

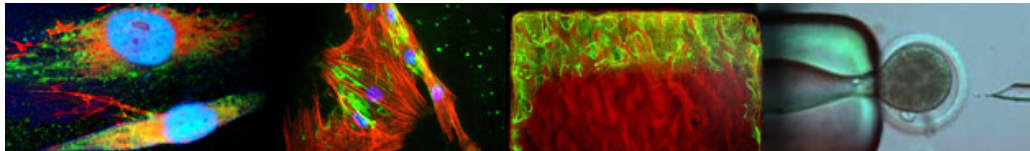


Forschungsverbund für zellbasierte Regeneration im Alter

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

www.forzebra.de

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



Sprecher

Prof. Dr. Wolf Mutschler

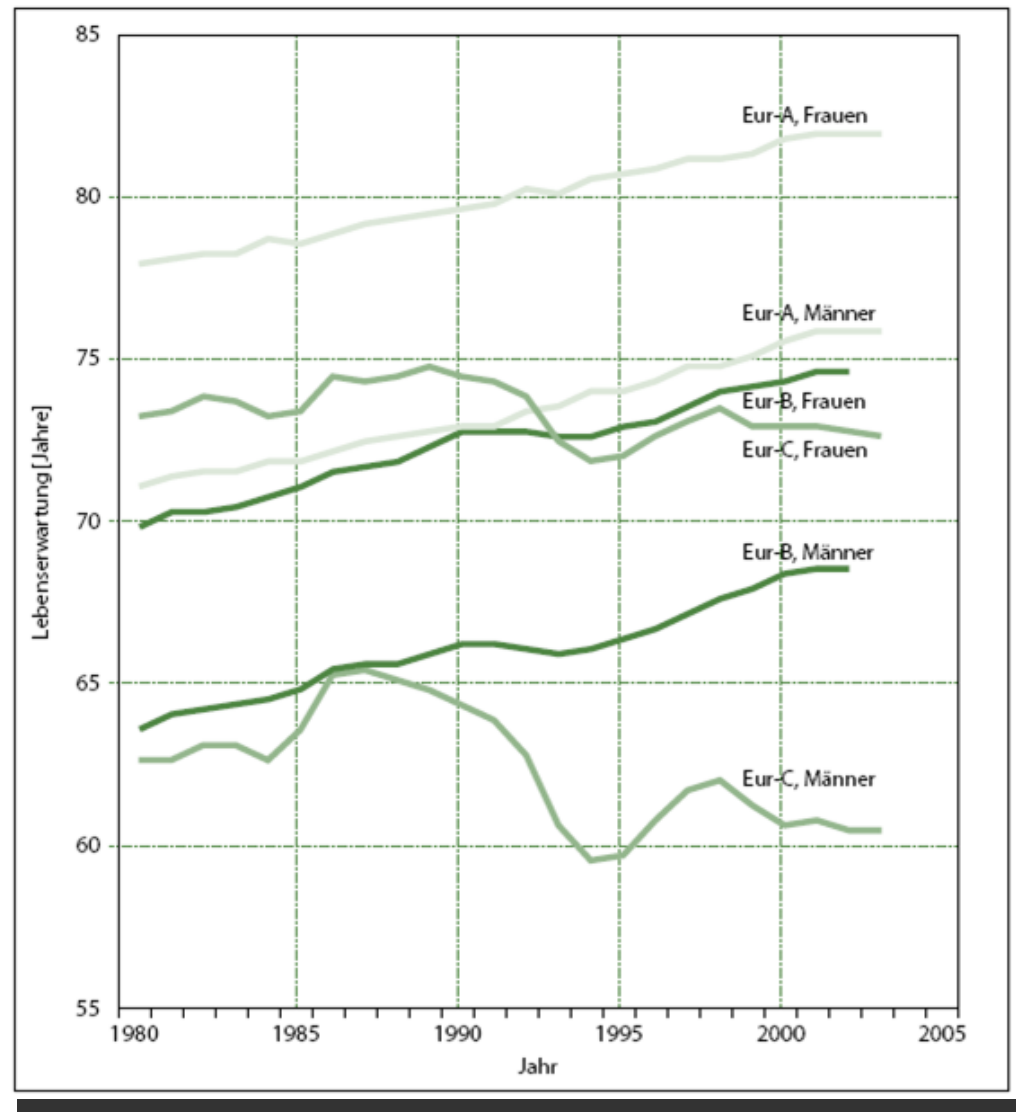
Chirurgische Klinik und Poliklinik - Innenstadt, Klinikum der Universität München

Stellvertretender Sprecher

Prof. Dr. Franz Jakob

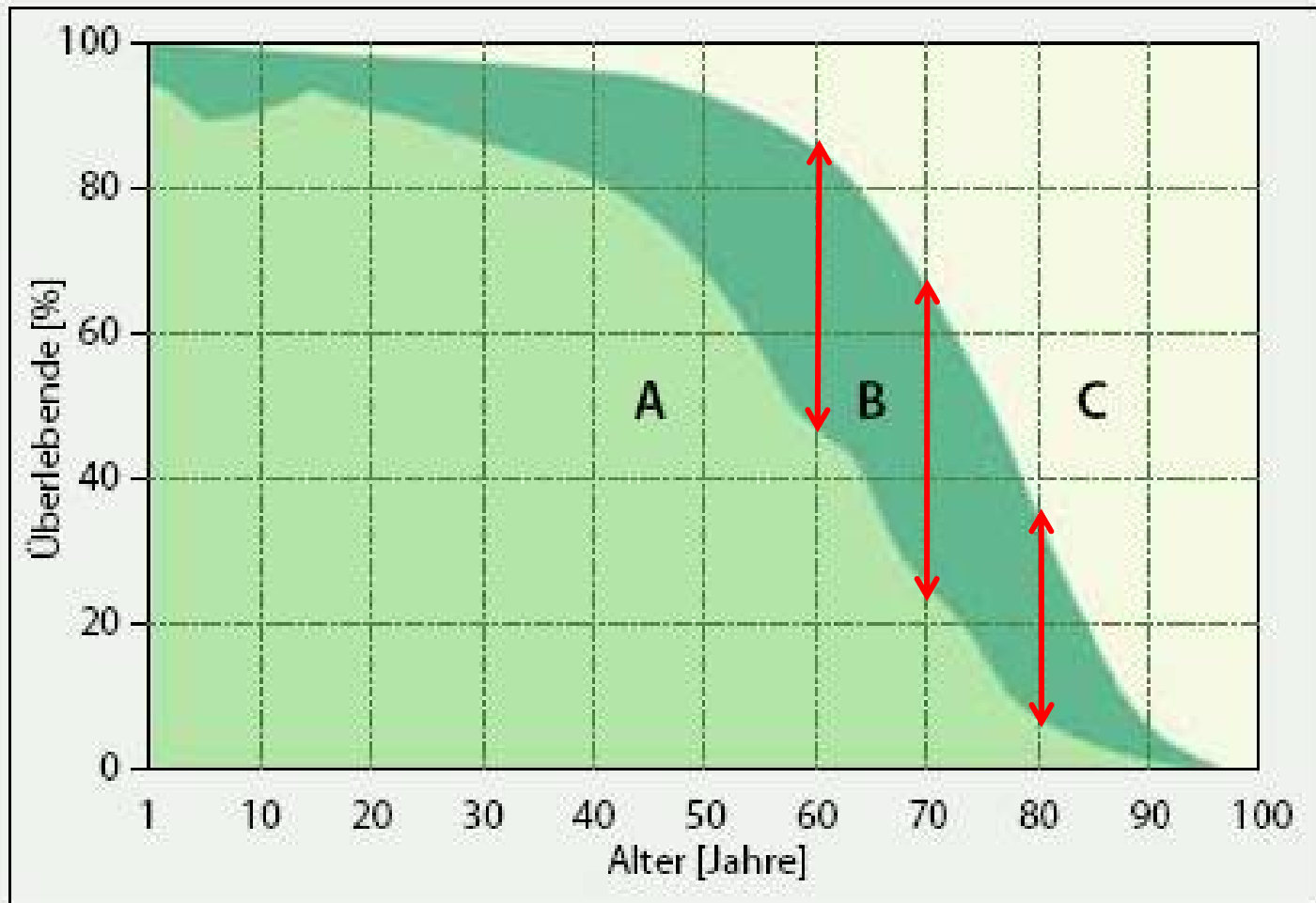
Lehrstuhl für Orthopädie und Orthopädische Klinik im König-Ludwig-Haus, Würzburg

Gesundheitspolitischer Hintergrund



Quelle: Europäische GFA-Datenbank(3)

