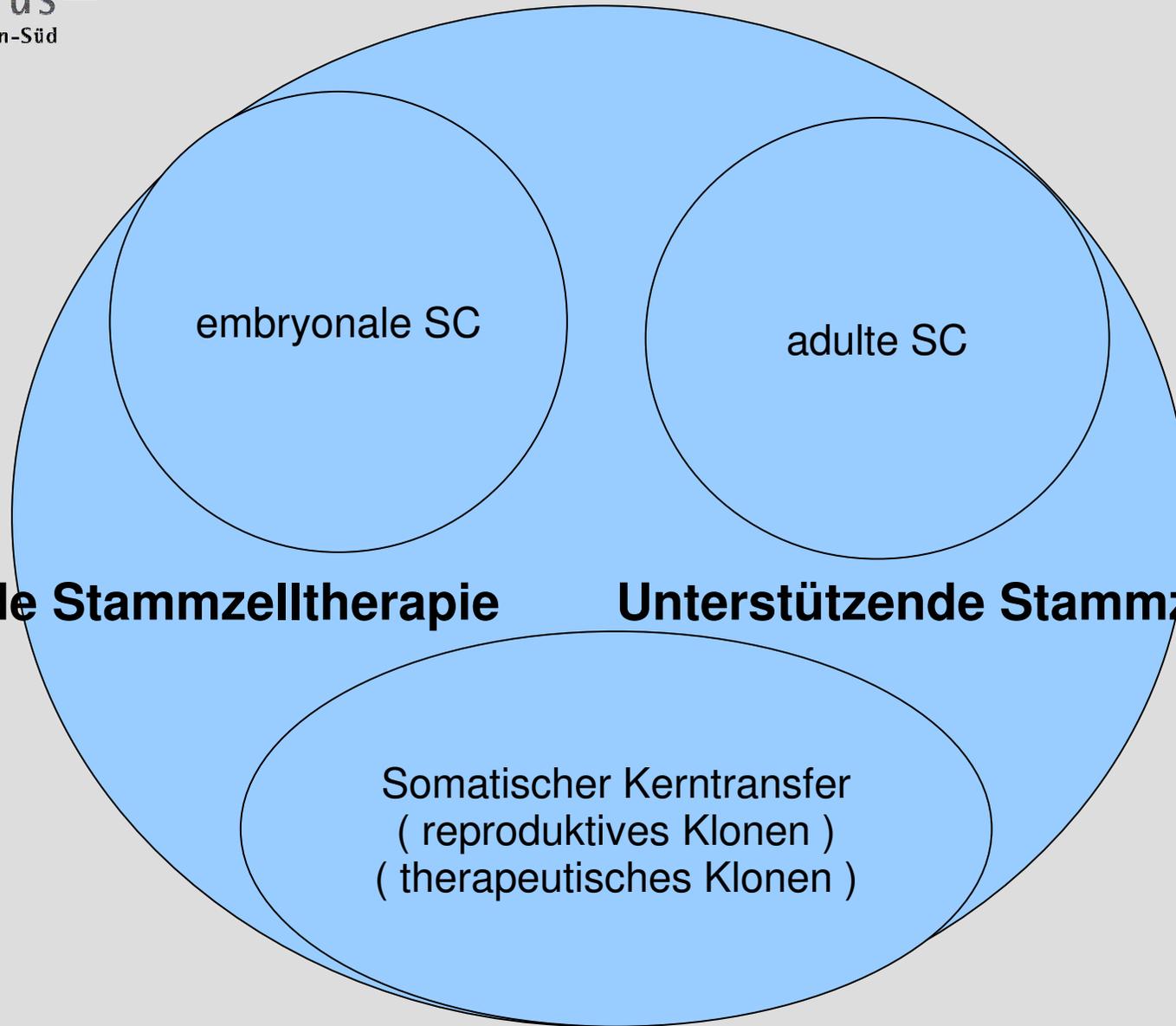




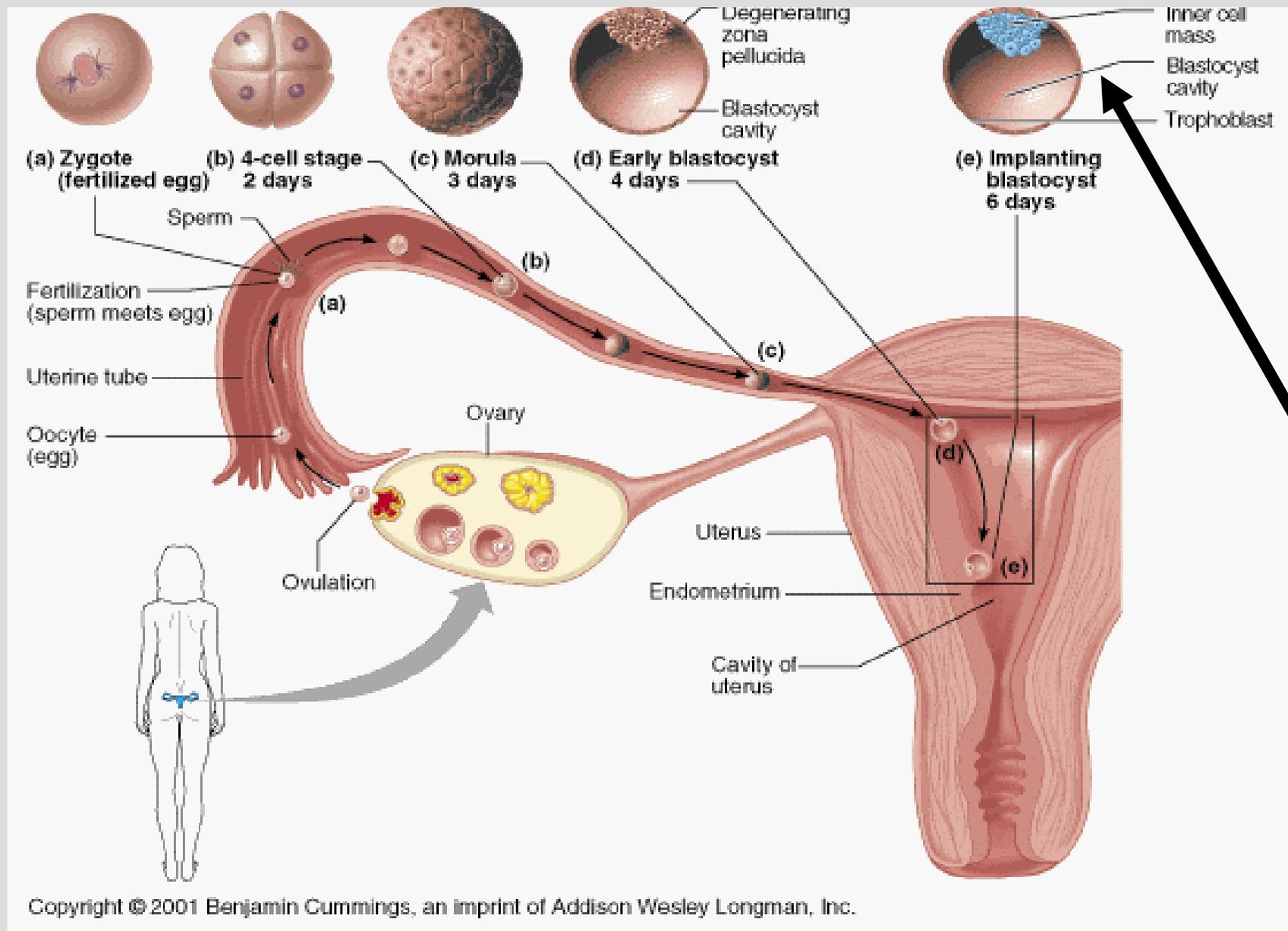
Stammzelltherapie

Dr. med. Dieter Scholz

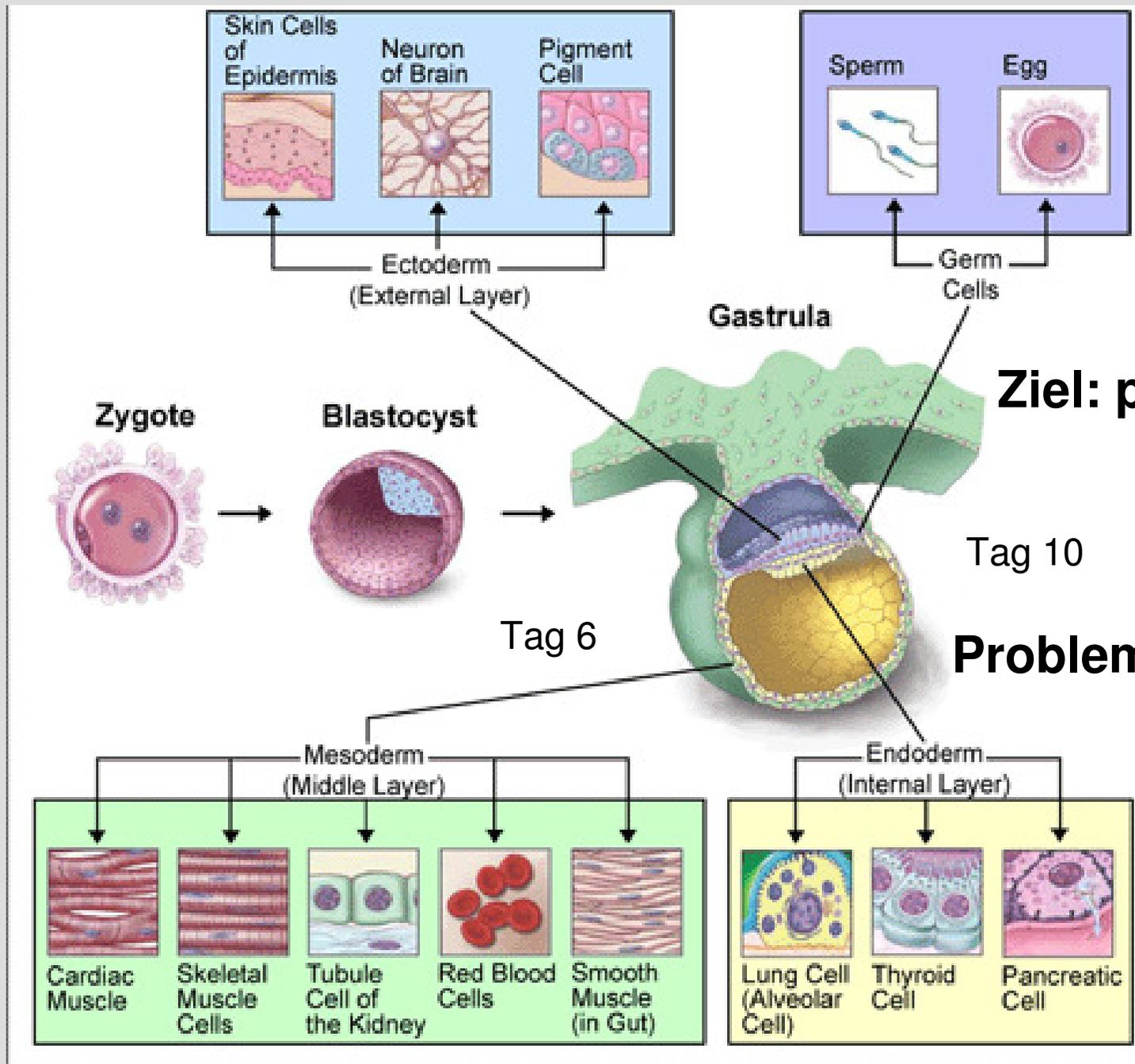
Stammzelltherapie



1. embryonale Stammzellen: pluripotent Abstammung immer aus menschl. Embryo



1. embryonale Stammzellen: pluripotent Abstammung immer aus menschl. Embryo



**Ziel: pluripotente Zellen
(Tag 6)**

Problem: Tod des Embryo

