



Stammzellbasierte Ansätze bei Erkrankungen der Augenoberfläche

Die Integrität der Augenoberfläche, bestehend aus Hornhaut, Limbus, Bindehaut, sowie Lidfunktion und neuronale Steuerung des Blickreflexes sind für ein gutes Sehvermögen essenziell. Erkrankungen der Augenoberfläche können insbesondere durch schwere Benetzungsstörungen, vernarbende Prozesse auf Grundlage chronischer Entzündungen oder Infektionen sowie durch thermische oder chemische Verletzungen bedingt sein [1]. Für die meisten Oberflächenerkrankungen wie dem häufigen trockenen Auge gibt es mittlerweile gute therapeutische Optionen. Dagegen repräsentiert die Limbusstammzellinsuffizienz (LSZI) bisher ein großes therapeutisches Problem. Diese Erkrankung tritt nicht nur nach Verätzungen und Verbrennungen oder im Kontext kongenitaler Augen- (z. B. Aniridie) und schwerer Systemerkrankungen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) auf, sondern auch bei chronischen Benetzungsstörungen nach multiplen Augenoperationen oder langjährigem Tragen von Kontaktlinsen. Auch wenn die Wiederherstellung der Augenoberfläche bei diesen Patienten nach wie vor eine Herausforderung darstellt, haben sich die therapeutischen Möglichkeiten, v. a. durch den Einsatz kornealer Stamm- und Vorläuferzellen, innerhalb der letzten Jahre deutlich erweitert.

So wird beispielsweise die Transplantation von ex vivo kultivierten Limbusstammzellen („cultivated limbal epithelial transplantation“, CLET) in verschiedenen klinischen Zentren erfolgreich zur Behandlung einer LSZI eingesetzt (s. *Meller und Thomasen* in

dieser Ausgabe). Die durchschnittliche Erfolgsrate, definiert als Stabilisierung der Hornhautoberfläche nach ≥ 24 Monaten, wurde mit 72 % ermittelt, wobei Patienten mit einer durch Verätzung bedingten einseitigen LSZI am meisten von einer Stammzelltransplantation profitierten [2]. Große Hoffnungen werden nun in die Markteinführung des ersten stammzellbasierten Medizinprodukts (Holoclar®; Holostem/Chiesi), das von der Europäischen Kommission zur Behandlung einer durch Verbrennung oder Verätzung bedingten LSZI genehmigt wurde, gesetzt [3, 4]. Hierbei werden den Patienten autologe Limbusstammzellen entnommen und im Labor auf einer Fibrinunterlage mithilfe muriner Feeder-Zellen kultiviert. Die Wirksamkeit des Arzneimittels wurde in einer multizentrischen retrospektiven Studie an über 100 Patienten getestet und erzielte nach 12 Monaten bei 72 % der behandelten Patienten ein erfolgreiches Ergebnis. Zur abschließenden Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels wird eine multinationale, multizentrische, prospektive Studie durchgeführt, an der u. a. auch die Universitäts-Augenkliniken Erlangen und Köln beteiligt sind. Die Herstellung und der Einsatz von derartigen innovativen, regenerativen Medizinprodukten verursachen allerdings hohe Kosten. Indische Wissenschaftler am Prasad Eye Institute in Hyderabad haben kürzlich eine einfache, aber auch wesentlich kostengünstigere Limbusepitheltransplantation („simple limbal epithelial transplantation“, SLET) eingeführt, wobei kleinste Limbusbiopsate mittels Fibrinkleber auf

humaner Amnionmembran auf dem erkrankten Auge zur In-vivo-Expansion aufgebracht werden. Die Erfolgsrate nach ≥ 12 Monaten ist mit 76 % derjenigen bei CLET vergleichbar [5].

» Die therapeutischen Möglichkeiten bei der Limbusstammzellinsuffizienz haben sich deutlich erweitert

Ungeachtet dieser positiven Erfolge, bleibt die Behandlung schwerer Augenoberflächenerkrankungen komplex und umfasst neben der Rekonstruktion des Hornhautepithels auch die Behandlung von Tränenfilmstörungen und chronischen Entzündungen und ggf. eine Rekonstruktion der Bindehaut mittels ex vivo expandierter autologer konjunktivaler Stammzellen (s. *Spaniol et al.* in dieser Ausgabe). Leider sind aktuell keine guten Therapieoptionen für die weitaus größere Gruppe von Patienten mit zweiseitiger LSZI verfügbar. Daher besteht nach wie vor großer Bedarf, die Eignung alternativer autologer Stammzellquellen, wie z. B. Haarfollikel, zu evaluieren und die bestehenden zellbasierten Therapien weiterzuentwickeln, um beispielsweise das latente Risiko von xenogenen Produkten wie tierische Seren und murine Feeder-Zellen zu vermeiden. Murine Feeder-Zellen fungieren als „Surrogatnische“, indem sie das Wachstum der limbalen bzw. konjunktivalen Stammzellen und den Erhalt ihrer Eigenschaften in vitro fördern, eine Aufgabe, die in vivo von