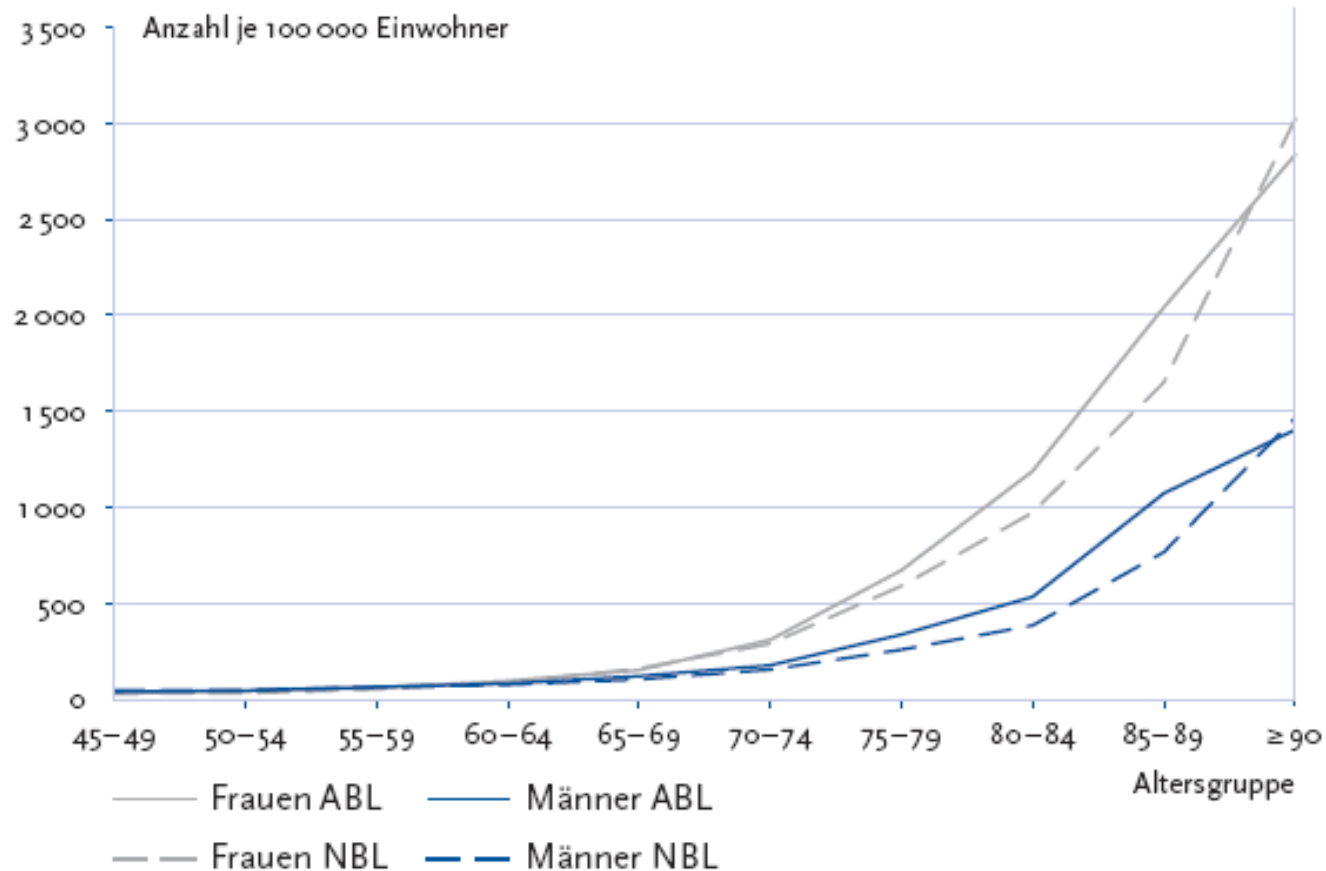
Gesundheitspolitischer Hintergrund



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/>

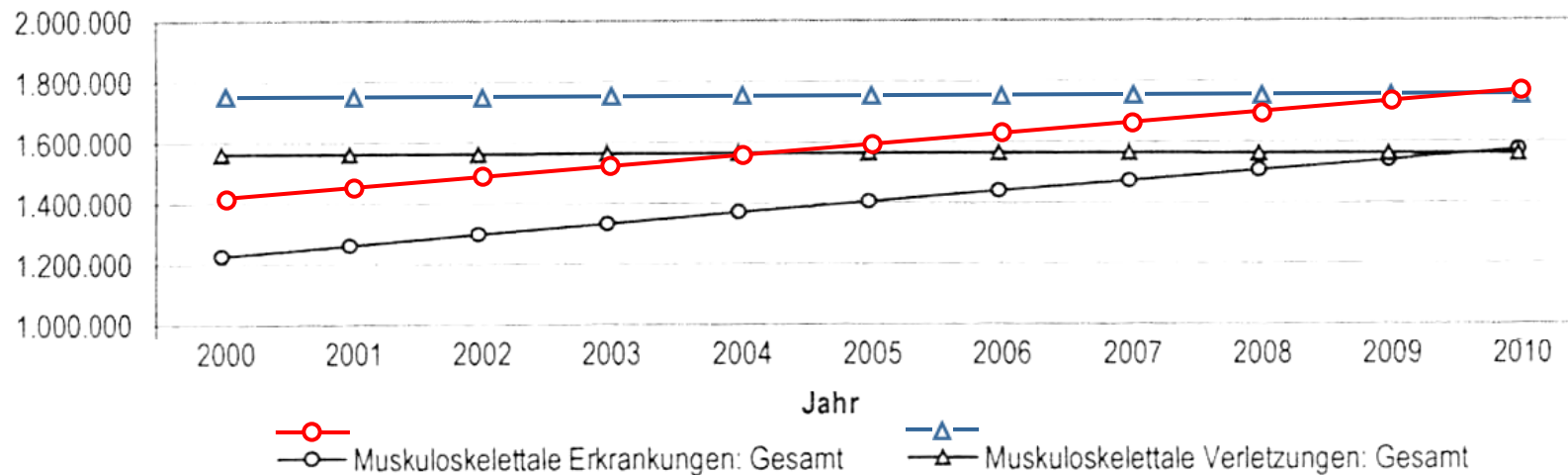
Abbildung 1.2.12: Geschätztes alters- und geschlechtsspezifisches 5-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen (ICD-9: 820) in den alten (ABL) und neuen Bundesländern (NBL) für das Jahr 1996. Quelle: nach Wildner



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

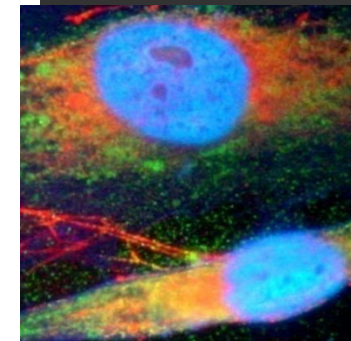
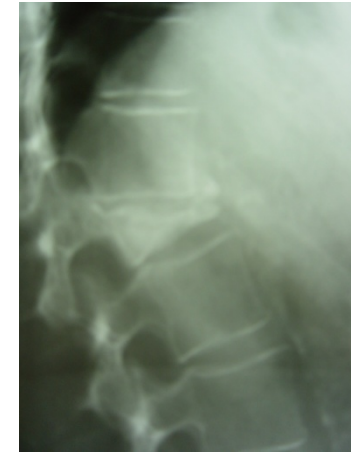
Zellbasierte Erneuerung und Reparatur der geschädigten Gewebe durch Regeneration. Prävention und Regeneration bei muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen, insbesondere zur Erhaltung der Mobilität älterer Menschen.

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



LAFUGA



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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, Rimpfar
- Siemens Medical Solutions AG, Erlangen
- Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen am Brand



