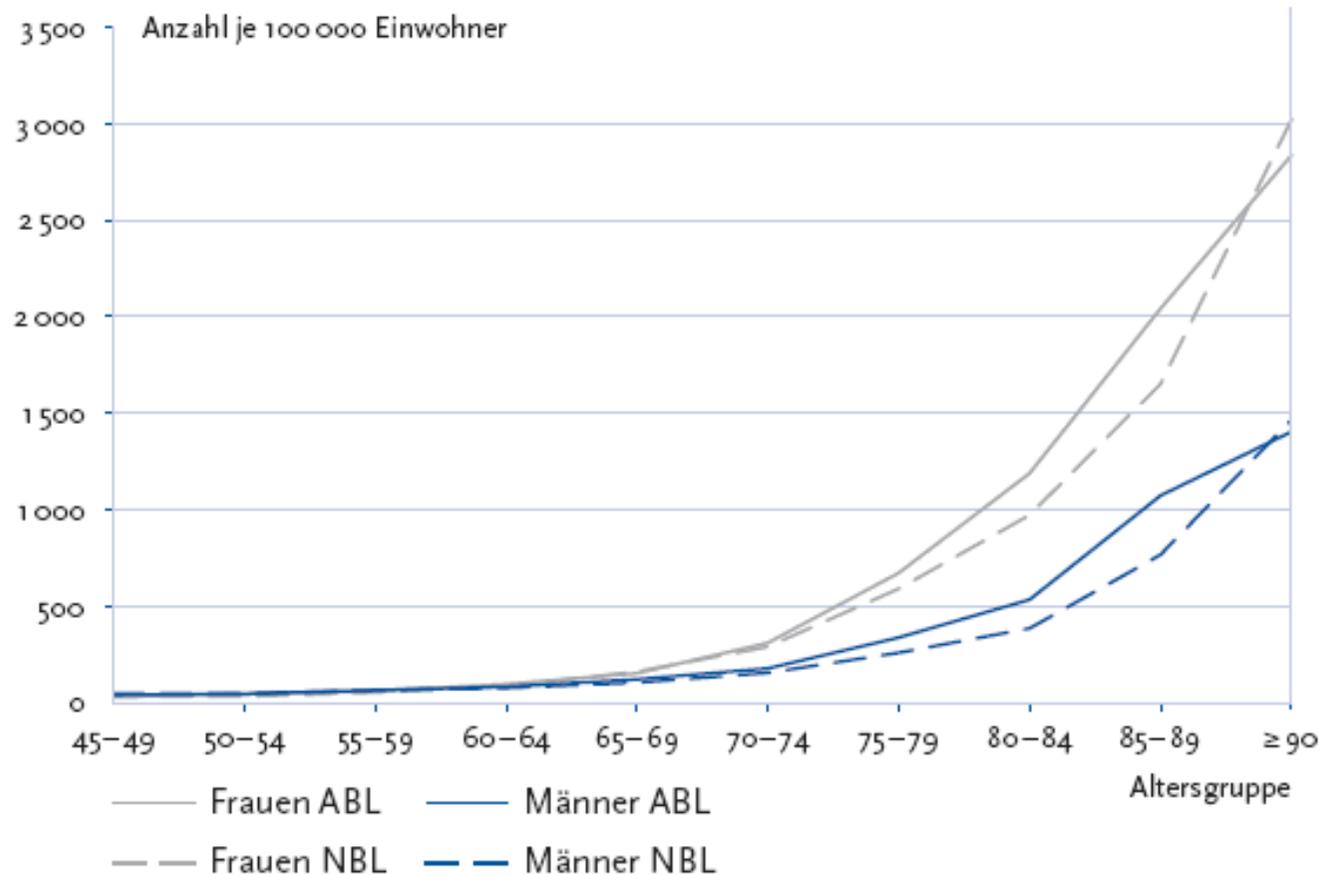
# Gesundheitspolitischer Hintergrund



Bereich A = bei voller Gesundheit verlebt  
Bereich B = nicht bei voller Gesundheit verlebt  
Bereich C = Lebensverkürzung durch Frühsterblichkeit  
Lebenserwartung = A+B  
Gesundheitserwartungen = A + f(B)

<http://www.euro.who.int/>

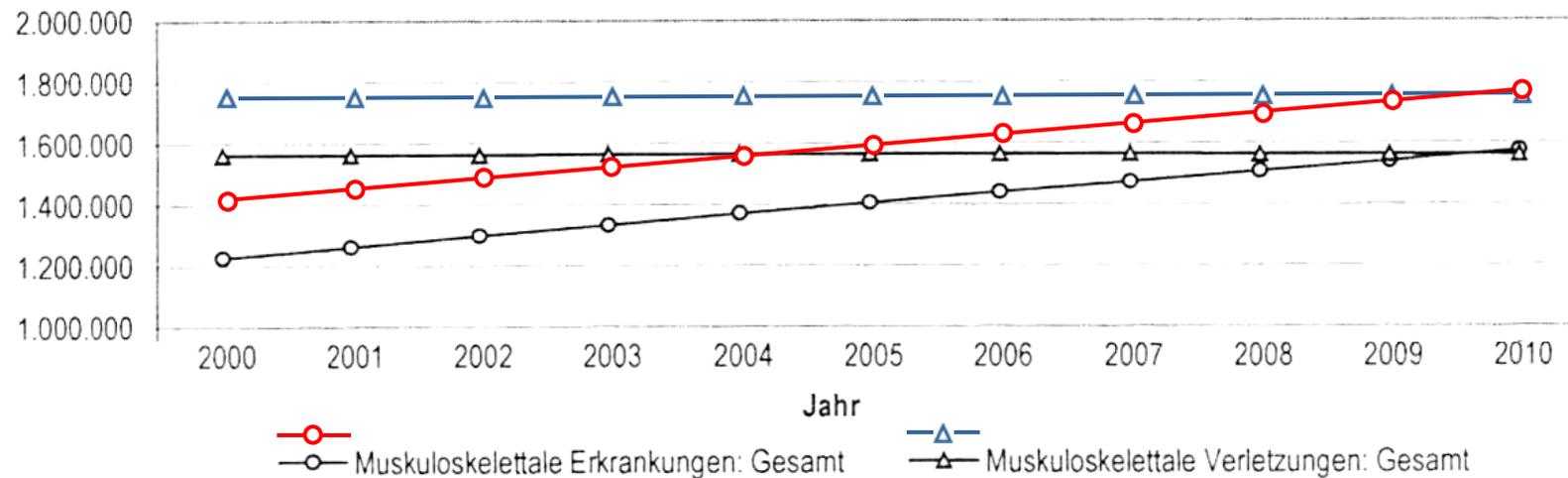
**Abbildung 1.2.12:** Geschätztes alters- und geschlechtsspezifisches 5-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen (ICD-9: 820) in den alten (ABL) und neuen Bundesländern (NBL) für das Jahr 1996. Quelle: nach Wildner



## Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen

- Osteoporose, Arthrose, Bandscheibenverschleiss, Degeneration von Sehnen
- direkte Krankheitskosten >36 Mrd. € / Jahr  $\approx$  16% der Gesamt-Gesundheitskosten in D
- >100 Mrd. € incl. Produktionsausfallkosten
- gleiche Kosten wie Herz-/Kreislaufkrankungen
- >40% der Arbeitsunfähigkeitstage, 42% der Rehabilitationsleistungen, 25% der frühzeitigen Berentungen in Deutschland
- Tendenz steigend

### Inzidenz stationärer Behandlungen



# Gesundheitspolitischer Hintergrund

Ausschnitt aus den 25 häufigsten Operationen 2007



Art der Operation	Rang	Anzahl	%
5-812 Arthroskopische Operation am Gelenkknorpel und an den Menisken	1	281.134	2,1
5-032 Zugang zur Lendenwirbelsäule, zum Os sacrum und zum Os coccygis	6	209.577	1,6
5-820 Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk	7	204.018	1,5
5-790 Geschlossene Reposition einer Fraktur oder Epiphysenlösung mit Osteosynthese	12	154.307	1,2
5-810 Arthroskopische Gelenkrevision	15	149.461	1,1
5-794 Offene Reposition einer Mehrfragment-Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens mit Osteosynthese	16	147.343	1,1
5-811 Arthroskopische Operation an der Synovialis	17	146.681	1,1
5-822 Implantation einer Endoprothese am Kniegelenk	18	146.562	1,1
5-831 Exzision von erkranktem Bandscheibengewebe	19	140.261	1,1
5-470 Appendektomie	23	129.193	1,0
5-800 Offene chirurgische Revision eines Gelenkes	24	126.941	1,0

## Derzeitige Therapiekonzepte

Chirurgische und konservative Behandlungskonzepte nur schadensbegrenzend. Kaum körpereigene Reparatur.