2. adulte Stammzellen, multipotent Abstammung aus:

Knochenmark: hämatogene Stammzelle
mesenchymale Stammzelle

Hirn (Ventikelwand) neuronale Stammzelle



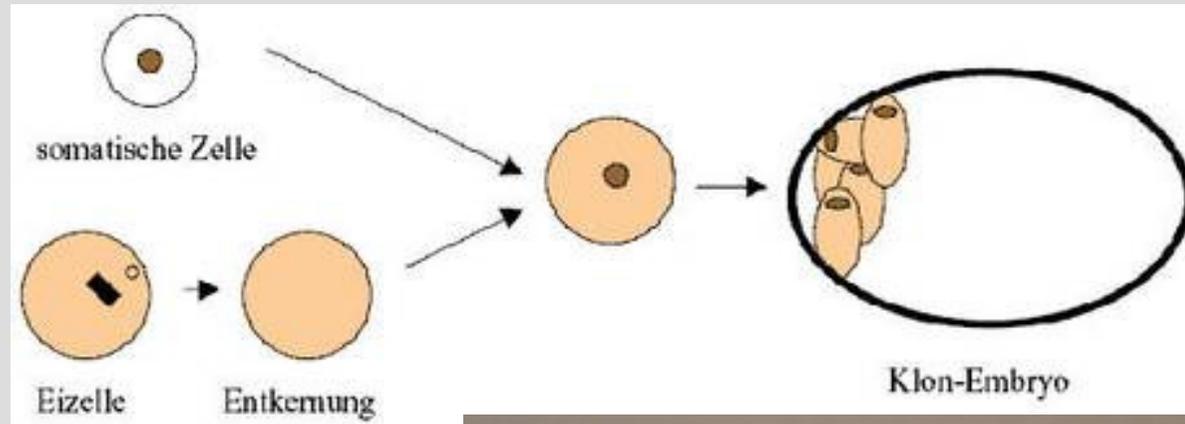
Alternative: **Transdifferenzierung??**

zB: y-Chromosom in Hirn-Nervenzellen bei Frauen nach KM-Transplantation von männlichen Spendern.

Aber:

Signalkaskade für Transdifferenzierung völlig unklar!