SIEMENS



LIVIMPLANT

NOVARTIS



CORIOLIS PharmaService GmbH



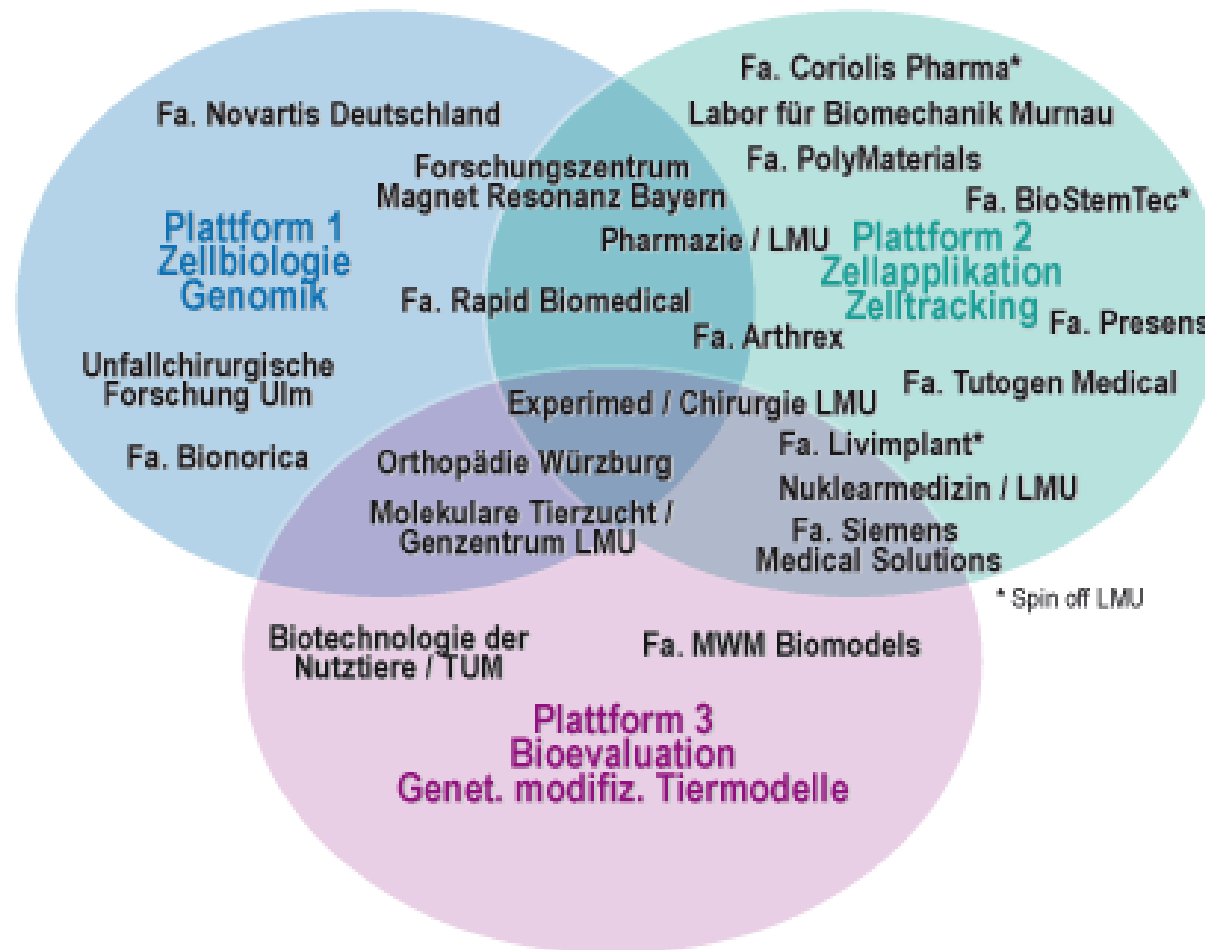
TUTOGEN an RTI BIOLOGICS™ company

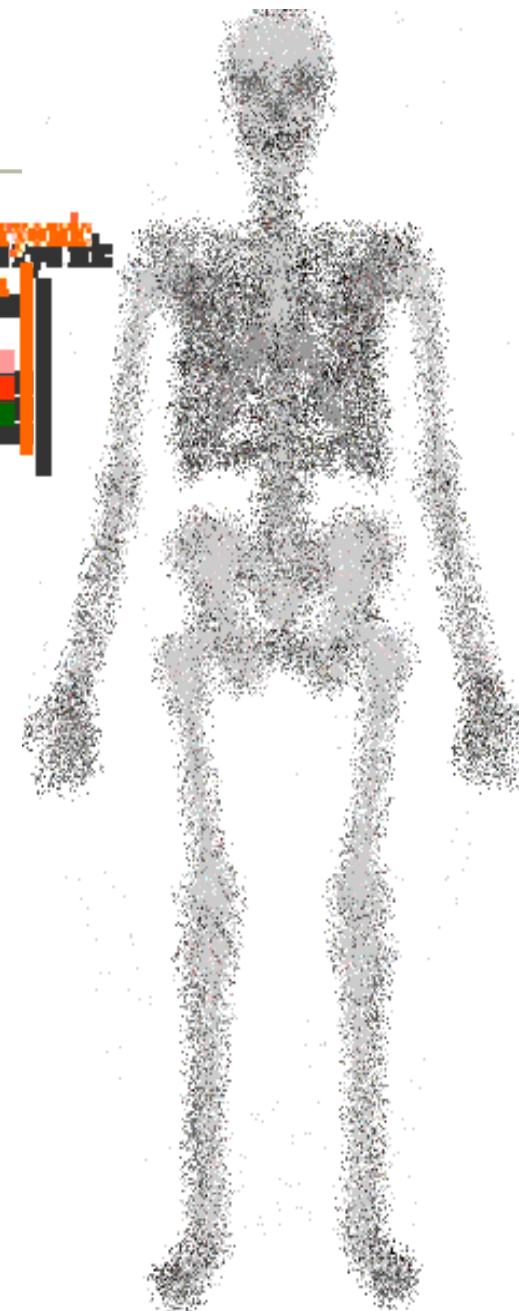
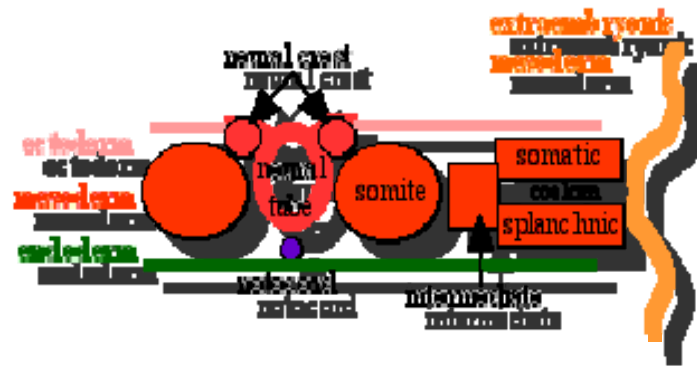
RAPID Biomedical Biomedizinische Geräte GmbH

POLYMATERIALS creative polymer technologies

mini tub Our knowledge - Your success

3 Forschungsplattformen

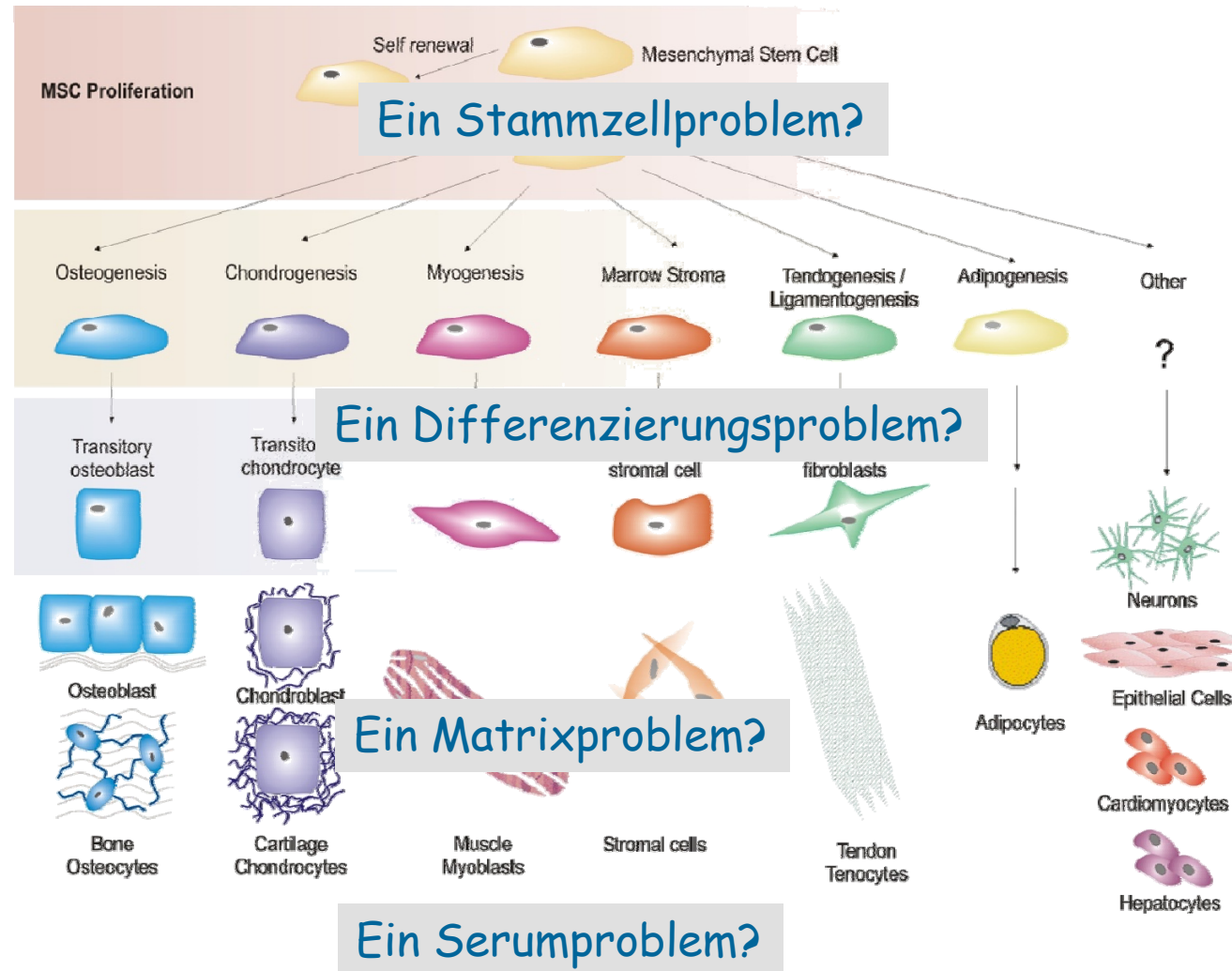




Mesenchymale Stammzellen sind über den gesamten Organismus verteilt

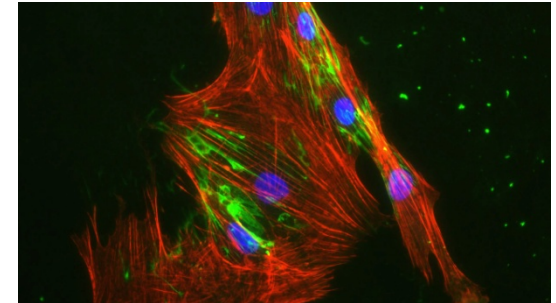
Wege der Stammzell-Differenzierung

- 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



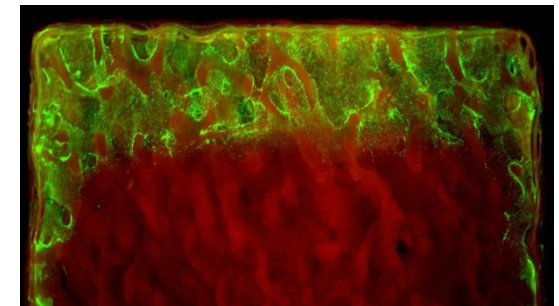
Teilprojekt 1: Zellbiologie/Genomik

- 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



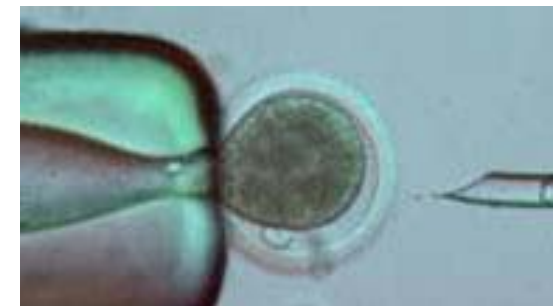
Teilprojekt 2: Zellapplikation/ Zelltracking