## Ziel

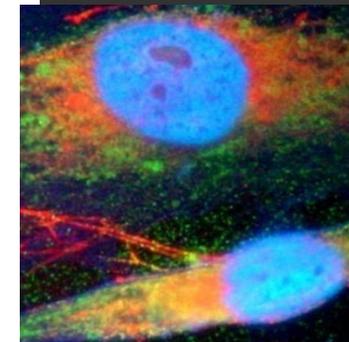
Zellbasierte Erneuerung und Reparatur der geschädigten Gewebe durch Regeneration. Prävention und Regeneration bei muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen, insbesondere zur Erhaltung der Mobilität älterer Menschen.

## Hindernisse

Molekulare und zelluläre Mechanismen der muskuloskelettalen Degeneration sind wenig bekannt. Gezielte Gegenmaßnahmen sind noch nicht verfügbar. Vor allem bei alten Menschen.

## ForZebRA

Evaluieren neuartiger Therapiemöglichkeiten von der Zelle bis zum Großtiermodell.





## Sehnen – eine klinische Herausforderung

- 1.3% der Bevölkerung in USA / Jahr
- 11% Achilles Sehnen
- 1-2% Unterearmextensoren
- 80% chronisch degenerative Schädigung
- 60% wiederhergestellte Funktionalität

*Pennisi E, Science 2002  
Rees JD et al., Rheumatology 2006*

# Partner ForZebra



## Akademische Partner

- Klinikum der LMU München, Chirurgische Klinik und Poliklinik – Innenstadt, Experimentelle Chirurgie und Regenerative Medizin (ExperiMed)
- Universität Würzburg, Orthopädische Klinik im König-Ludwig-Haus, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
- Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bayern e.V. (MRB) und Universität Würzburg, Physikalisches Institut, Experimentelle Physik 5
- Klinikum der LMU München, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin- Innenstadt und Grosshadern
- TU München, Wissenschaftszentrum Weihenstephan, Lehrstuhl für Biotechnologie der Tiere
- Genzentrum der LMU München, Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, und Laboratorium für funktionale Genomanalyse (LAFUGA)
- LMU München, Department Pharmazie, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
- Paracelsus Universität Salzburg und BG Unfallchirurgie, Murnau
- Universität Ulm, Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik

EXPERIMED



Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung



## Industriepartner

- Arthrex GmbH, Karlsfeld
- BIONORICA AG, Neumarkt
- BioStemTec, München
- Coriolis Pharma, München
- LivImplant, München
- MWM Biomodels, Tiefenbach
- Novartis Deutschland GmbH, Nürnberg
- PolyMaterials AG, Kaufbeuren
- PreSens GmbH, Regensburg
- Rapid Biomedical, Rimpfing
- Siemens Medical Solutions AG, Erlangen
- Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen am Brand



SIEMENS

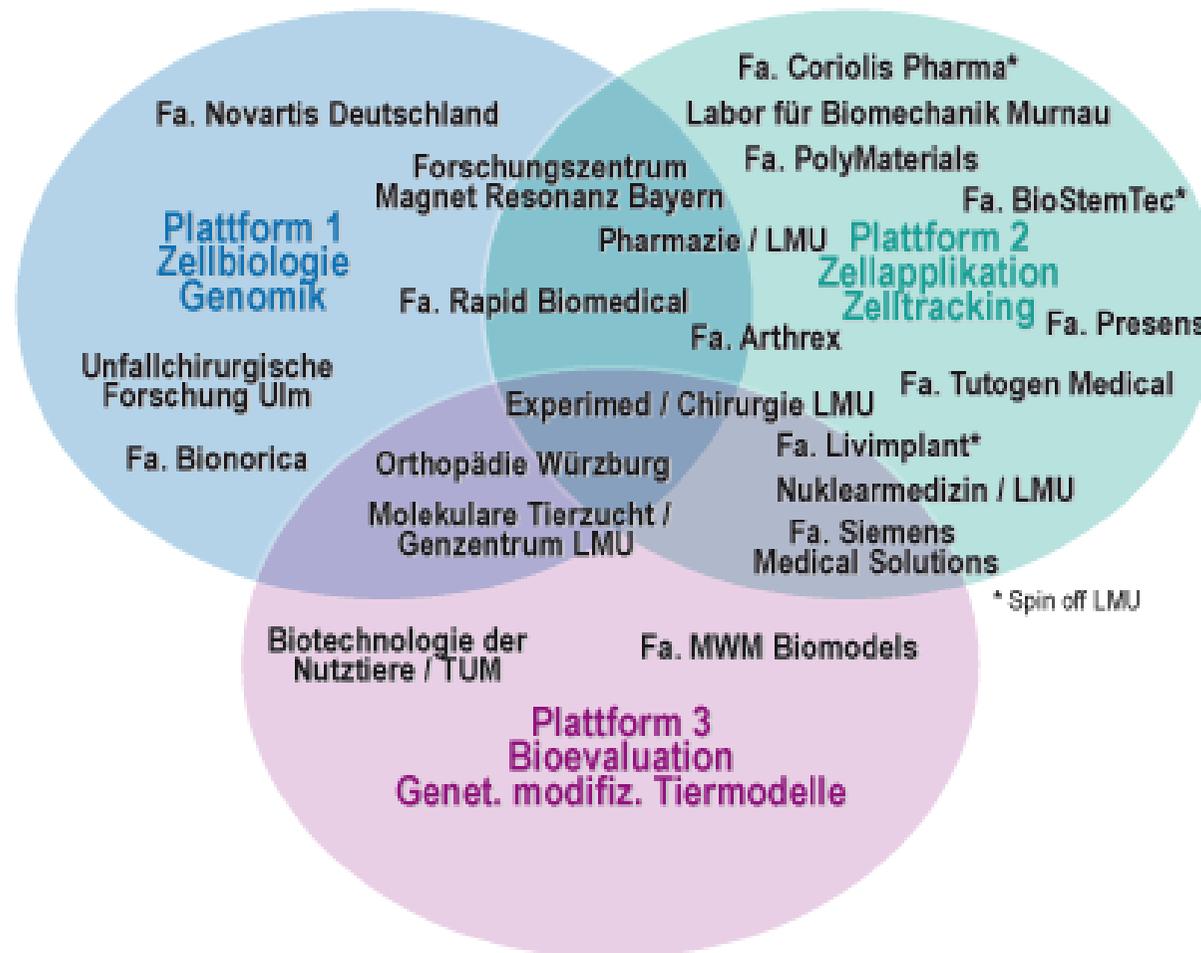


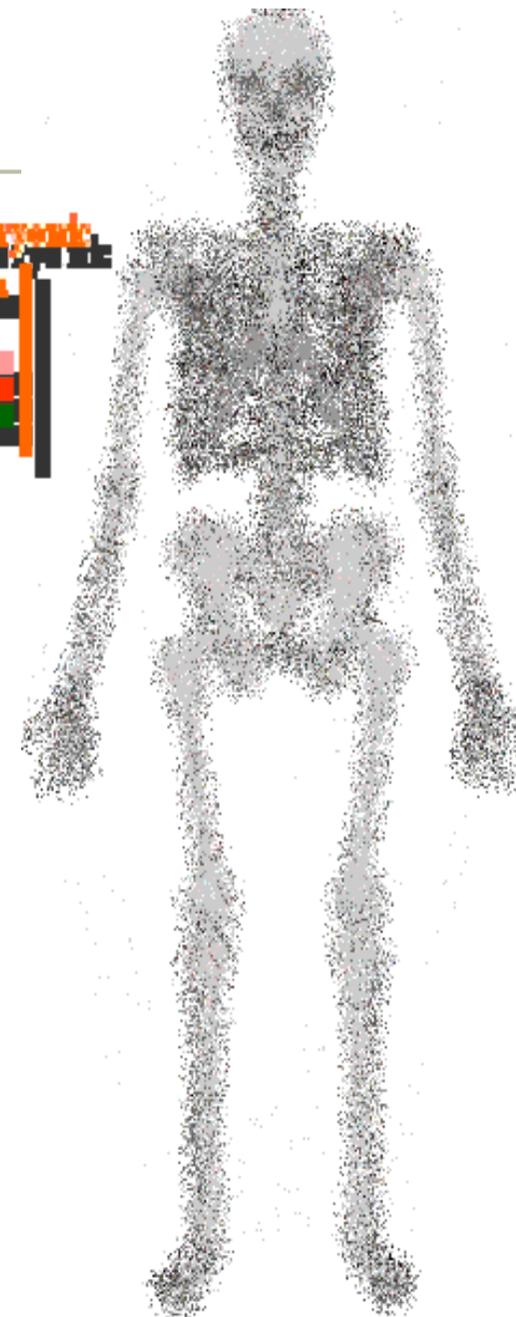
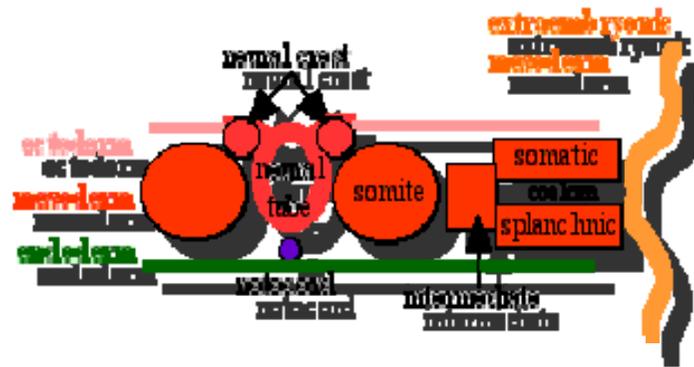
LIVIMPLANT