3. Somatischer Kerntransfer



Klon-Embryo

Therapeutisches Klonen:

Stammzellen für Ersatzgewebe mit identischem Genom

Reproduktives Klonen:

Lebewesen-Kopie, z B DOLLY



Alternativen zur Embryonen-verbrauchenden Stammzell-Gewinnung:

Transdifferenzierung aus adulten KM-Stammzellen

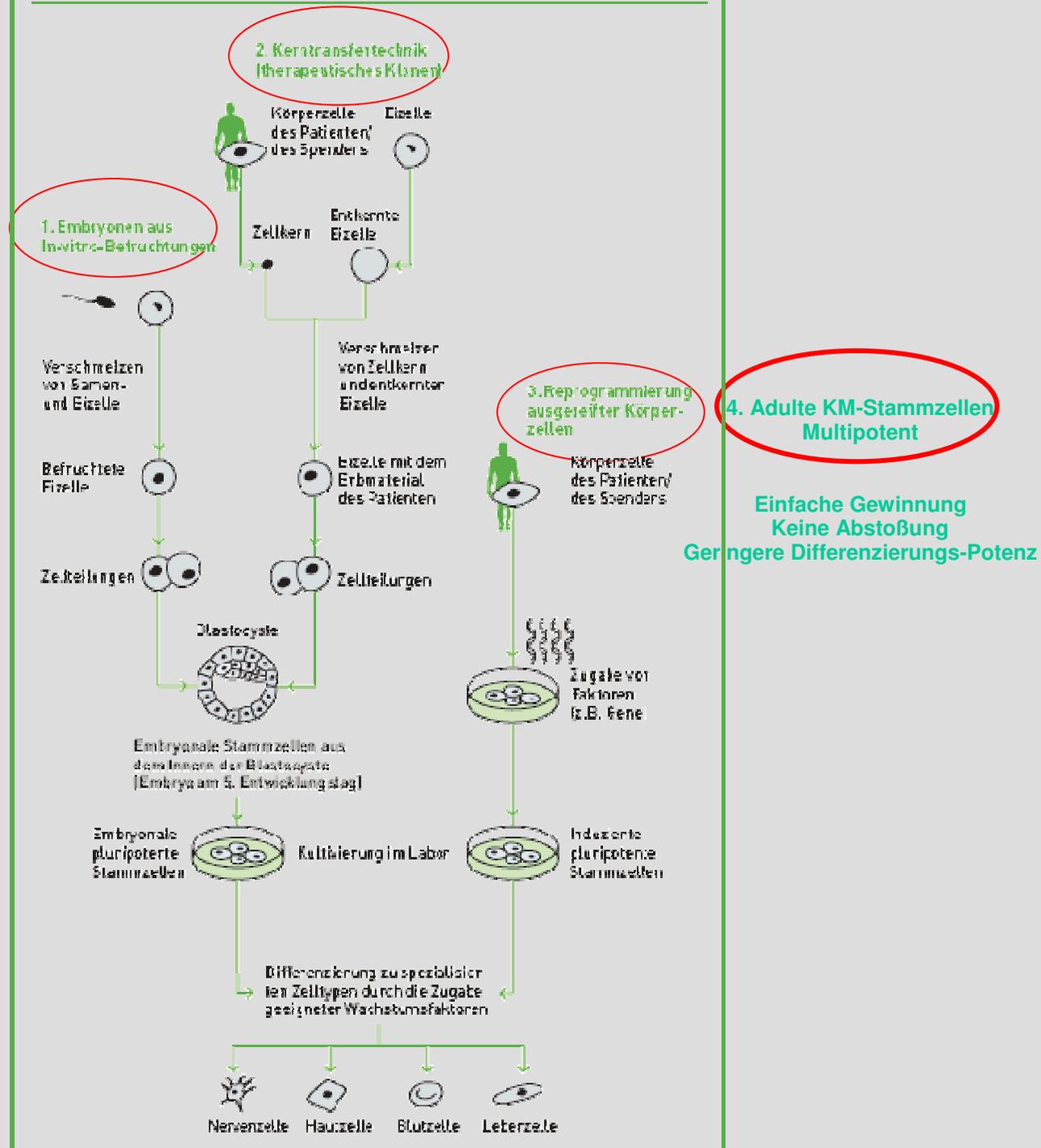
Zell-Entnahme im 8-Zell-Stadium (wie bei PID), Embryo überlebt.

Somatischer Kerntransfer in gespendete Eizelle

Verhinderung der Placenta-Bildung durch Abschalten der Trophoblasten-Gene
→ vermeidet die Entstehung eines lebensfähigen Embryos

Reprogrammierung somatischer Zellen (bei Mäusen mit Genvektoren möglich)

Gewinnung pluripotenter Stammzellen



Reproduktives Klonen

Einfache Gewinnung
Keine Abstoßung
Geringere Differenzierungs-Potenz

Für adulte Stammzellen gilt

Stem cell deliver software, not hardware

d.h., der Cytokin-Cocktail der Stammzellen induziert körpereigene Reparaturmechanismen.

Adulte Stammzellen selbst werden nicht zu funktionell aktiven Gewebe differenziert.

69-jähriger Patient

Diabetes mellitus seit 22 Jahren

Z n D1-Teilamputation mit chron.

Wundheilungsstörung bei pAVK mit morphin-
bedürftigem Ruheschmerz



Angiologie

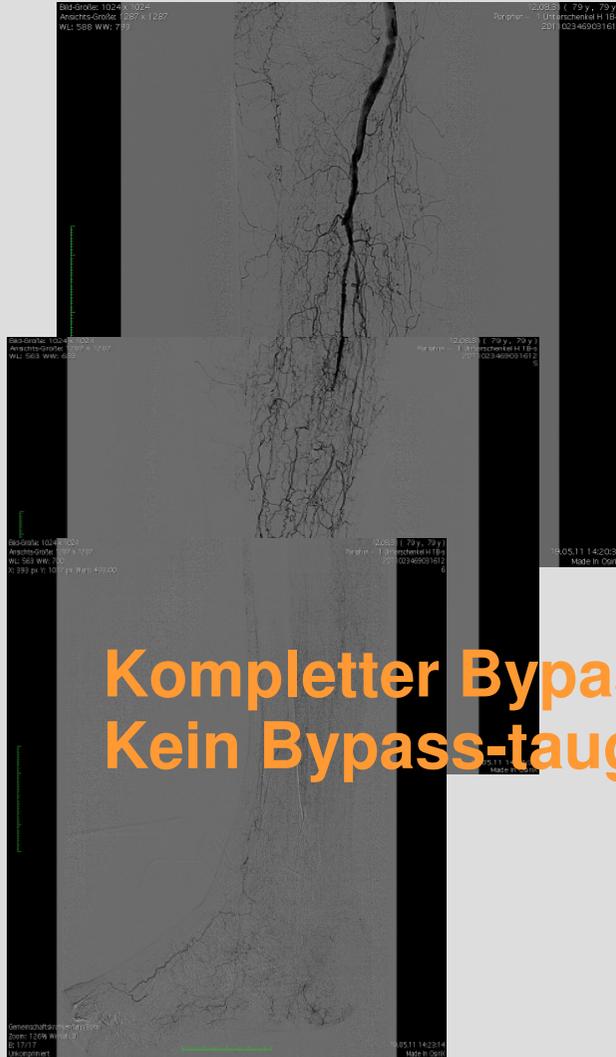
- Bidirektionaler Doppler: kein Signal am Fuß

- tPO2 :