- 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

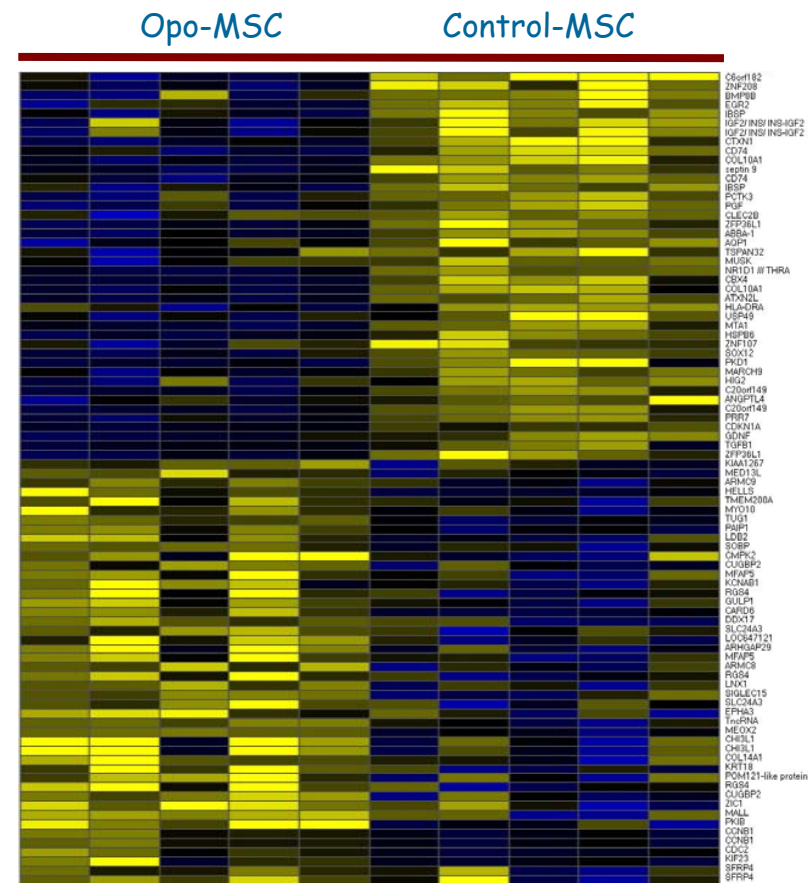
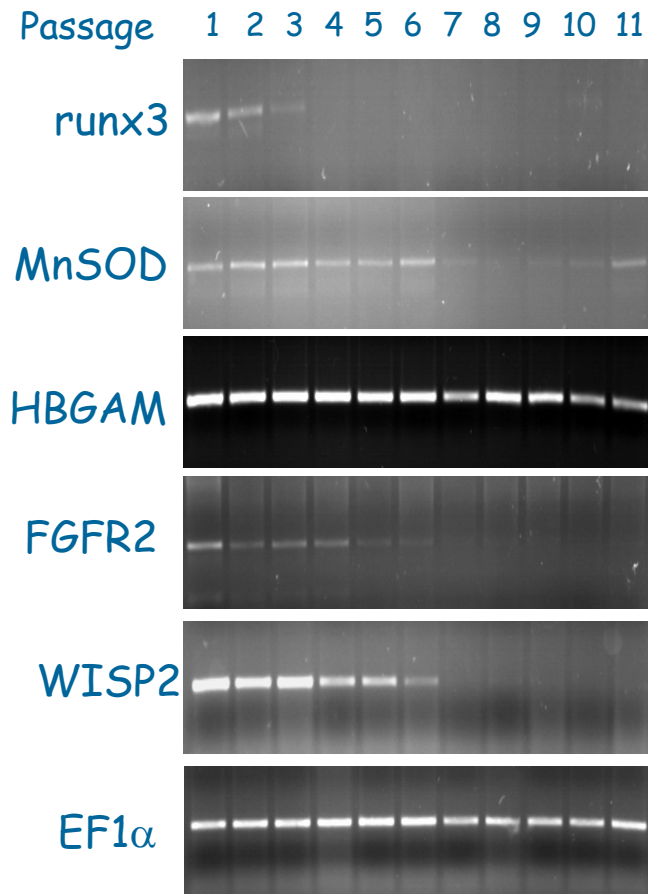


Teilprojekt 3: Bioevaluation/genetische Großtiermodelle

- 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



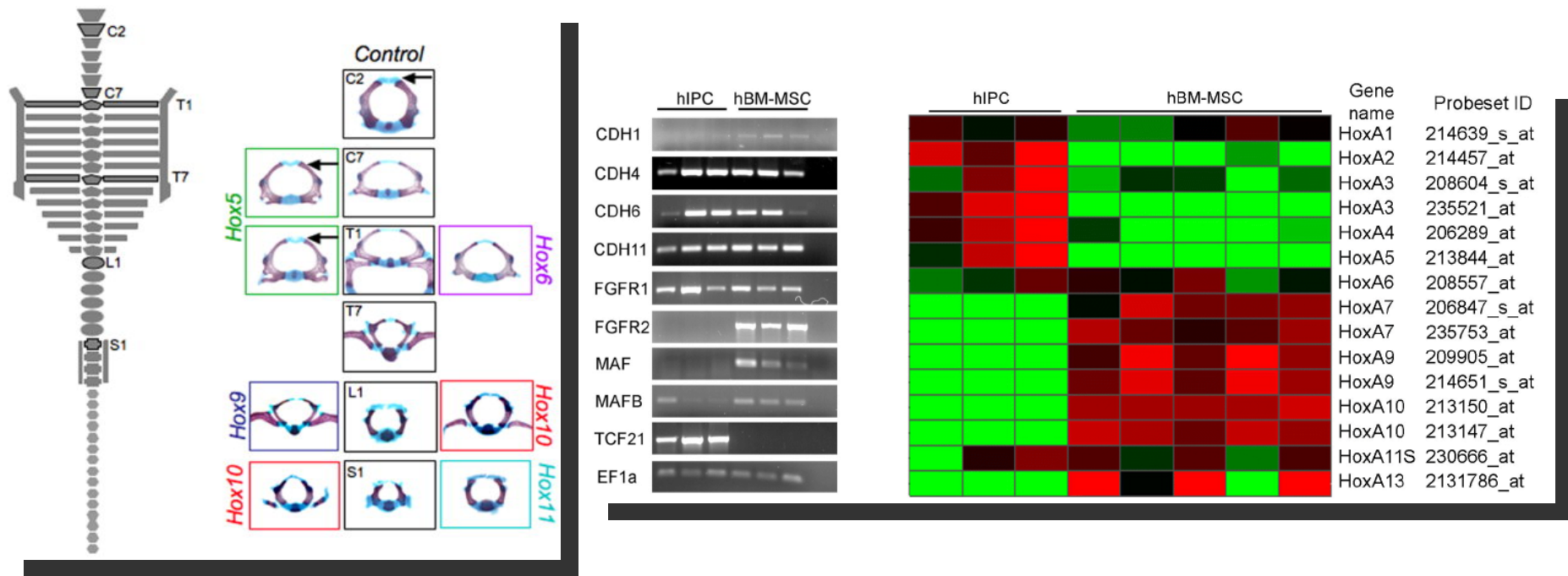
Genexpression in Stammzellen im Alter und bei Osteoporose