NOVARTIS



### 3 Forschungsplattformen

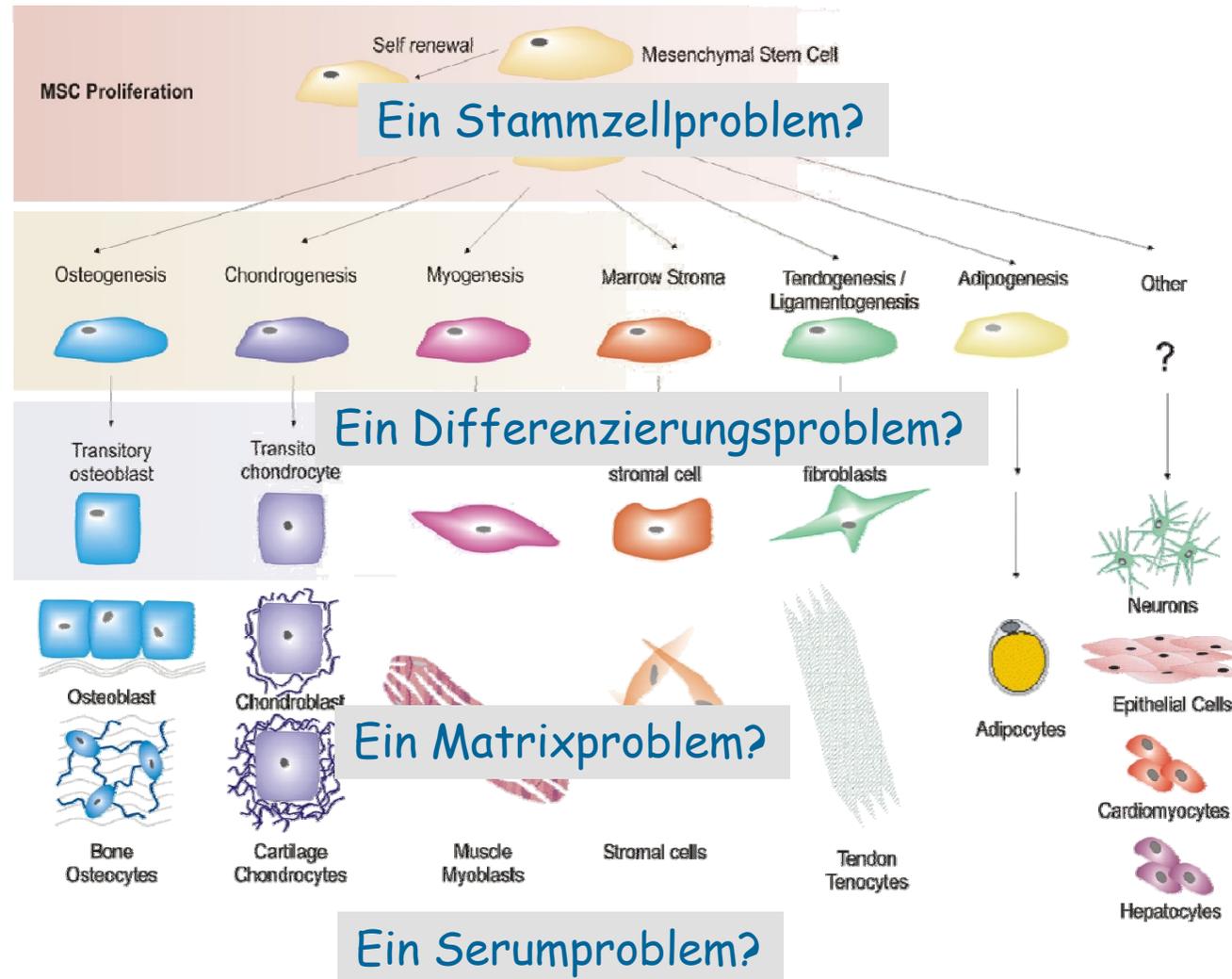




Mesenchymale Stammzellen sind über den gesamten Organismus verteilt

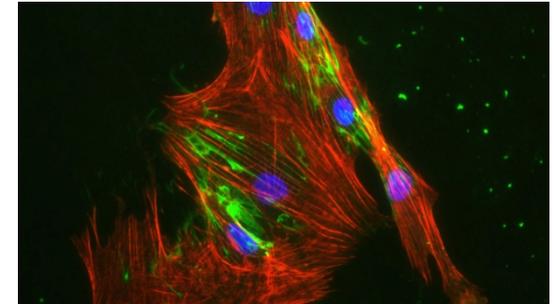
# Wege der Stammzell-Differenzierung

- asymmetrische Zell – teilung, Mesenchymales Commitment
- Verstärkte Expression von basalen TF (SOX, cbfa-1)
- Migration
- Proliferation
- ECM (high turnover)
- Matricelluläre Signal-Verstärker
- Polarisierung, Adhäsion
- Gefäß-Formation / -inhibition
- ECM für die Aufrechterhaltung der Differenzierung
- Alterung
- Regeneration



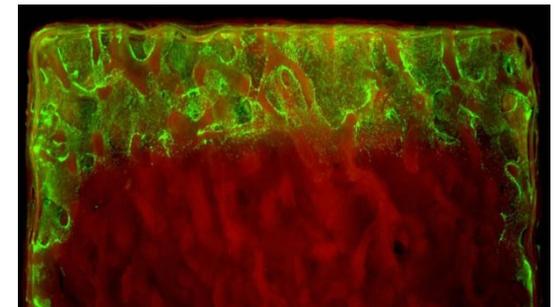
## Teilprojekt 1: Zellbiologie/Genomik

- Datenbank des Transkriptoms junger und gealterter mesenchymaler Stammzellen
- Entwicklung von Verfahren zur Überprüfung der Stammzellqualität, und Verhinderung von Qualitätsverlust der Stammzellen durch Modulation der Genexpression
- Untersuchung der Genexpressionsänderungen nach mechanischer Beeinflussung von Zellen und Geweben



## Teilprojekt 2: Zellapplikation/ Zelltracking

- Verbesserung der Applikation von Stammzellen in den Organismus durch neue injizierbare Systeme und Trägermaterialien
- Kontrolle der eingebrachten Stammzellen und Zellkonstrukte durch aufwändiges Zelltracking *in vivo* für Fragen des Verbleibs, der Verteilung im Organismus, der Zielfindung, des Überlebens und der Funktionsausübung dieser Zellen am Zielort
- Qualitatives und quantitatives Monitoring der applizierten Zellen für eine Beurteilung der innovativen Therapieformen mit Stammzellen