Signalen aus der lokalen Mikroumgebung, der sog. Stammzellnische, geleistet wird. Ein primäres Ziel fortschrittlicher stammzellbasierter Tissue-Engineering-Strategien ist es daher, Schlüsselfaktoren des spezifischen Mikromilieus (Matrixkomponenten, Nischenzellen, Wachstumsfaktoren) kontrolliert und reproduzierbar in vitro nachzuahmen, um die Stammzellfunktion im Transplantat aufrechtzuerhalten.

Große Fortschritte bei der Identifizierung Limbus-spezifischer Nischenkomponenten und der Entwicklung neuer biosynthetischer Trägermaterialien haben in den letzten Jahren neue Tissue-Engineering-Strategien zur Generierung von Hornhautepithelgewebe angestoßen, die zurzeit labor- und tierexperimentell evaluiert werden (s. *Eberwein und Reinhard* in dieser Ausgabe). Vielversprechende experimentelle Ansätze sind z. B. biomimetische Hydrogele aus biofunktionellen Polymeren, die mit spezifischen Nischenfaktoren wie Matrixmolekülen oder Wachstumsfaktoren präfunktionalisiert werden (s. *Schlötzer-Schrehardt et al.* in dieser Ausgabe). Weitere attraktive Optionen für eine individualisierte Therapie eröffnen sog. induzierte pluripotente Stammzellen, die aus patienteneigenen Körperzellen wie Hautfibroblasten durch Reprogrammierung gewonnen und in die gewünschten limbalen oder konjunktivalen Vorläuferzellen differenziert werden [6]. Entscheidend für zukünftige Entwicklungen wird sein, die Regulation der Stammzellhomöostase besser zu verstehen, um die klinischen Langzeitergebnisse, insbesondere auch bei schweren beidseitigen Erkrankungen, zu verbessern.



Prof. Dr. U. Schlötzer-Schrehardt



Prof. Dr. F.E. Kruse

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. U. Schlötzer-Schrehardt

Augenklinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum Erlangen Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland
Ursula.Schloetzer-Schrehardt@uk-erlangen.de



Prof. Dr. F. E. Kruse

Augenklinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum Erlangen Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland
Friedrich.Kruse@uk-erlangen.de

Interessenkonflikt. U. Schlötzer-Schrehardt und F.E. Kruse geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kruse FE, Cursiefen C, Seitz B, Völcker HE, Naumann GO, Holbach L (2003) Klassifikation der Erkrankungen der Augenoberfläche. Teil 1. *Ophthalmologie* 100:899–915
2. Holland EJ (2015) Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future. *Cornea* 34(Suppl 10):S9–S15
3. Bakker A, Langer B (2015) Zelltherapeutika – eine innovative Therapieoption in der Ophthalmologie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015(58):1259–1264
4. Pellegrini G, Lambiase A, Macaluso C, Pocabelli A, Deng S, Cavallini GM, Esteki R, Rama P (2016) From discovery to approval of an advanced therapy medicinal product-containing stem cells, in the EU. *Regen Med* 11:407–420
5. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS (2016) Simple limbal epithelial transplantation: long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns. *Ophthalmology* 123:1000–1010
6. Hayashi R, Ishikawa Y, Ito M, Kageyama T, Takashiba K, Fujioka T, Tsujikawa M, Miyoshi H, Yamato M, Nakamura Y, Nishida K (2012) Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium. *PLOS ONE* 7:e45435

Terminankündigung

DOG 2017

Berlin, 28.9. - 1.10.2017
Deutsche Augenheilkunde international
Abstracteinreichung 1.2. – 31.3.2017
Benachrichtigung der Autoren im Juni 2017
Frühbucherrabatt bis 10.7.2017

Veranstalter:

DOG - Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. und Interplan Congress, Meeting & Event Management AG, Office Hamburg, Kaiser-Wilhelm-Straße 93, 20355 Hamburg

AAD 2018

Düsseldorf, 13.03. - 17.03.2018
Kongressorganisation: Berufsverband der Augenärzte e.V. (BVA)
Teerstegenstr.12
40474 Düsseldorf

DOG 2018

Bonn, 27.9. - 30.9.2018