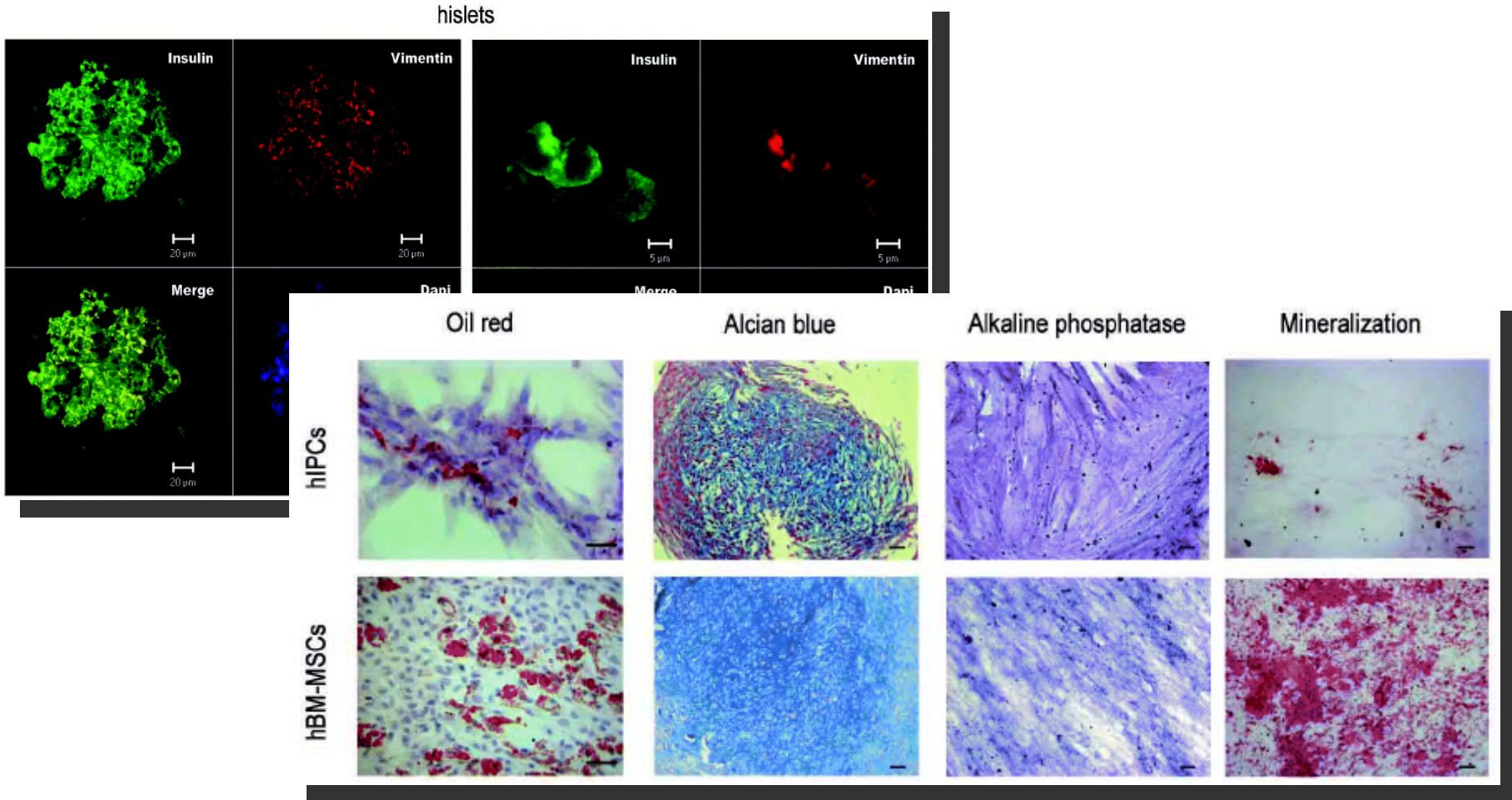
Daten Regina Ebert und Peggy Benisch



Axiales Mesoderm und das axiale Skelett

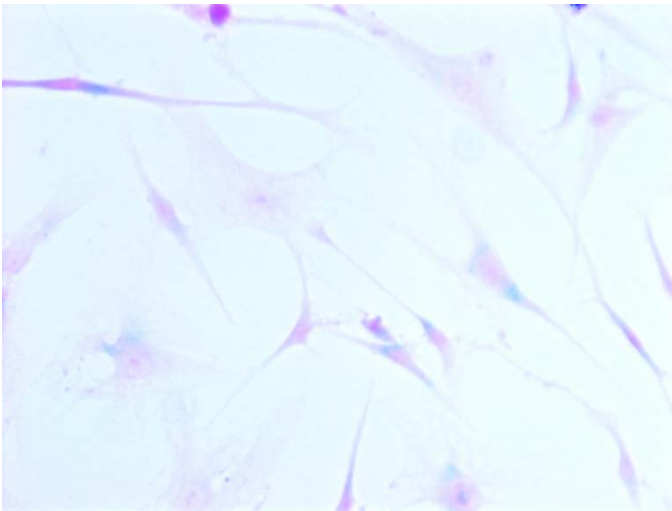
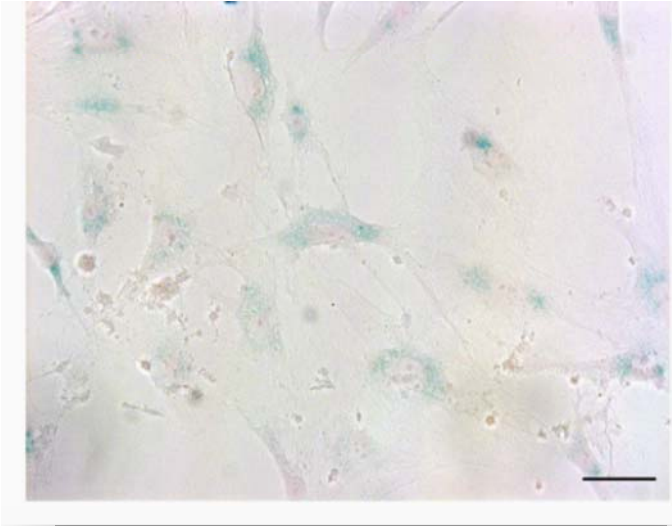


Splanchnic Mesoderm und das begleitende Bindegewebe

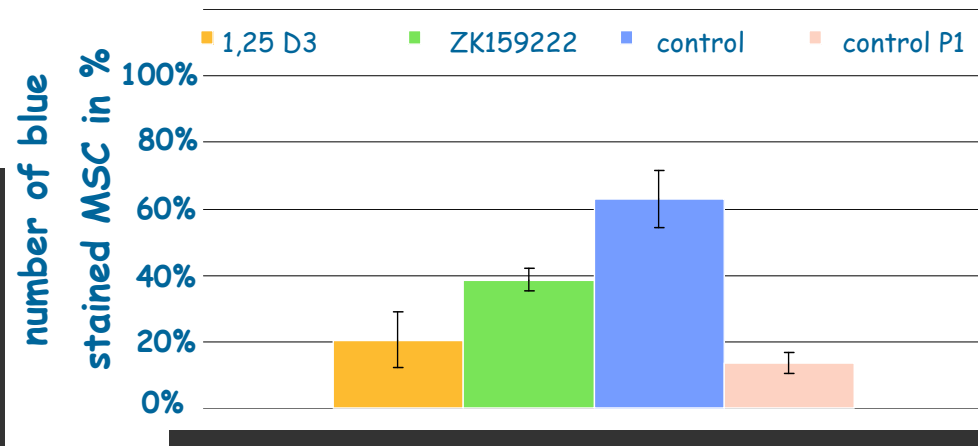


Catarina Limbert et al., submitted

MSC Senescenz ist individuell und abhängig vom Alter variabel



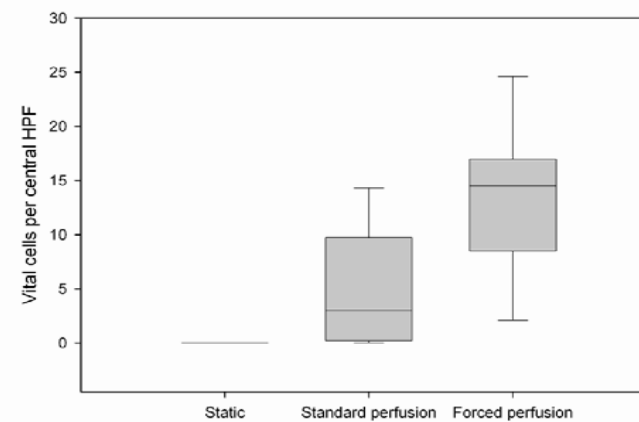
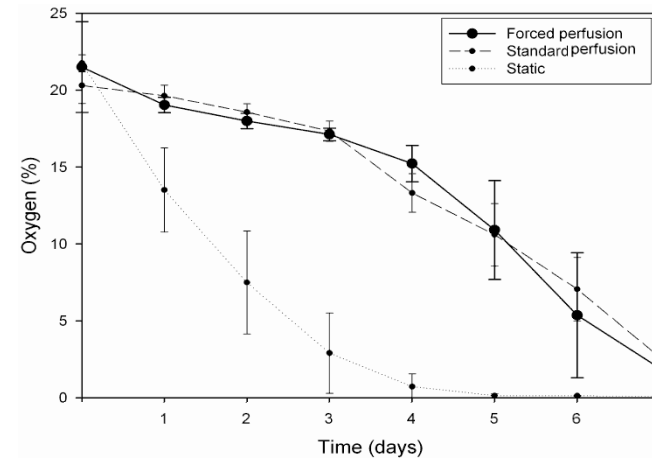
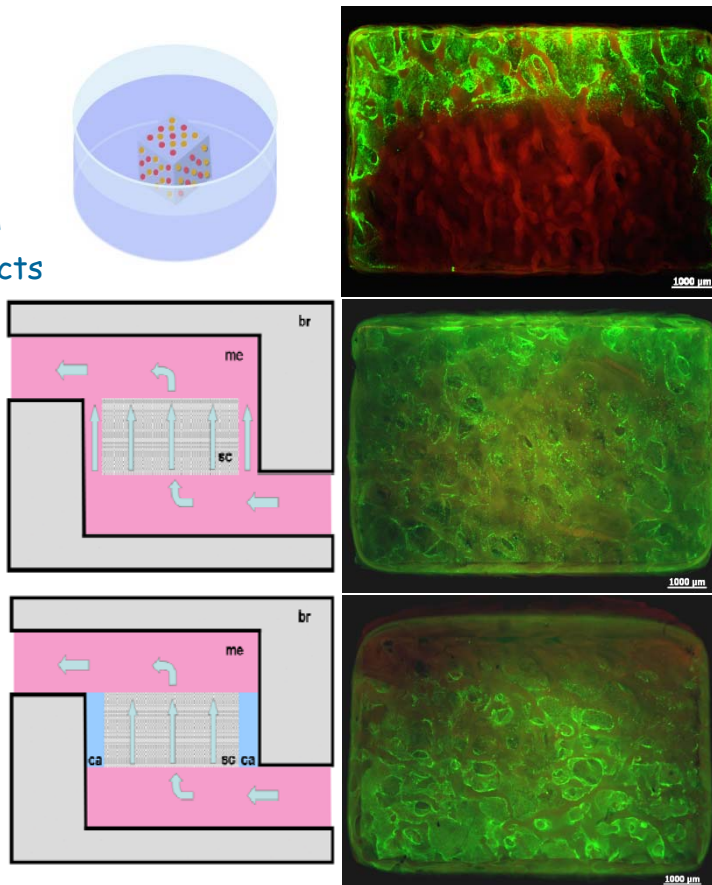
senescence-analysis