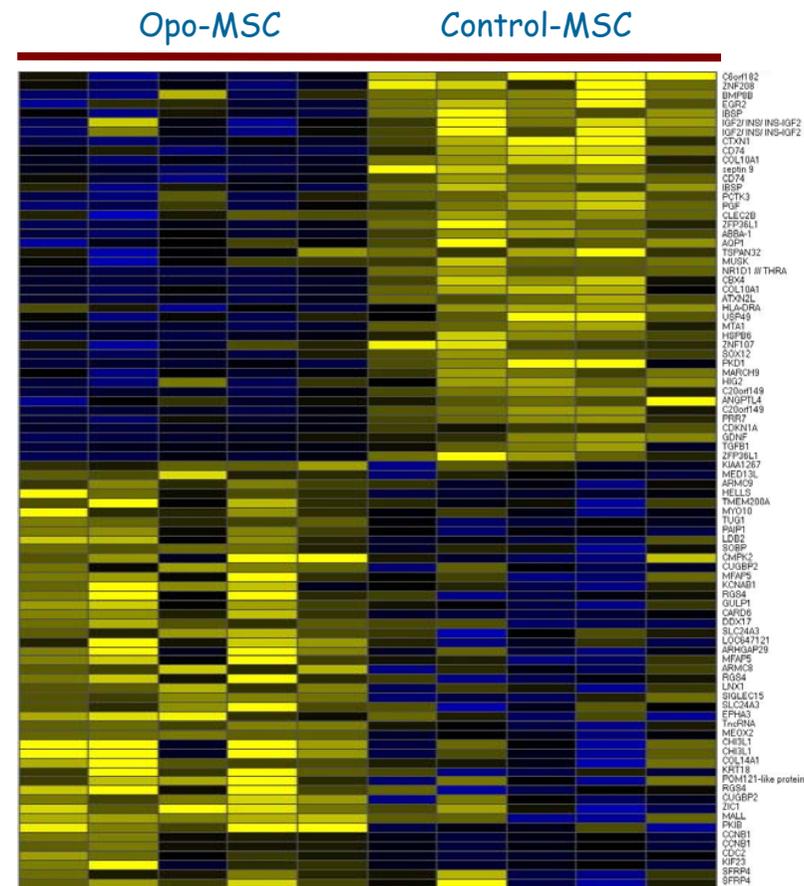
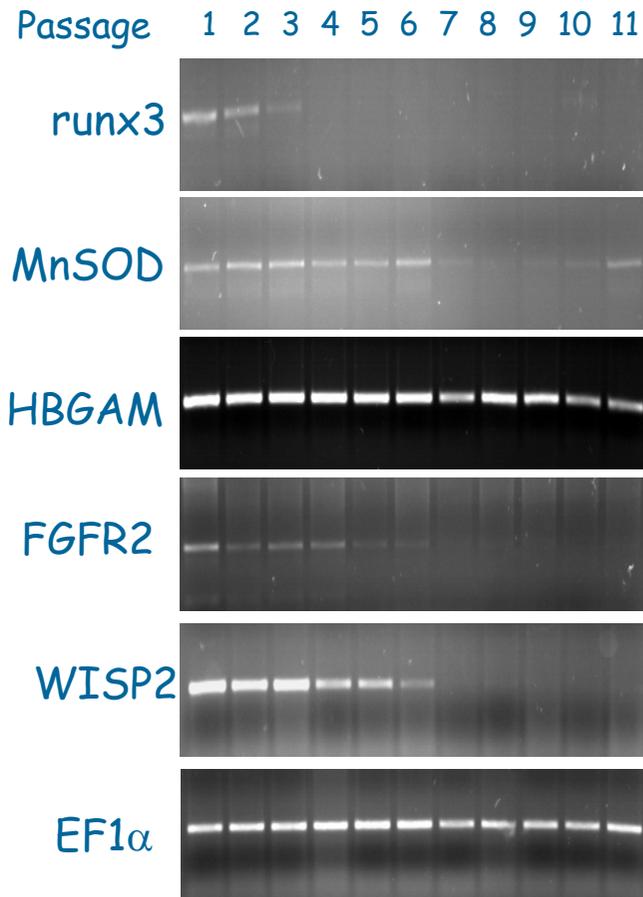


## Teilprojekt 3: Bioevaluation/genetische Großtiermodelle

- Herstellung genetisch immundefizienter Schweinemodelle zur Testung der Effizienz und Sicherheit therapeutischer Ansätze auf der Basis humaner Zellen bzw. Gewebekonstrukte
- Testung der neuen Schweinemodelle für präklinische Evaluationsstudien



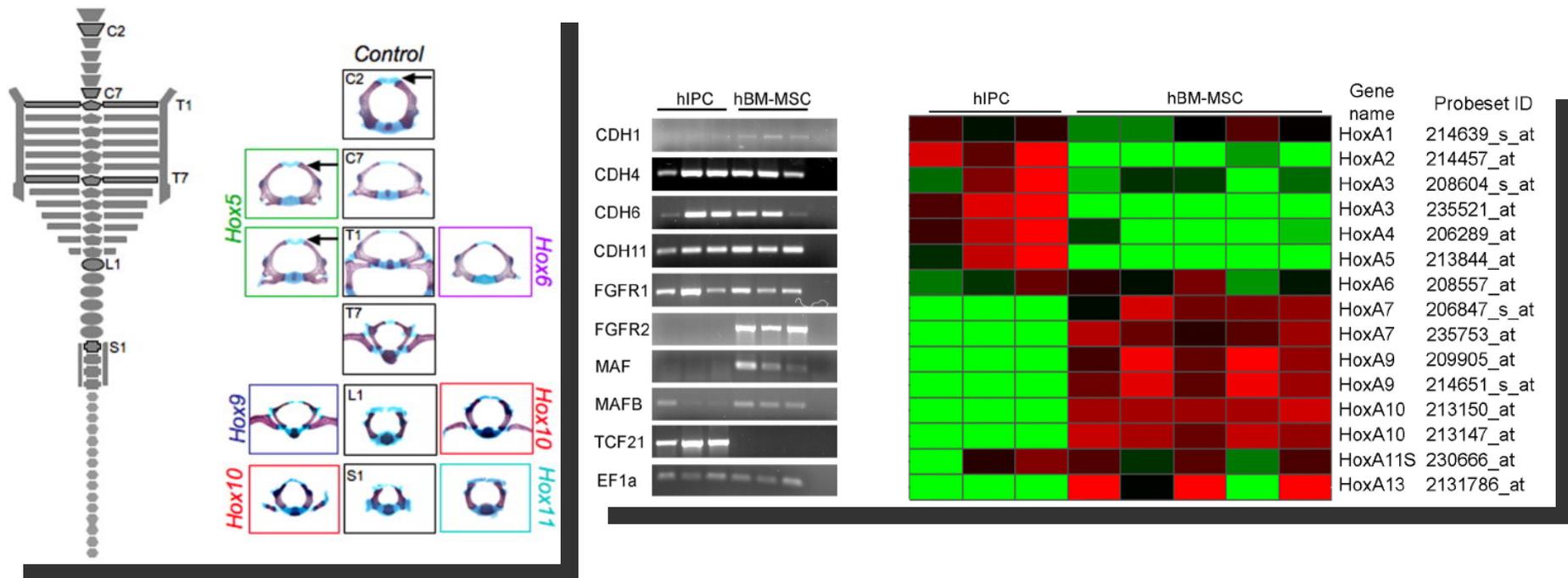
# Genexpression in Stammzellen im Alter und bei Osteoporose