Angiographie

bei Z n femorocruralem Bypass



Kritische Extremitätenischämie (CLI, critical limb ischemia): pAVK III + IV

Erfolgreich revaskularisierbar: 60-70%

Nicht revaskularisierbar: ca 30%

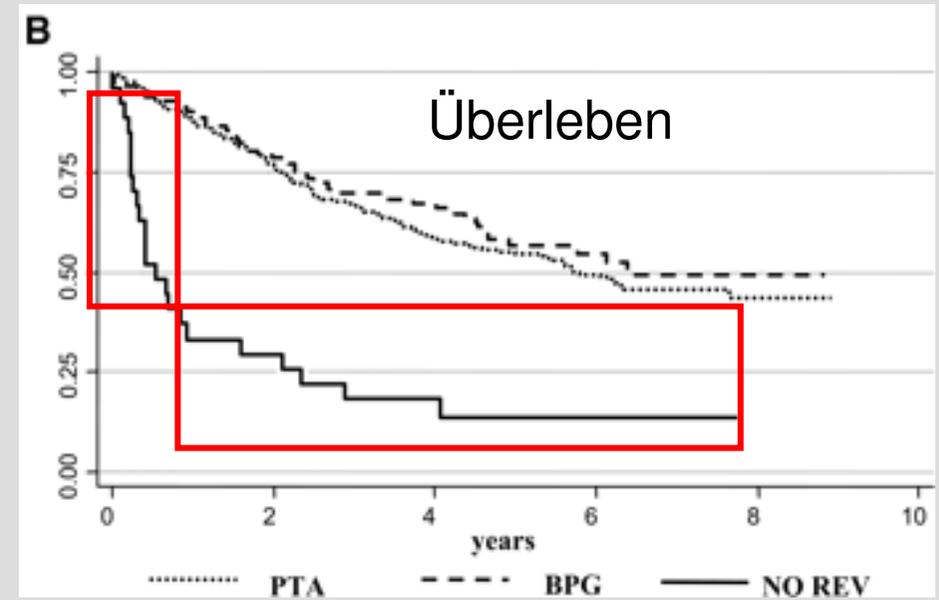
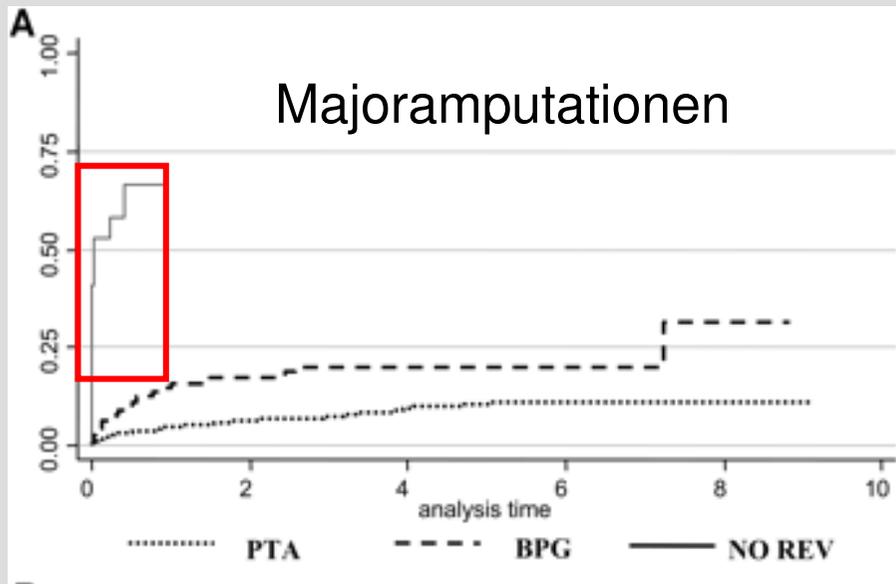
Ruheschmerz, Wunde, Infekt, Gangrän, Amputation

Jährlich 13.000 Major Amputationen bei Diabetes mellitus in Deutschland:

Diabetiker: 30fach erhöhtes Amputationsrisiko

*TASC Working Group
JVS 2006:31;51

Majoramputationen und Überleben bei 564 Pat. mit CLI+DFS
Faglia et al., Diabetes Care. 2009 May;32(5):822-7



CLI Diagnose: <70 mmHg Knöcheldruck, TcPO₂ <50 mmHg

Alternative:

**Autologe Stammzelltherapie bei
kritischer
Extremitätenischämie/pAVK IV**

**Zellbasierte regenerativen Medizin bei
peripheren Durchblutungsstörungen**

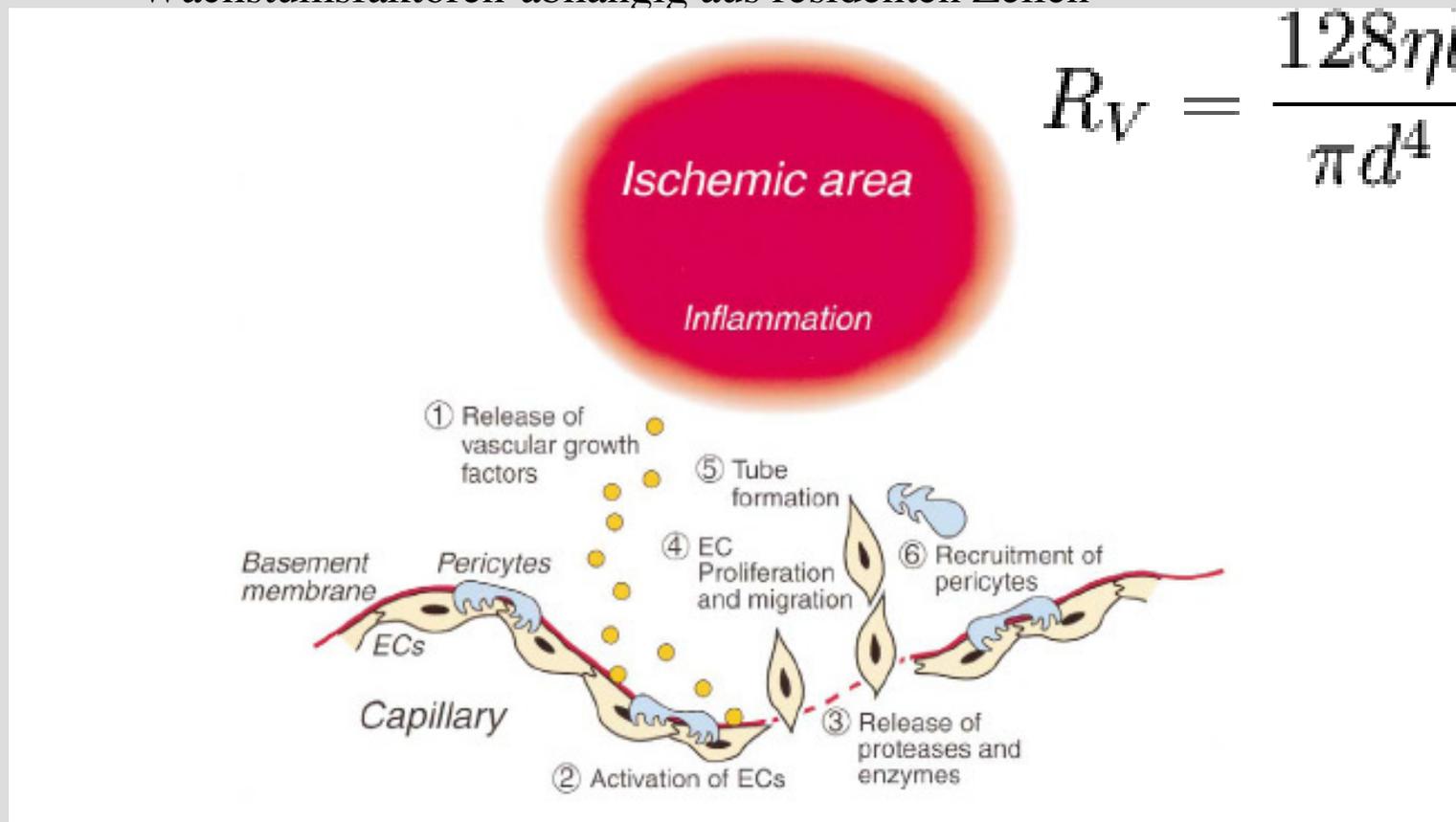
Physiologie der Angiogenese

Kapillar-Genese

Arterio-Genese

Kapillar-Neubildung:

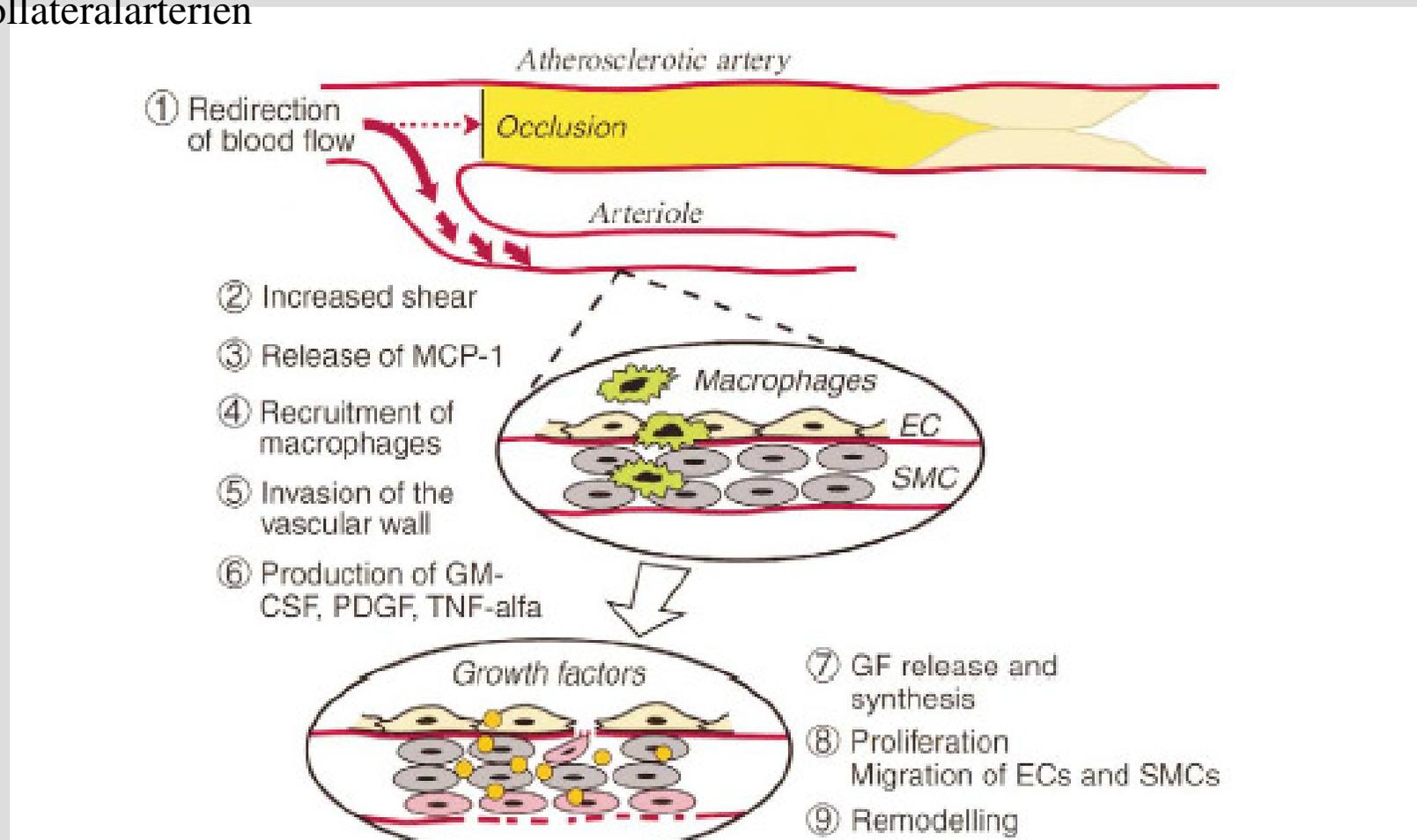
Aussprossung von Endothelschläuchen, z.B. Tumorgefäße, Wundgrund;
Wachstumsfaktoren-abhängig aus residenten Zellen



$$R_v = \frac{128\eta l}{\pi d^4}$$

Arteriogenese:

Expansion präformierter kleinster Kollateralgefäße zu funktionierenden Kollateralarterien