Barbara Klotz

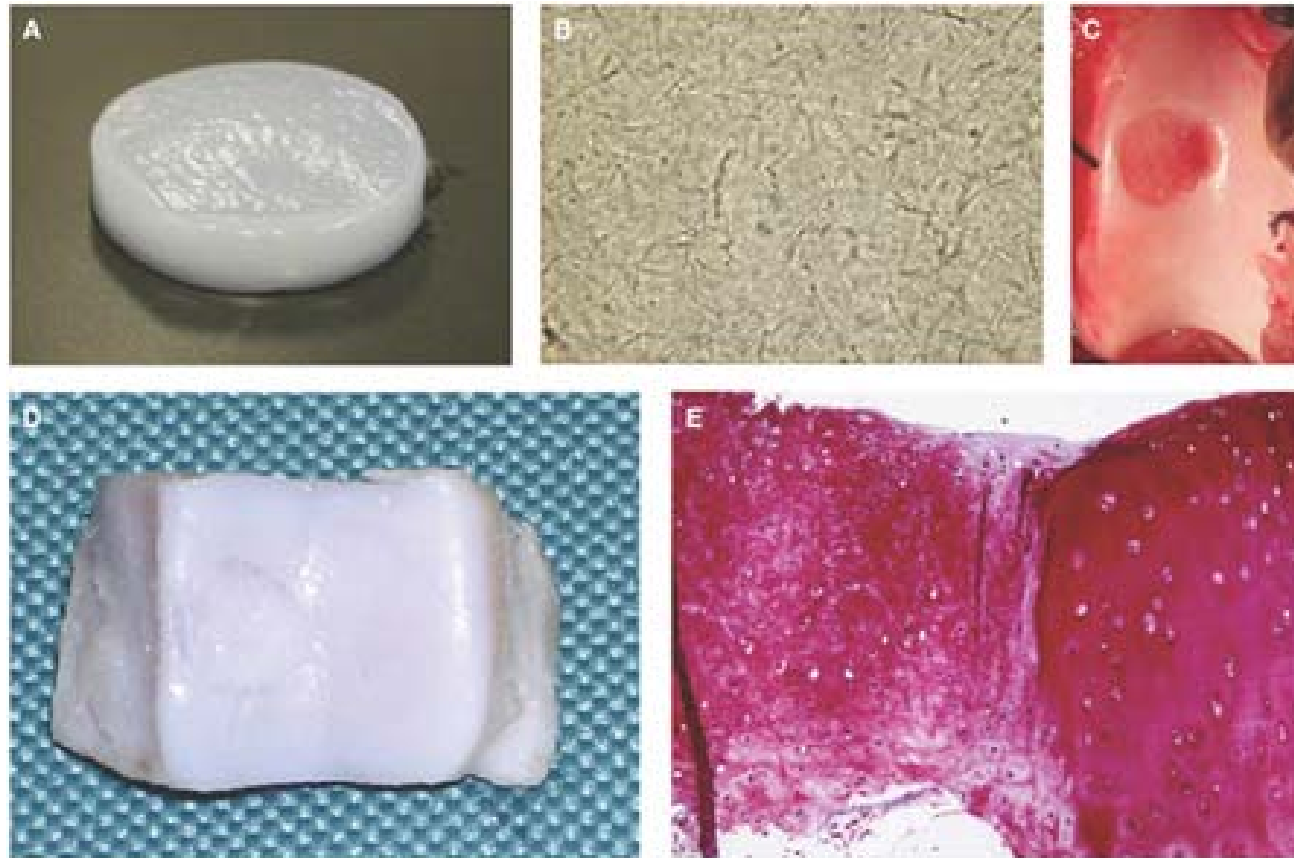
Kritische Sauerstoffversorgung und Zelltod in TE Konstrukten

9x5 mm
constructs



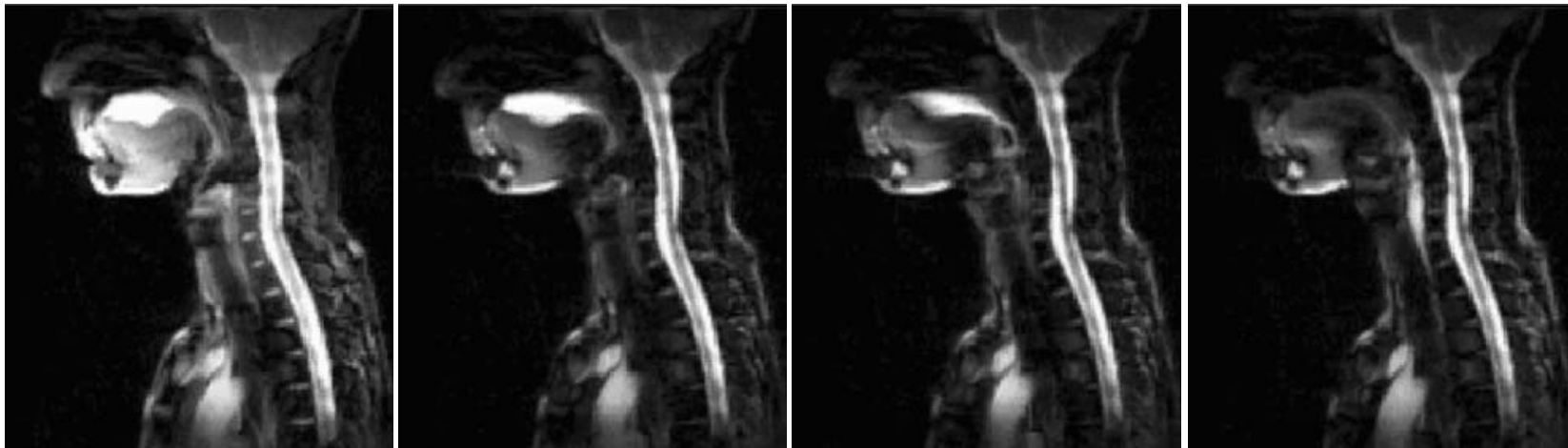
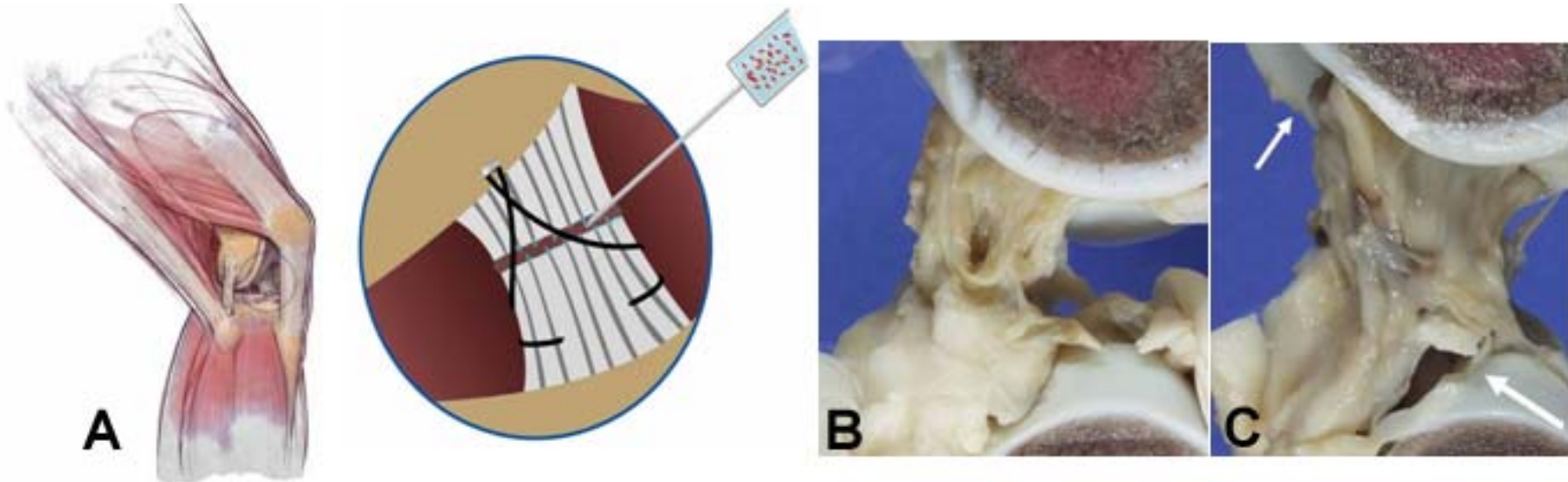
Volkmer E, Drosse I, Otto S, Stangelmayer A, Stengele M, Kallukalam BC, Mutschler W, Schieker M. Hypoxia in static and dynamic 3D culture systems for tissue engineering of bone. *Tissue Eng Part A*. 2008 Aug;14(8):1331-40.