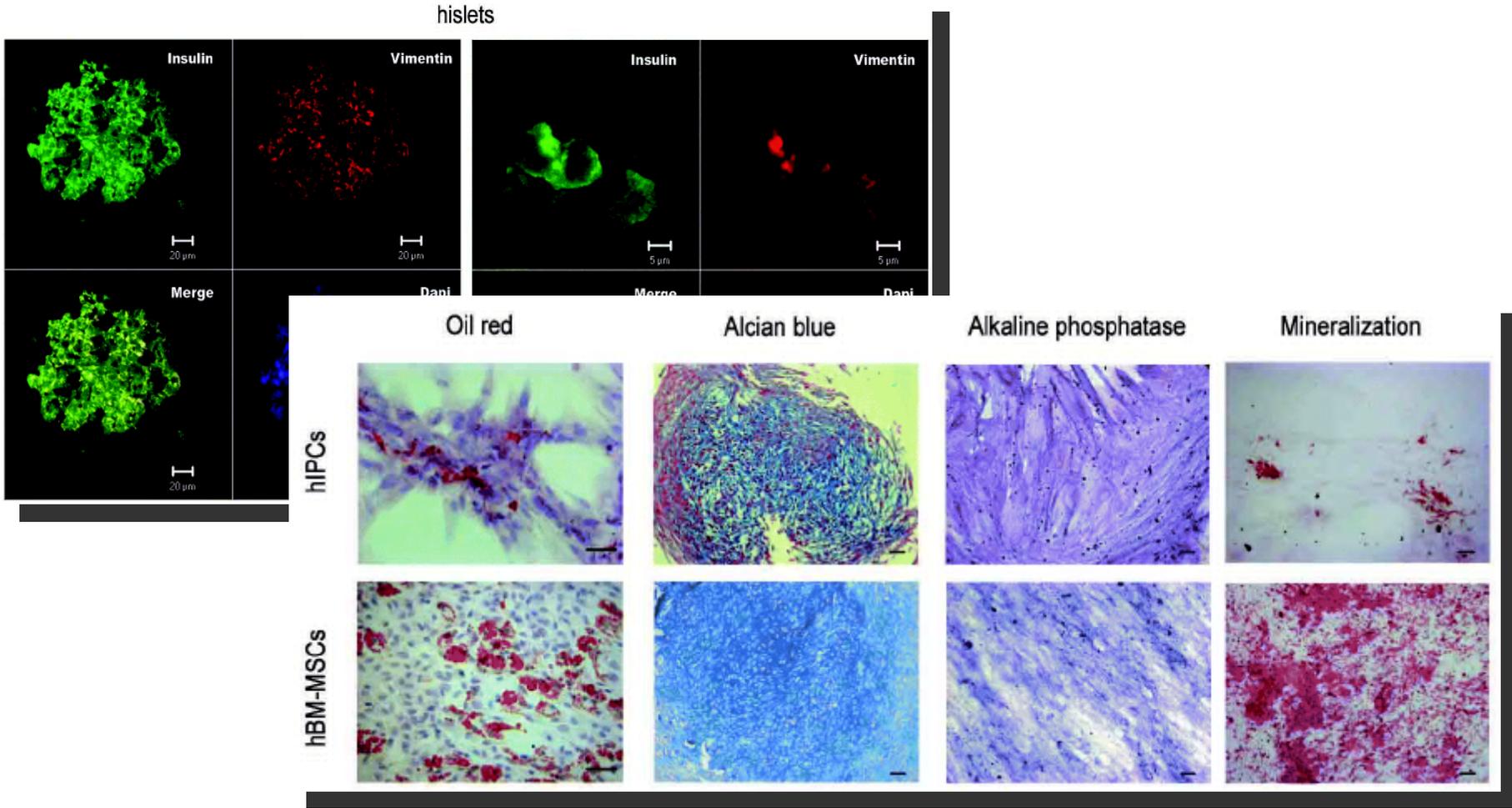
Daten Regina Ebert und Peggy Benisch



# Axiales Mesoderm und das axiale Skelett

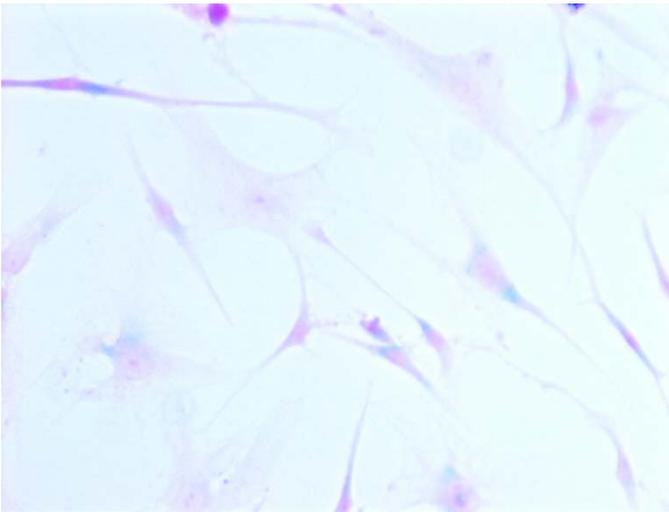
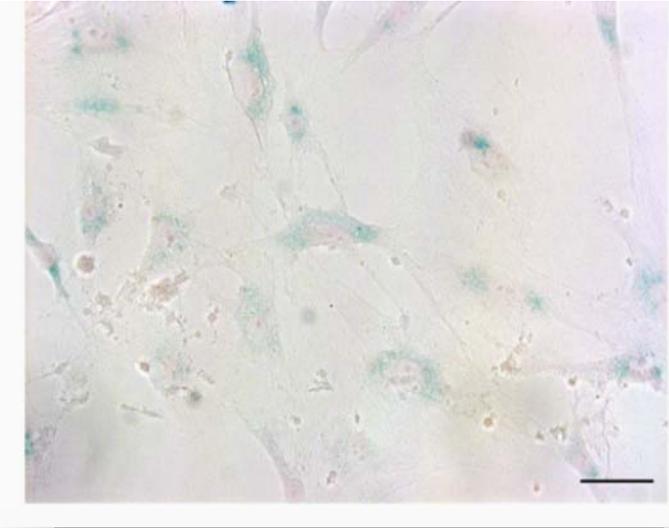


# Splanchnic Mesoderm und das begleitende Bindegewebe

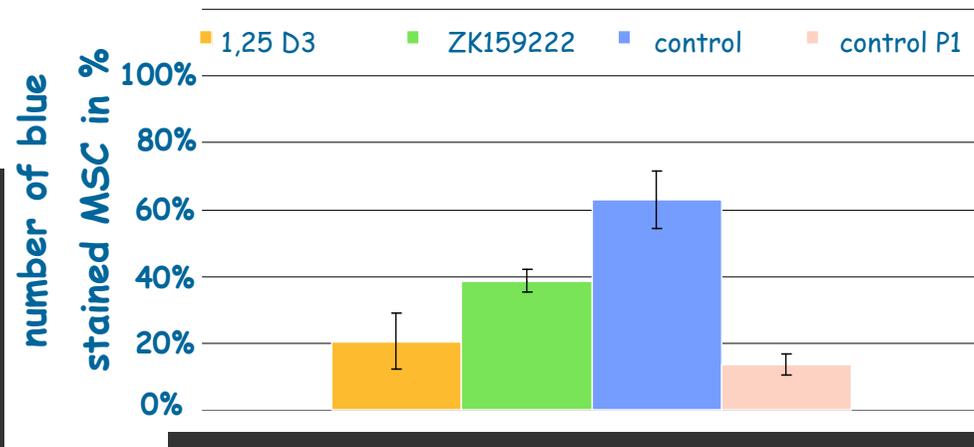


Catarina Limbert et al., submitted

# MSC Senescenz ist individuell und abhängig vom Alter variabel



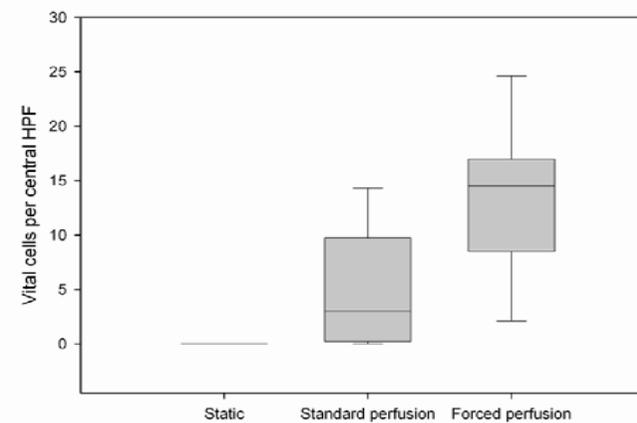
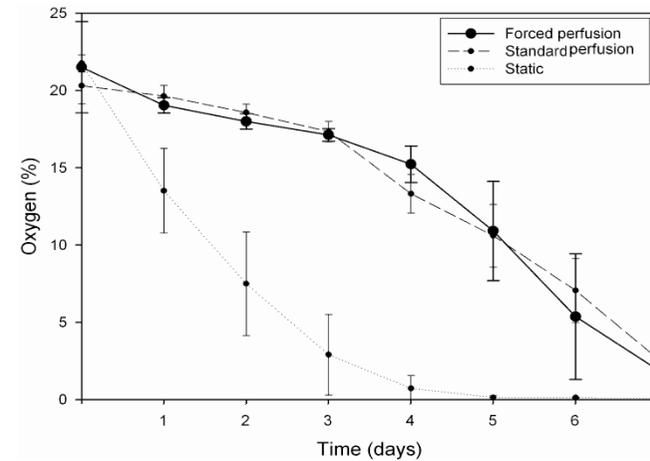
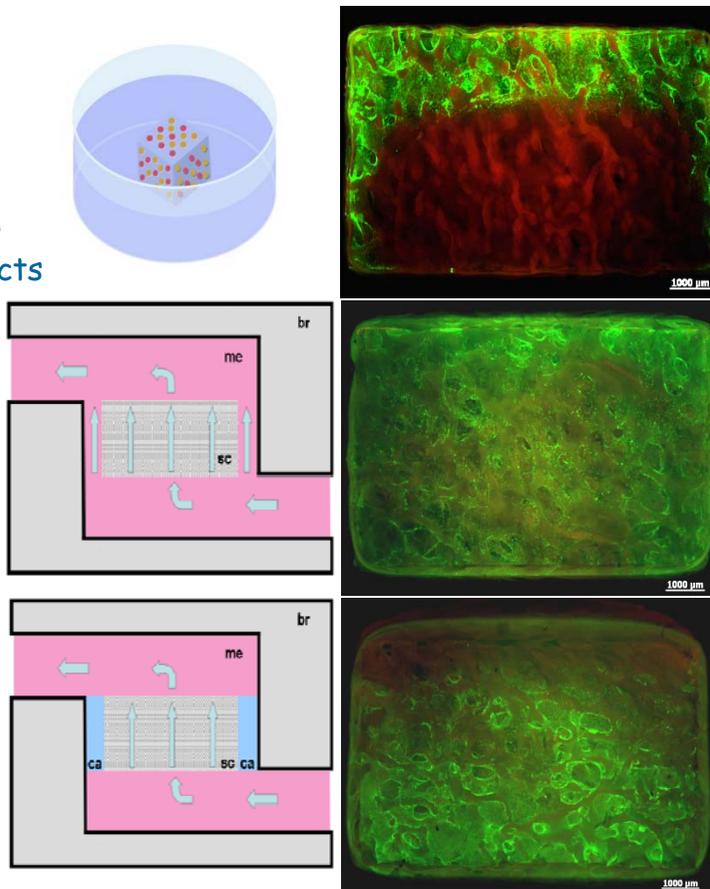
## senescence-analysis