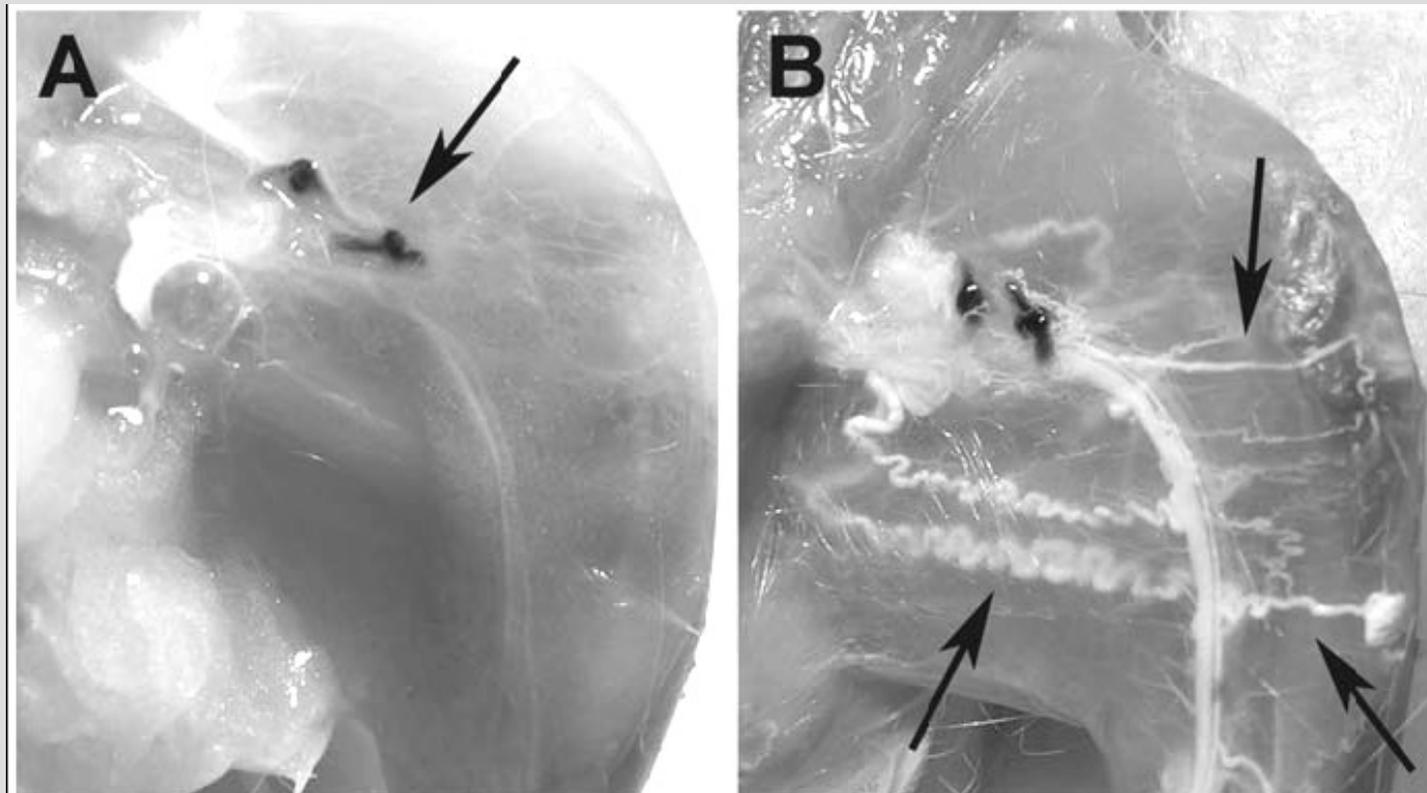


Kapillar-Neubildung

Arteriogenesis

Definition	Aussprossen neuer Kapillaren	Wachstum von Kollateralarterien
Ursprung	Bestehende Kapillaren	Bestehende Arteriolen
Ort	Unterschenkel, distal der Okklusion	Proximal und in Höhe der Okklusion (OS)
O ₂	Hypoxie	Normoxie
Trigger	Ischämie	Schubspannung (Shear stress)
Zellulärer Mechanismus	Residente Zellen	KM-Stammzellen
Blutfluß	1.5- to 1.7x	10- 20-x
Kompensation eines Arterienverschlusses	Nein	ja

**MACROSCOPIC EVIDENCE FOR COLLATERAL ARTERY
FORMATION 30 DAYS AFTER ARTERIAL HINDLIMB OCCLUSION
(mouse)**



Arteriogenese / Kollateralwachstum:

Physiologischer Mechanismus bei pAVK

Nicht ausreichend bei schwer Arteriosklerose:

Diabetiker

Genetische Ausstattung

Schwerer Nikotinabusus

Wird durch KM-Stammzellen vermittelt

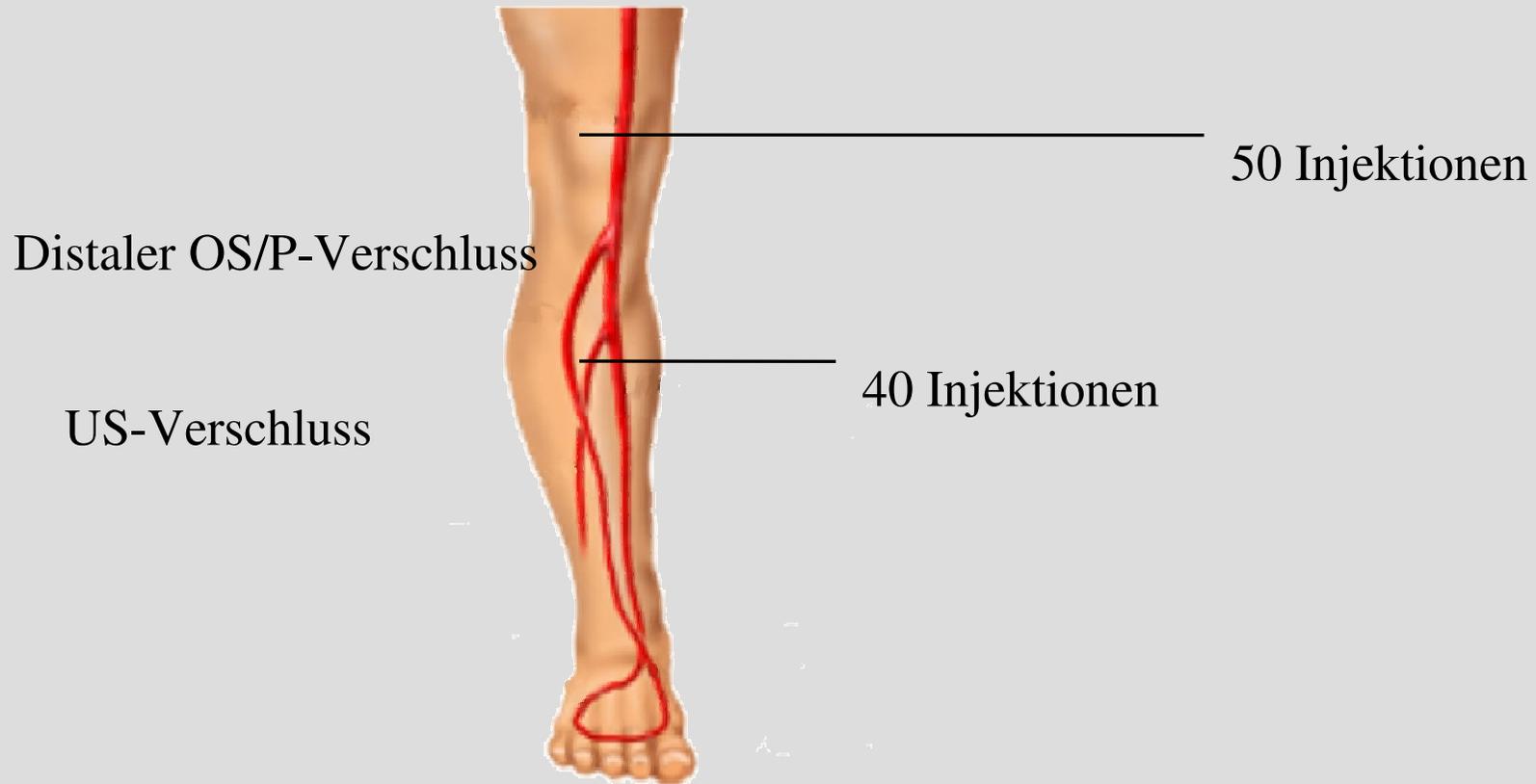
„bone marrow delivers software, not hardware“