Stammzellen in Kollagen-Gelen für den press-fit Knorpelersatz

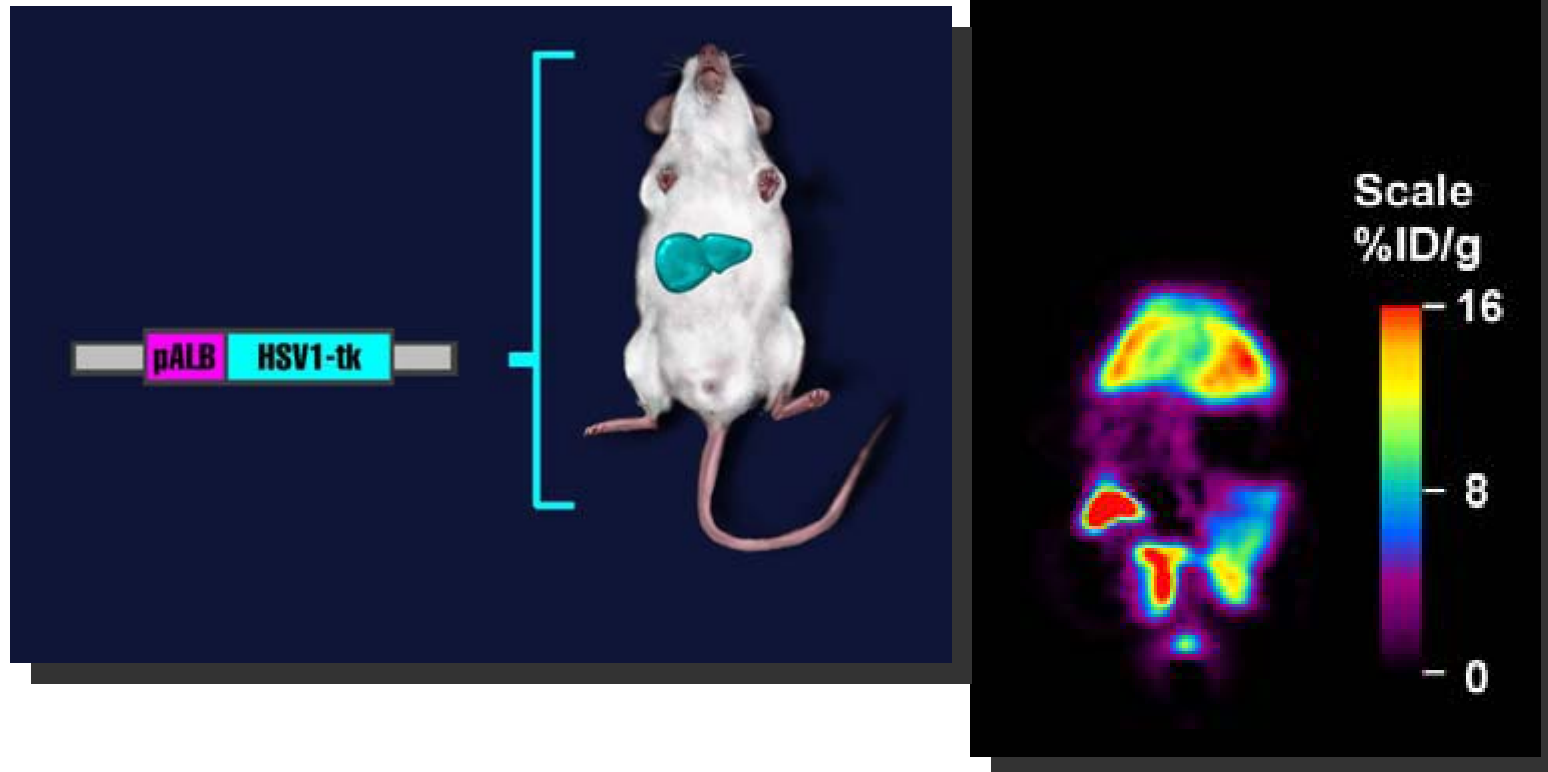


Ulrich Nöth, Andre F Steinert and Rocky S Tuan, „Technology Insight: adult mesenchymal stem cells for osteoarthritis therapy.“ *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2008 Jul;4(7):371-80. Epub 2008 May 13.

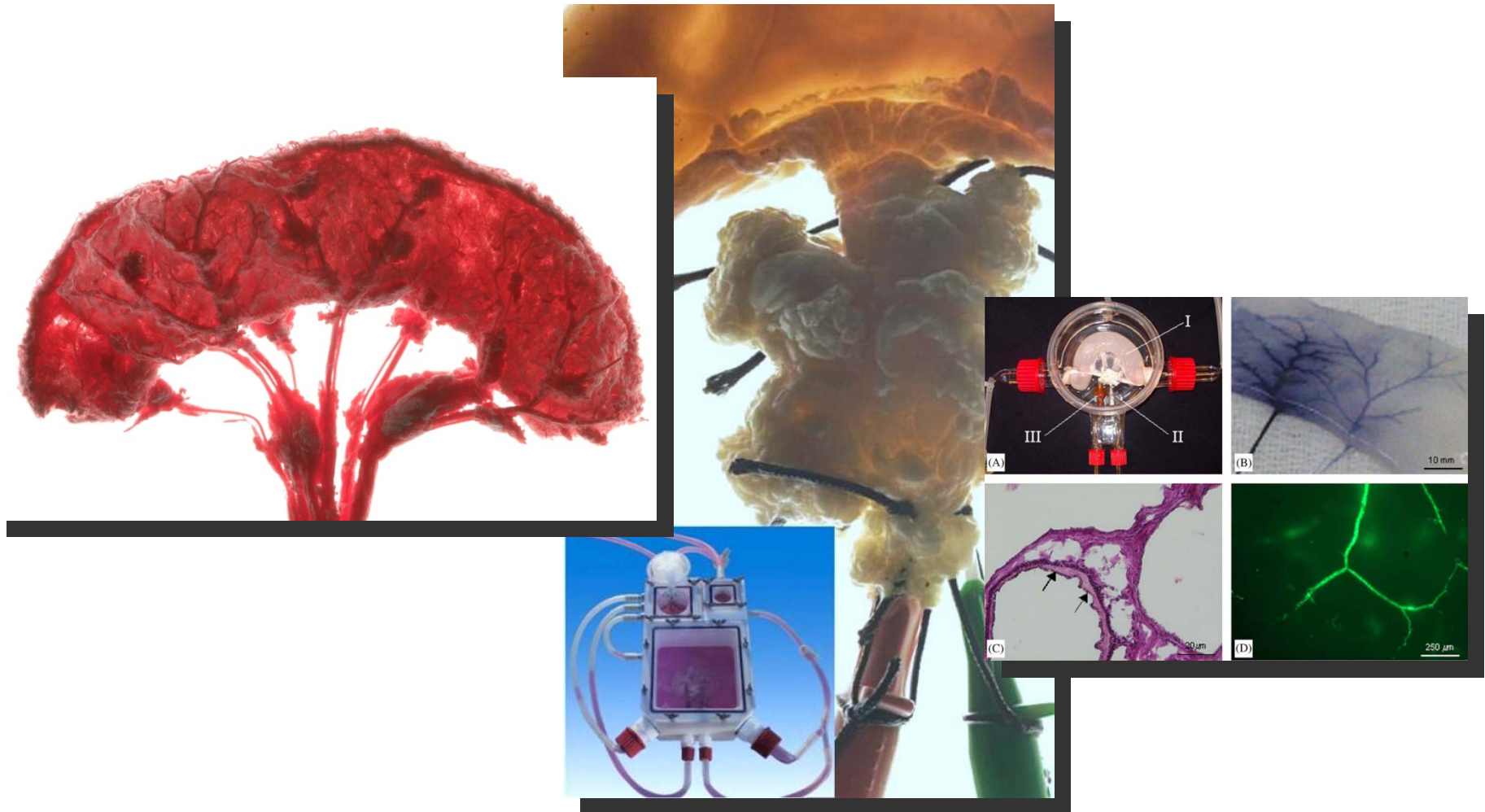
Heilungsmodell für das Vordere Kreuzband und Entwicklung der *Dynamischen Magnet Resonanz Tomographie*



Zelltracking von applizierten Zellen mittels SPECT/PET

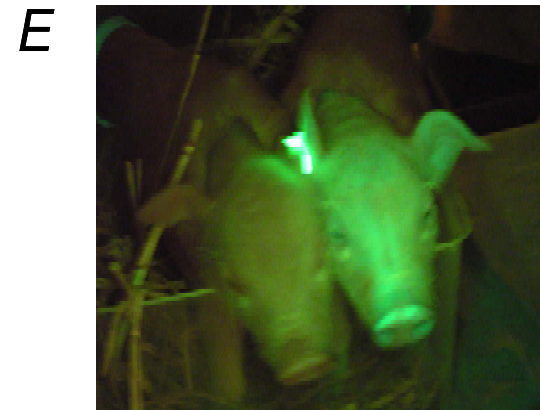
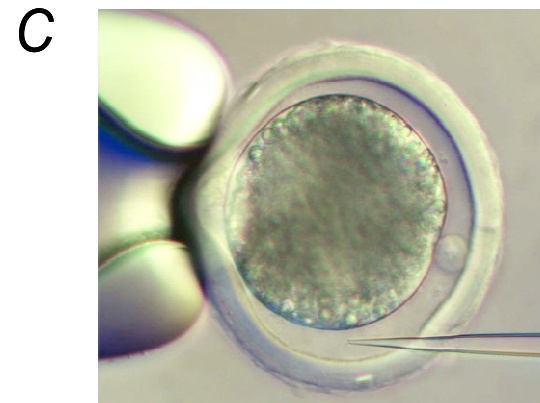
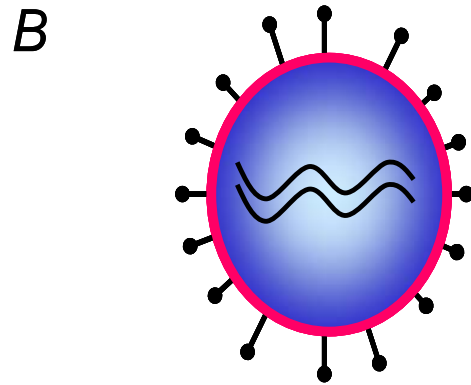