Barbara Klotz

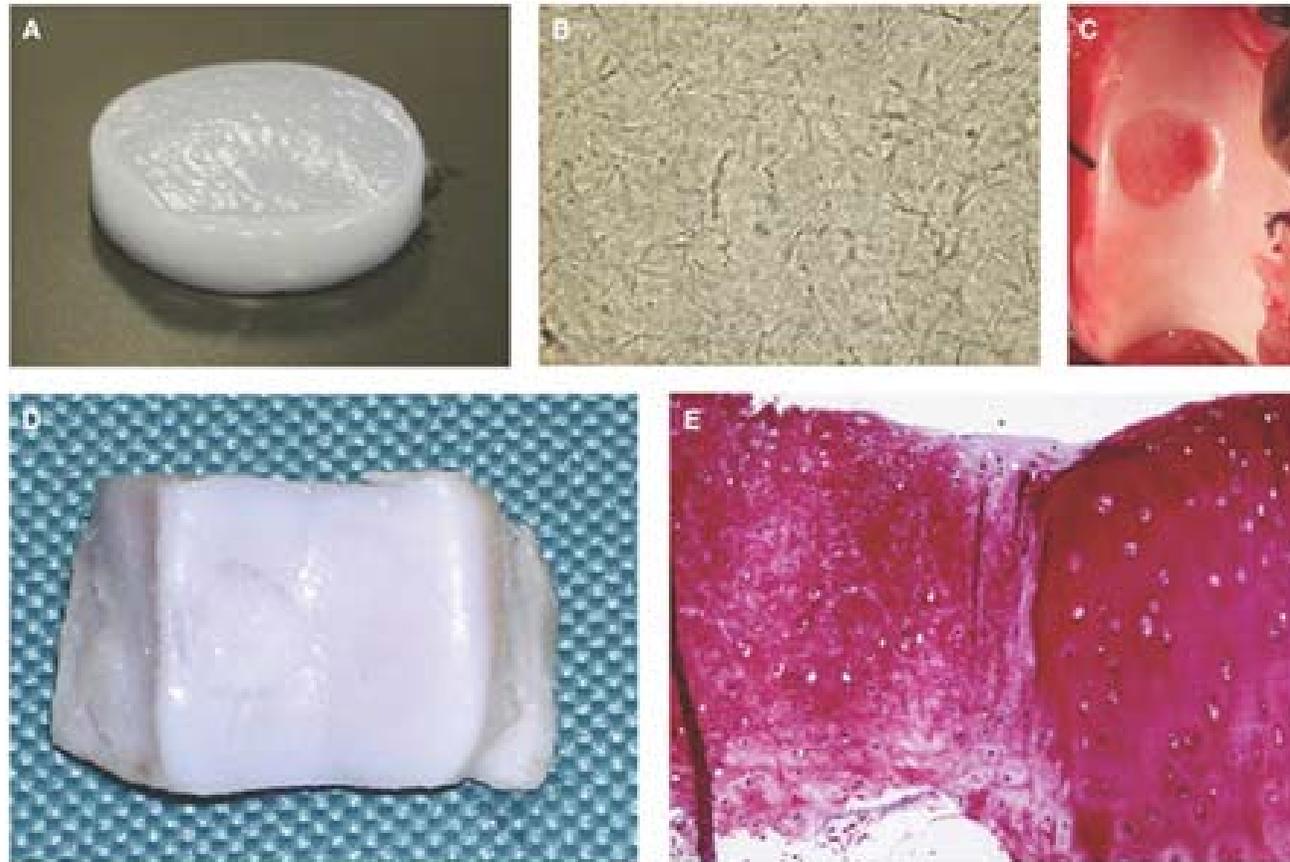
# Kritische Sauerstoffversorgung und Zelltod in TE Konstrukten

9x5 mm  
constructs



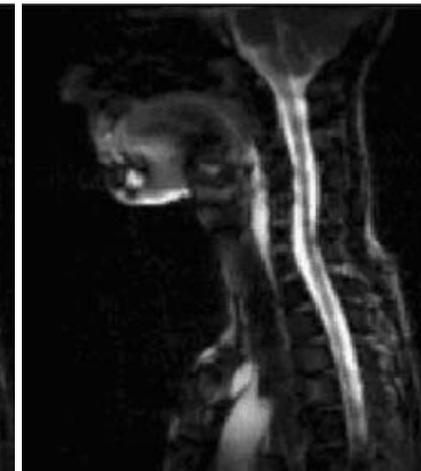
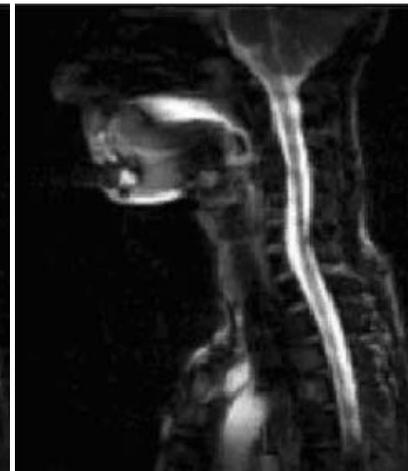
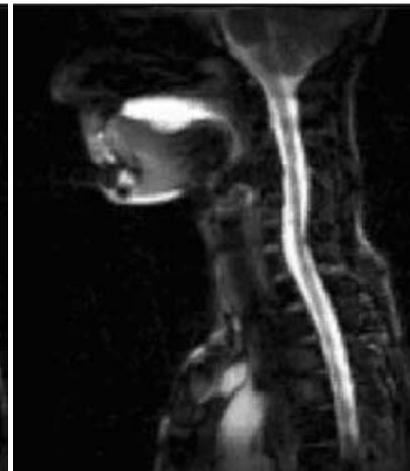
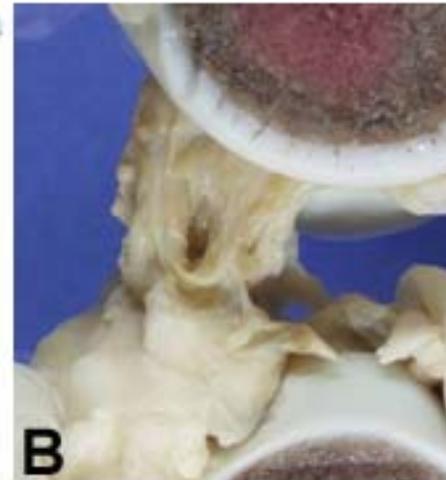
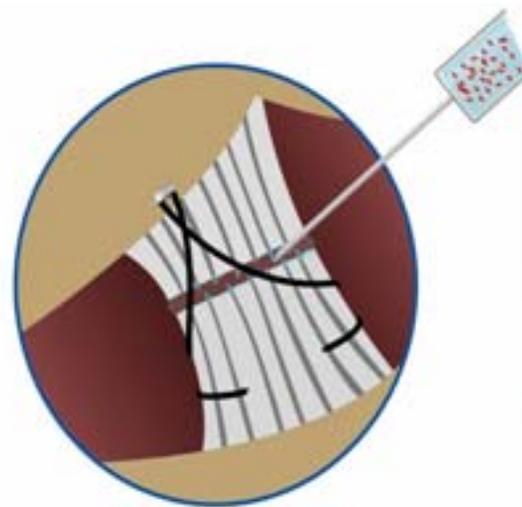
Volkmer E, Drosse I, Otto S, Stangelmayer A, Stengele M, Kallukalam BC, Mutschler W, Schieker M. Hypoxia in static and dynamic 3D culture systems for tissue engineering of bone. Tissue Eng Part A. 2008 Aug;14(8):1331-40.