Ziel der zellbasierten Gefäßtherapie bei pAVK

St



Injektionsniveaus



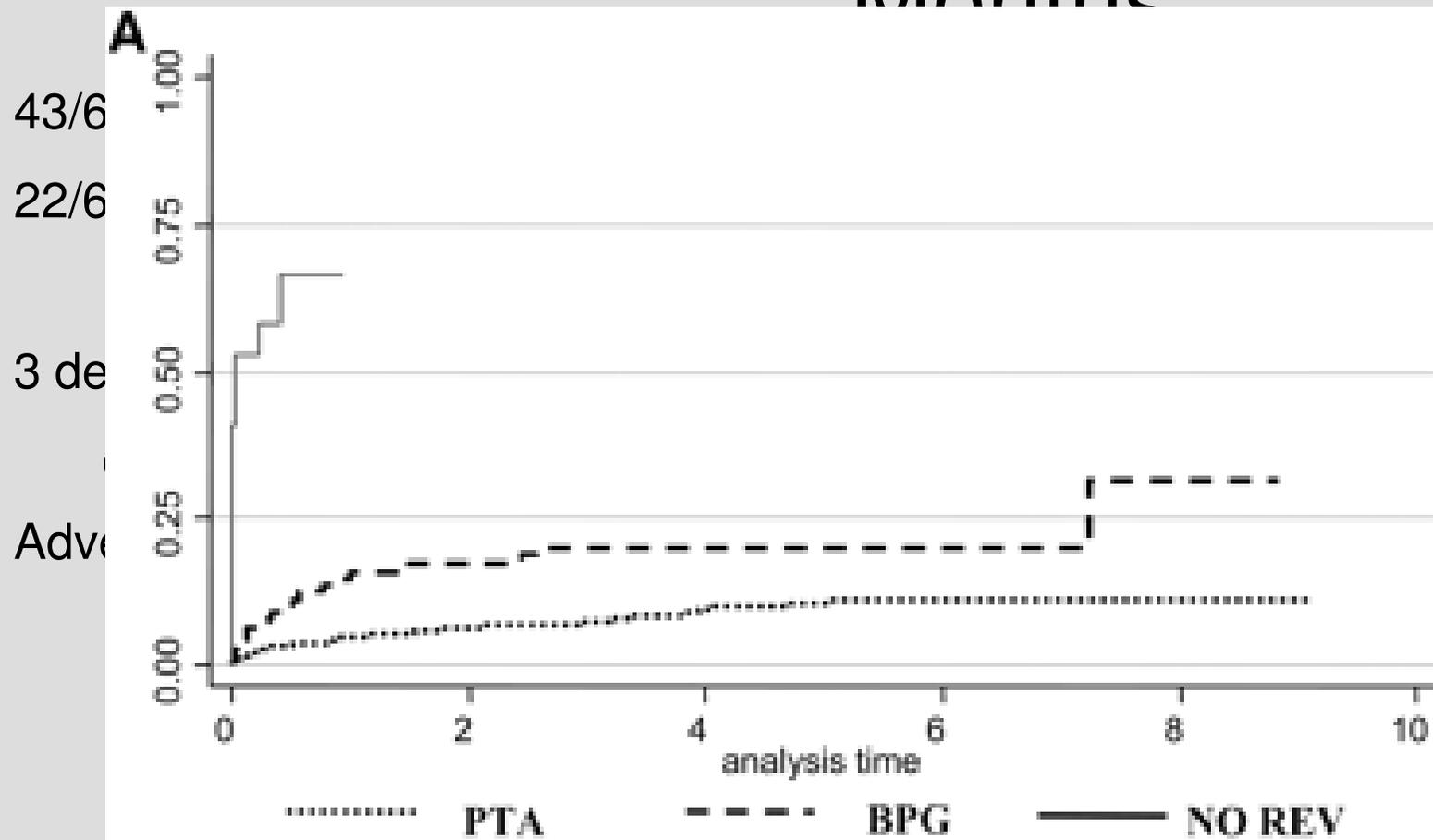
Author	Cell type	Animal model	Outcome
1997 Asahara	hEPCs	mouse	blood flow recovery ? capillary density ?
2002 Iba Gesundheitszentrum Köln-Süd	PBMNC, PNMCs	rat	collateral vessel formation ?
2004 Ziegelhoeffer	BMCs	mouse	Collateral growth ?, Cell incorporation into perivascular space
2004 Kinnaird	MSCs	mouse	collateral flow ?, recovery limb function ? incidence of auto-amputation, muscle atrophy?
2004 Kinnaird	MSCs	mouse	Cell incorporation into perivascular space, b-FGF-levels ?, VEGF-levels ?
2004 Niagara	Skel. myoblasts	rabbit	Neovascularization ?
2005 Napoli	BMCs	mouse	blood flow recovery ? capillary density ?
2005 Takagi	BMCs	rat	neovascularisation ?
2005 Iwase	MSCs, MNCs	rat	blood perfusion ?
2005 Nagakami	ADSCs	mouse	angiogenic score ?
2005 Yoon	EPCs, OECs	mouse	neovascularization ?
2006 Aicher	EPCs	rat	recruitment and homing of EPCs ?
2006 Awad	EPCs	mouse	healing and vascular growth ?
2006 Kobayashi	BMCs	rabbit	angiographic score? capillary density? TcPO ₂ ? skin ulcer ?
2006 Li	PBMNC	mouse (nude)	capillary density? limb loss ?, incorporation perivascular space
2006 Kim	MSCs	mouse	hind limb salvage ?
2006 Moon	hADSCs	mouse	muscle injury ?, vascular density ?
2006 Sica	BMCs	mouse	blood flow ?, capillary density ?, interstitial fibrosis ?
2007 Jeon	BMCs	mouse	density of microvessels ?, b-FGF-levels ?, VEGF-levels?
2008 Zhang	BMCs	mouse	Blood flow? capillary density?, LDF ?
2008 Hermann	BMC	mouse	Ex. cap., collat. density, LDF

Zelltherapie bei pAVK/CLI: Knochenmarkszellen

Author/yr	Level	# Subjects	ABI	TcPO ₂	Pain	Amp.	+/-
Tateishi, Lancet 2002	1b	45, PAD, DM	↑	↑	↓	↓	+
Esato, Cell Transplant 2002	4	8, PAD, TAO	↑	-----	↓	↓	+
Saigawa, Circ J 2004	4	8 PAD, DM	↑	↑	↓	↓	+
Higashi, Circulation 2004	4	8, PAD	↑	↑	↓	↓	+
Nizankowski, Kardiol Pol 2005	4	10, TAO, CLI	↑	↑	↓	↓	+
Durdu, J Vasc Surg 2006	2	28, TAO	↑	↑	↓	↓	+
Kaijiguchi, Circ J. 2007	4	7, CLI, TAO	→	(↑)	↓	?	+/-
Huang, Thromb Haemostasis 2007	2	74, PAD,DM	↑	↑	↓	--	+
Bartsch, Clin Res Cardiol. 2007	4	12, , PAD IIa-b	↑	↑	↓	?	+
Hernandez, Atherosclerosis 2007	4	12, PAD, DM	↑	↑	↓	?	+
Van Tongeren, J Cardiovasc Surg 2008	4	27, PAD	↑	↑	↓	?	+
De Vriese, J Intern Med. 2008	4	16, PAD	→	↑	↓	?	+/-
Gu , Chin Med J 2008	4	16, PAD/CLI	↑	↑	↓	↓	+
Cobelli, Bone Marrow Transplant. 2008	3	12, PAD	↑	↑	↓	↓	+
Napoli, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008	2	36, PAD, TAO	↑	-	↓	↓	+
Amann, Cell Transplant 2009	4	51, PAD, CLI	↑	↑	↓	↓	+
Prochaska, Vnitr Lek. 2009	4	27, PAD, DFS	↑	↑	↓	↓	+