Vaskularisierte Scaffolds und Stammzellen



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

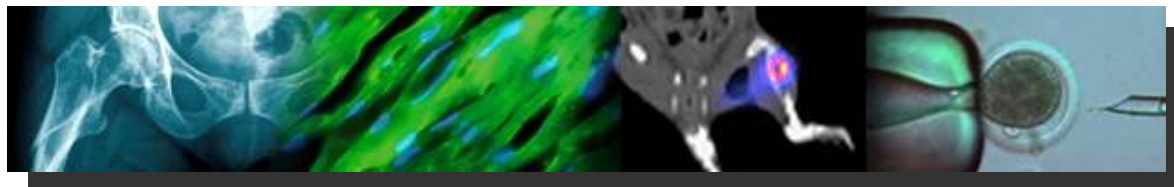
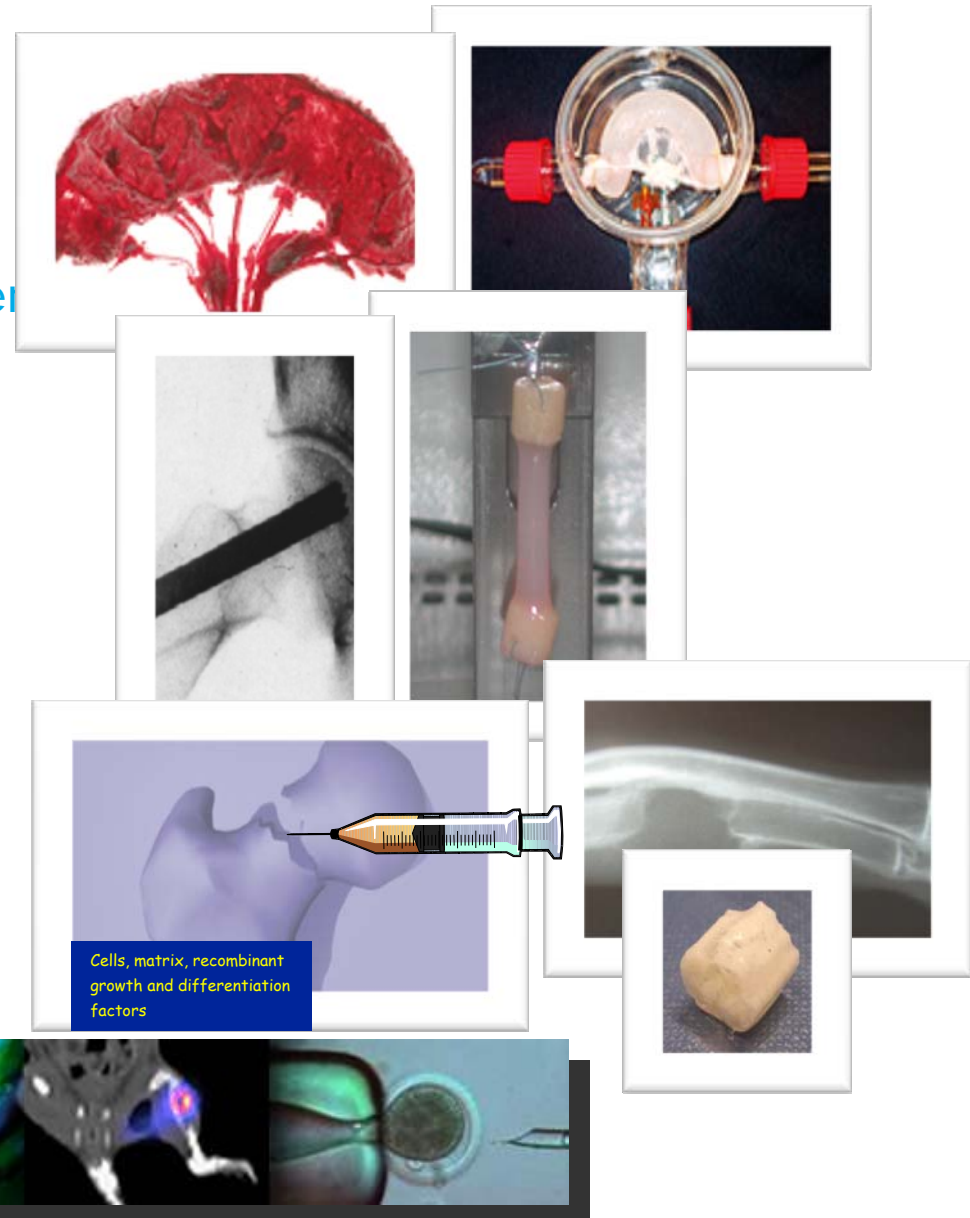
- Ja, in hohem Prozentsatz populationsweit erforderlich

Intelligente „in situ guided tissue regeneration“?

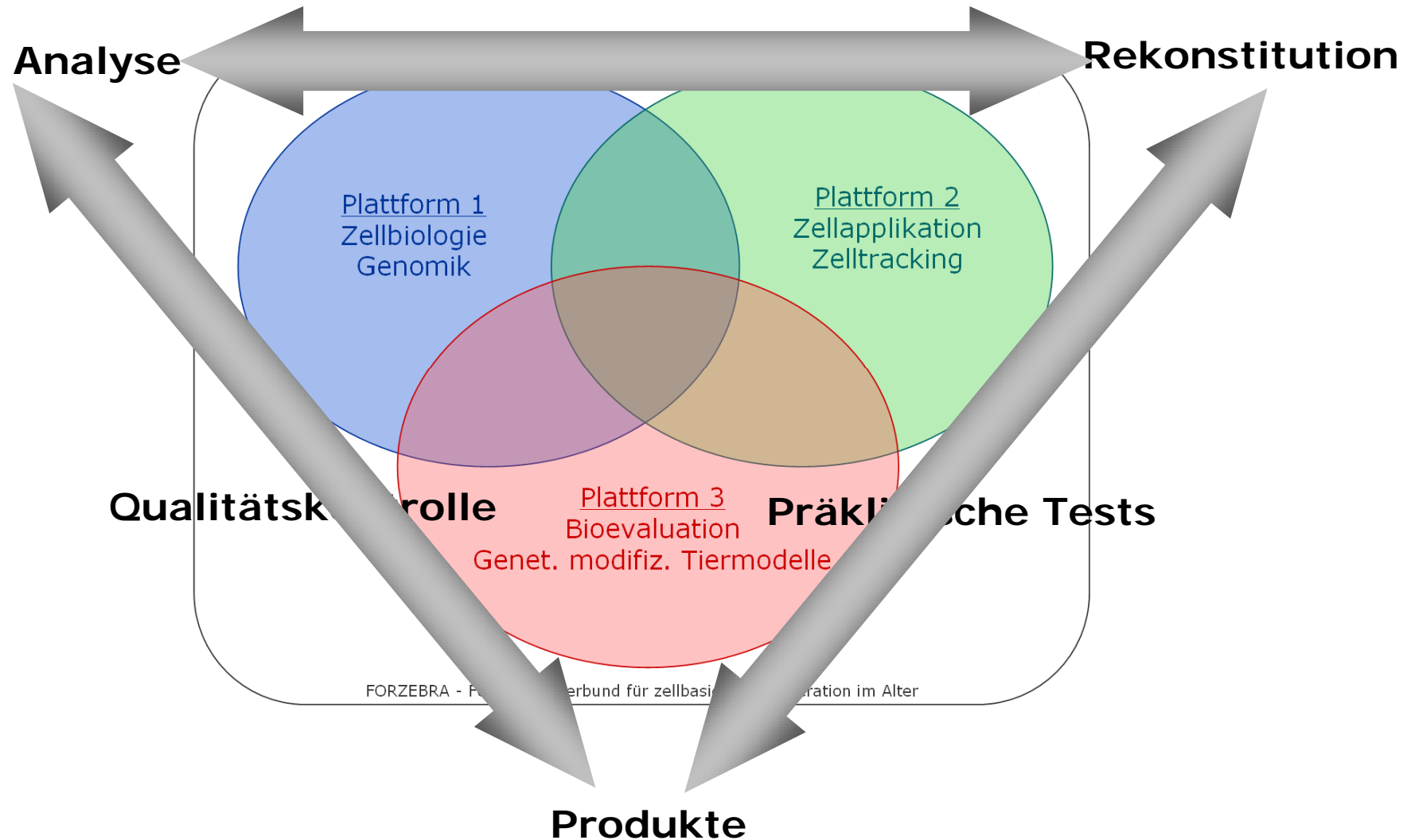
- Ja, konfektionierte Produkte vorstellbar

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