# Stammzellen in Kollagen-Gelen für den press-fit Knorpelersatz

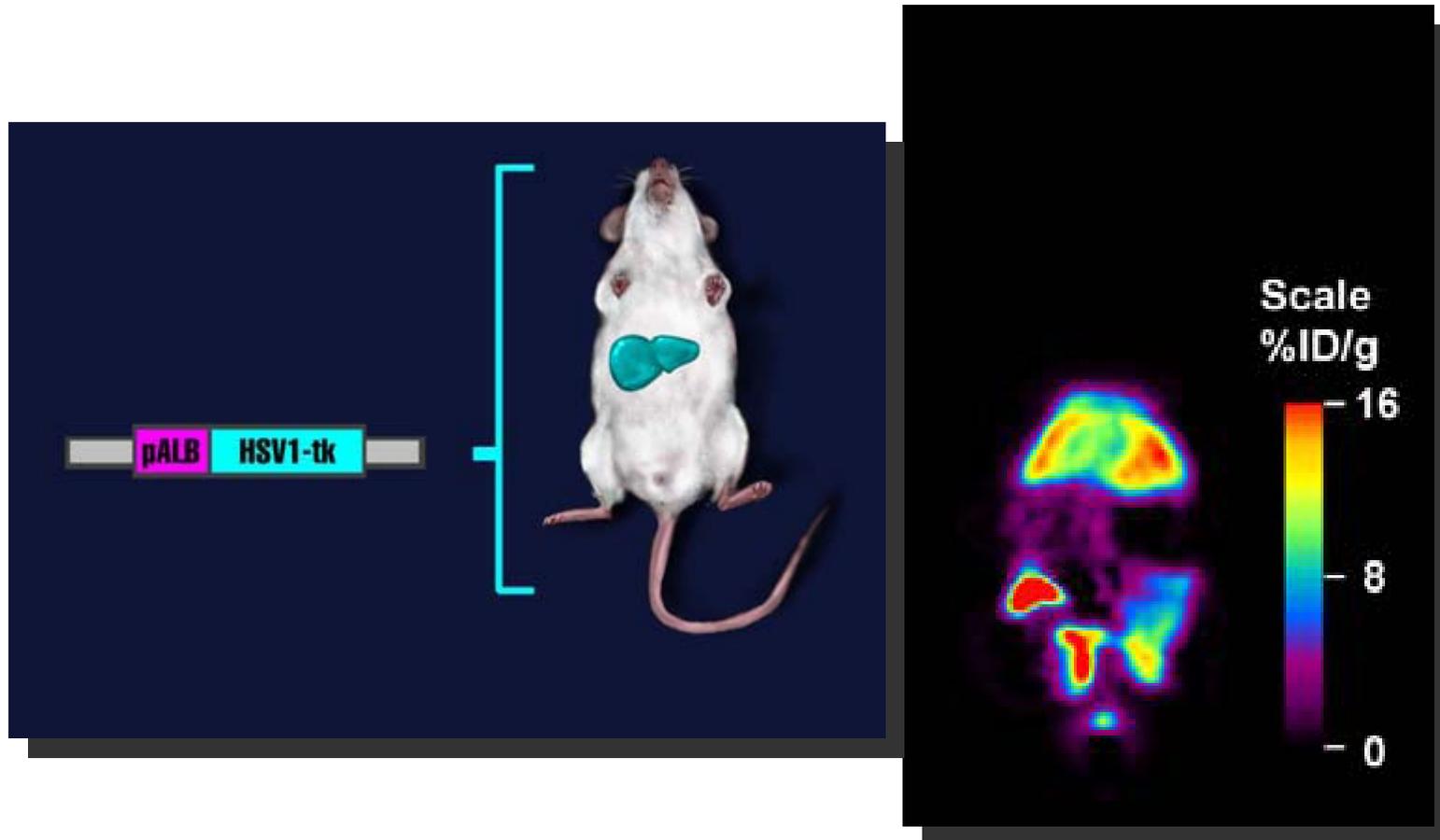


Ulrich Nöth, Andre F Steinert and Rocky S Tuan, „Technology Insight: adult mesenchymal stem cells for osteoarthritis therapy.“ *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2008 Jul;4(7):371-80. Epub 2008 May 13.

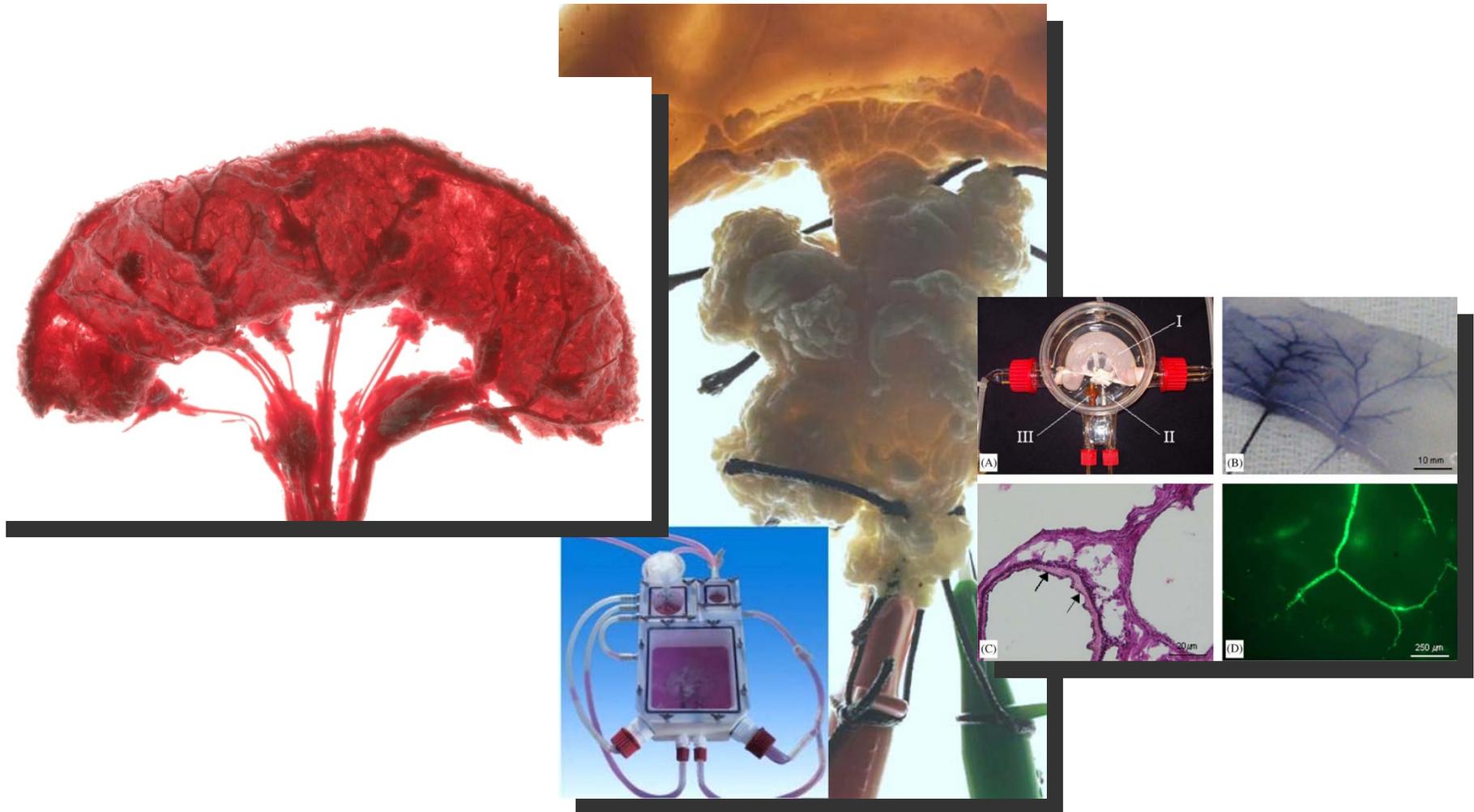
# Heilungsmodell für das Vordere Kreuzband und Entwicklung der *Dynamischen Magnet Resonanz Tomographie*



# Zelltracking von applizierten Zellen mittels SPECT/PET

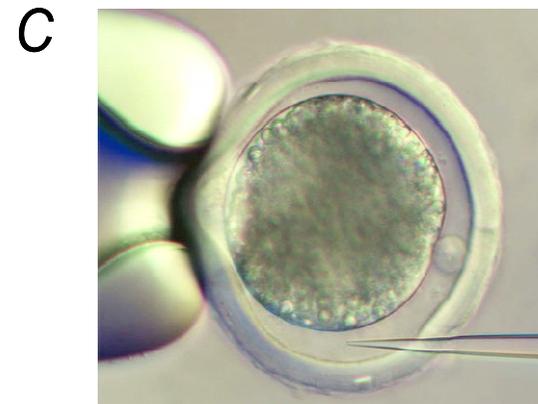
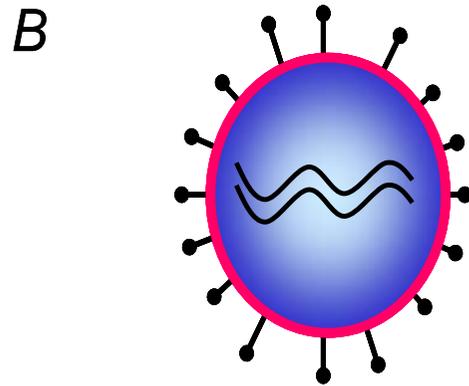


# Vaskularisierte Scaffolds und Stammzellen



Heike Mertsching et al. Engineering of a vascularized scaffold for artificial tissue and organ generation. *Biomaterials* 26 (2005) 6610–6617