BONMOT-1

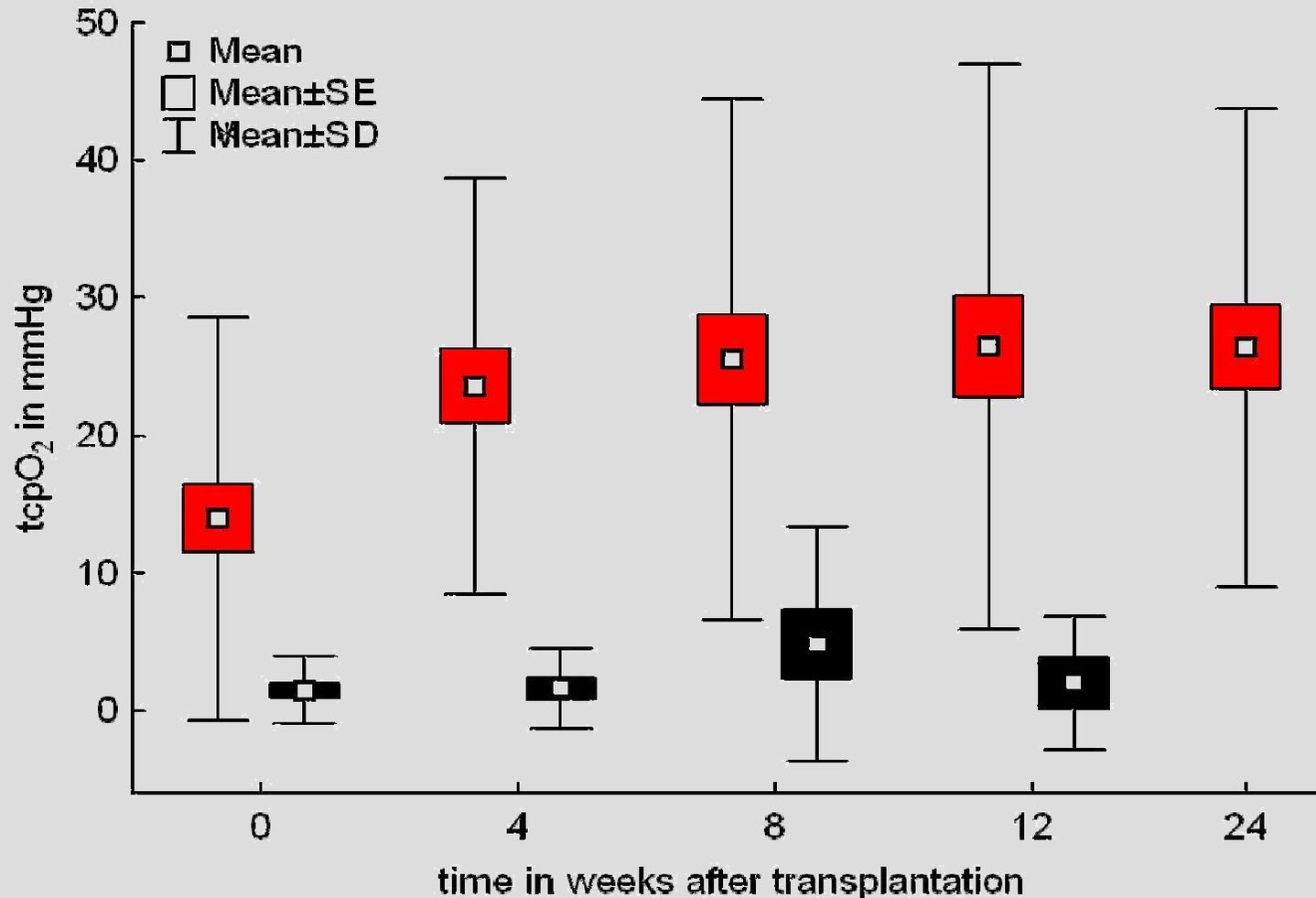
Results: Outcome at 6 Months



BONMOT-1

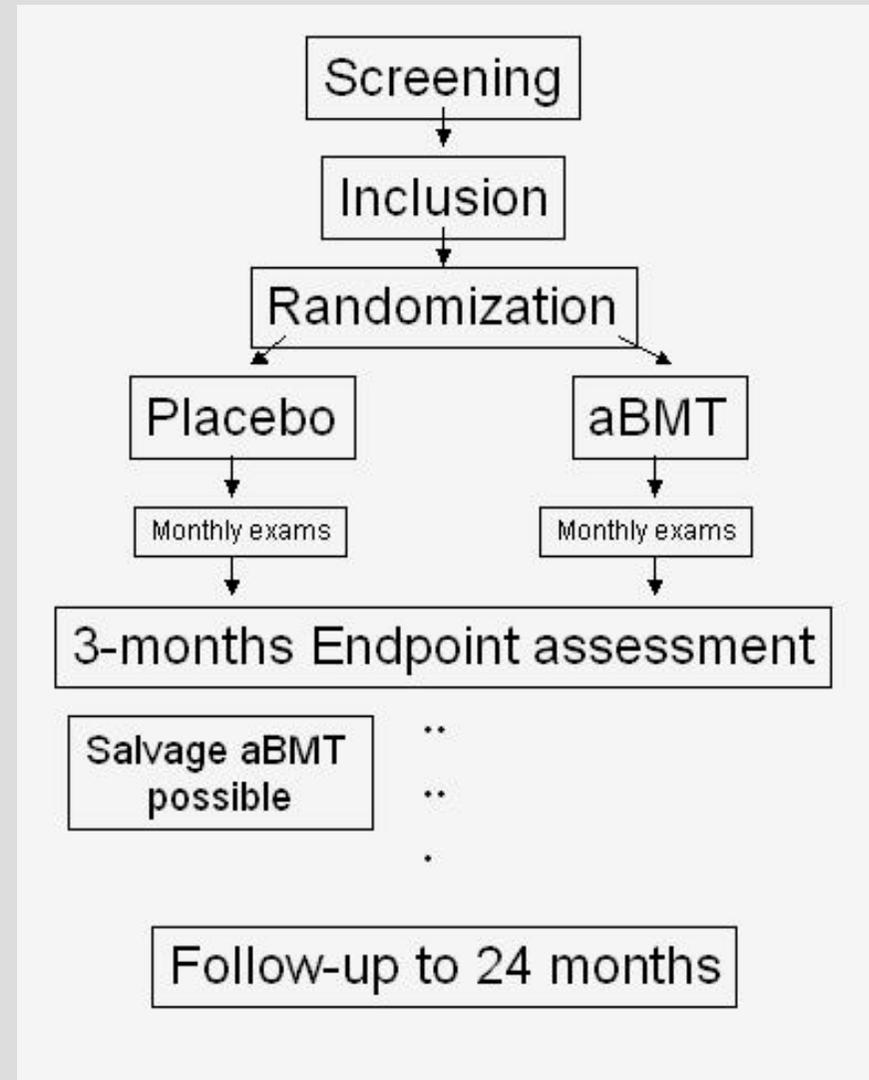
Results: Transcutaneous pO₂, n= 65, Responder(43/65-- limb salvage, red) vs. Non-Responder (22/65--Amputation black)

* p<0.01



BOne Marrow Outcomes Trial in critical limb ischemia - BONMOT-CLI:

- Investigator-initiated, Multi-Center Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study
- 90 patients
- 1:1 randomization BM Stem cells or placebo



Abwarten? Amputieren?





Stammzelltherapie

Dr. med. Dieter Scholz