# Transgene Großtiere in der Muskuloskelettalen Forschung



# Brauchen wir Stammzell-basierte Therapien?

## Komplexe Konstrukte

- Ja, für individuelle Fälle

## Heilungsstrategien bei degenerativen Erkrankungen

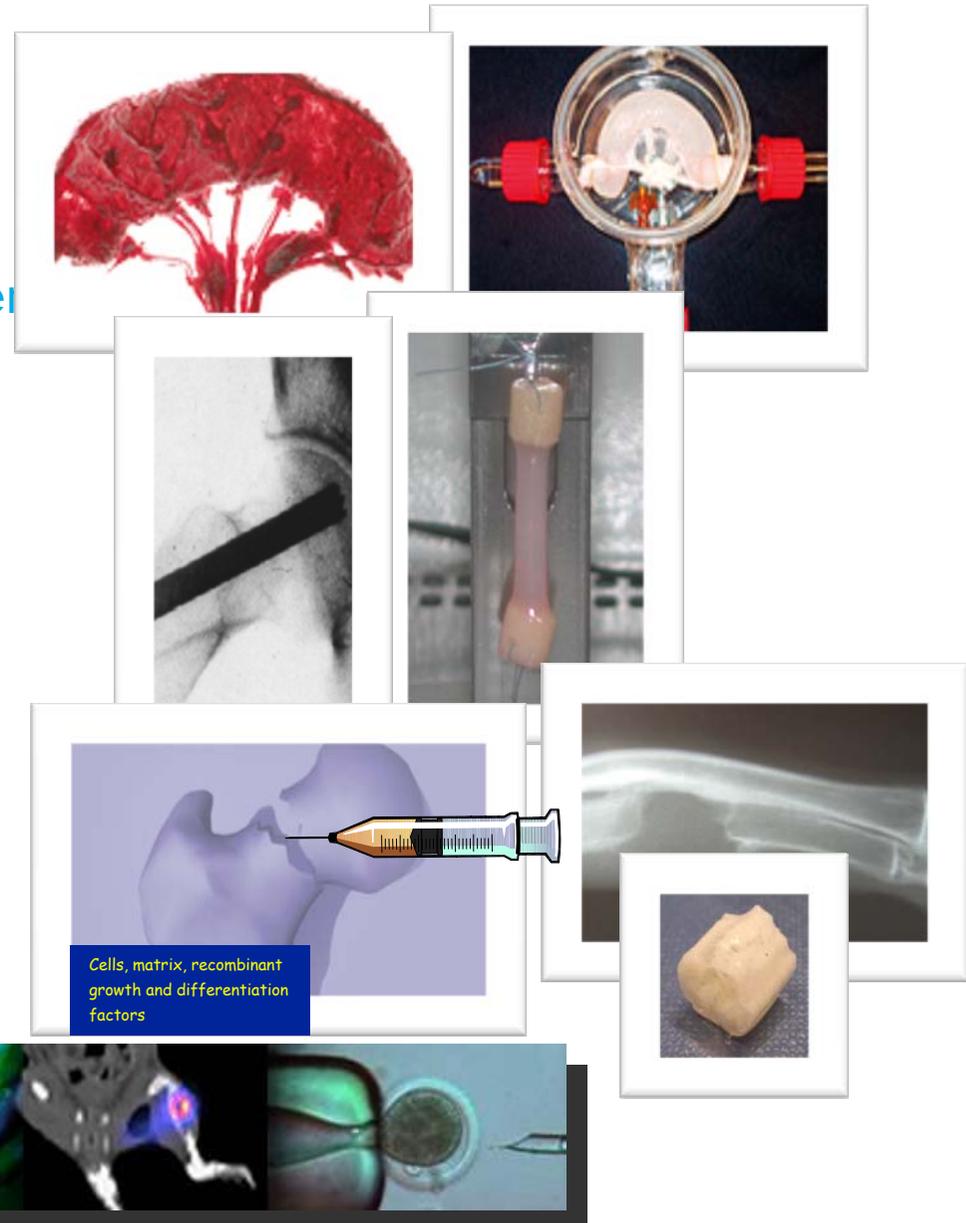
- Ja, in hohem Prozentsatz populationsweit erforderlich

## Intelligente „in situ guided tissue regeneration“?

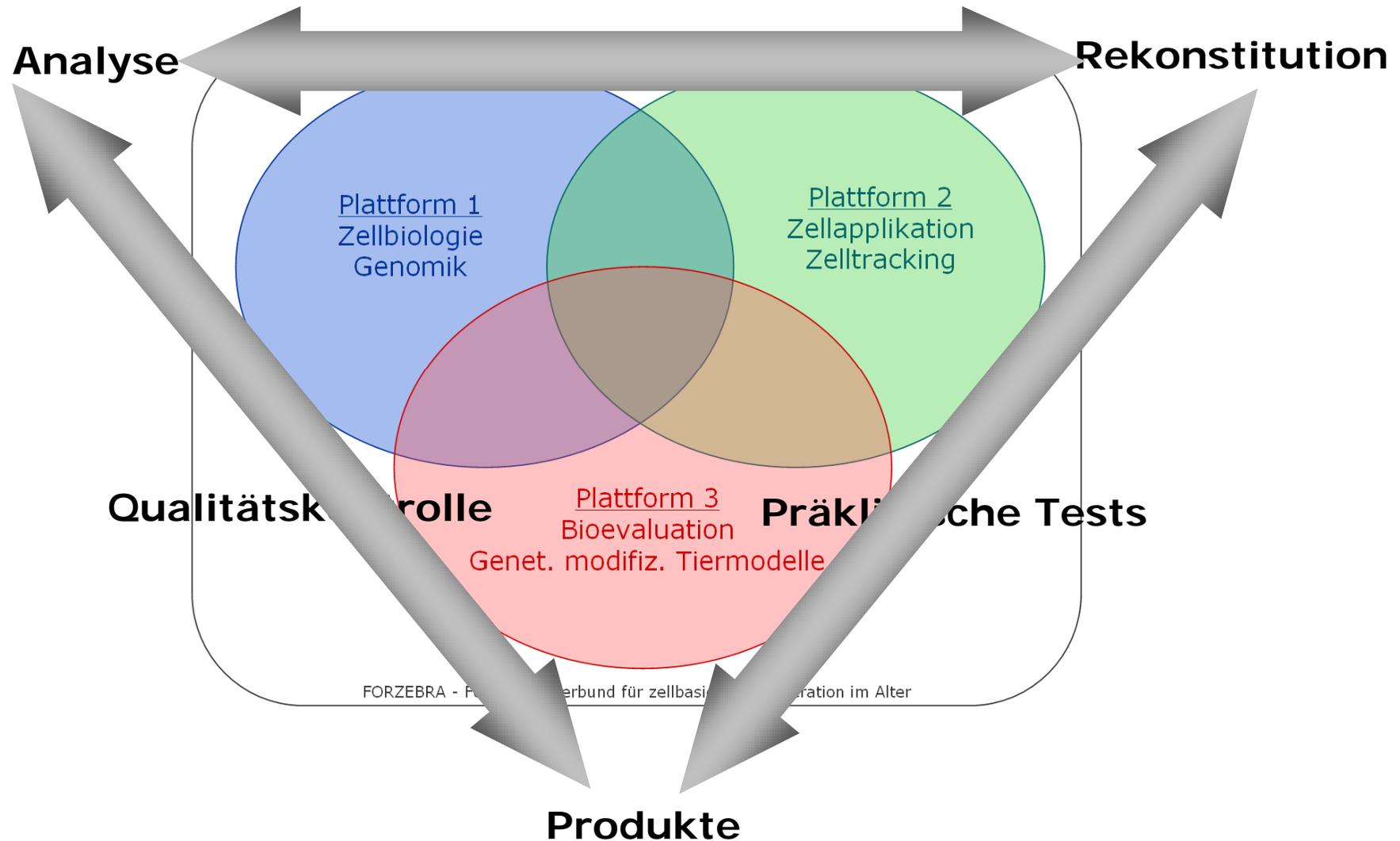
- Ja, konfektionierte Produkte vorstellbar

## Systemische Therapie

- Ja, z.B. bei Osteoporose



Verbundcharakter als Voraussetzung für das Gelingen



## Erwartete Innovation / wirtschaftliche Umsetzung

- Detektion, Evaluation und Vermarktung neuer Targets für Pharmazeutika zur Heilung muskuloskelettaler Erkrankungen beim alten Menschen
- Entwicklung innovativer bildgebender Verfahren zur in vivo Verfolgung einzelner applizierter Zellen: molekulare und funktionelle Bildgebung
- Erzeugung transgener Großtiermodelle für die Simulation der biomechanischen Bedingungen beim Menschen für die präklinische finale Testung zellbasierter therapeutischer Strategien
- Gründung von Unternehmen aus den 3 Plattformen für eine kommerzielle Testung und Evaluation neuer Therapiekonzepte für degenerative Erkrankungen des alten Menschen von der molekularen Ebene bis zum Tiermodell (Auftragsforschung)

## Abgrenzung zu anderen Vorhaben

- Klare Altersfokussierung
- Etablierung von nachhaltigen Testplattformen
- Hauptthema Regeneration von Knochen und Sehngewebe

## Daten und Fakten

- Kick-off Meeting am 29.10.2008
- Förderung der Bayerischen Forschungsstiftung: ca. 1,77 Mio €
- Gesamtvolumen: ca. 3,54 Mio €
- ForZebRA hat eine Laufzeit von 3 Jahren
- ForZebRA ist Mitglied der abayfor (Bayerische Forschungsallianz)

Sprecher: Prof. Wolf Mutschler, Prof. Franz Jakob

Vorstand: Prof. Wolf Mutschler, Prof. Franz Jakob, PD Matthias Schieker,  
Prof. Peter Bartenstein, Prof. Eckhard Wolf, Prof. Schnieke, Industrievertreter

Geschäftsstelle: Dr. Sabine Ott

