

Aktueller Stand der Zelltherapie mit Stammzellen, Schweineinselnzellen, bioartificial Pankreas des VANGUARD Projekts

Prof. Dr. med. Jochen Seißler

Med. Klinik IV – Campus Innenstadt

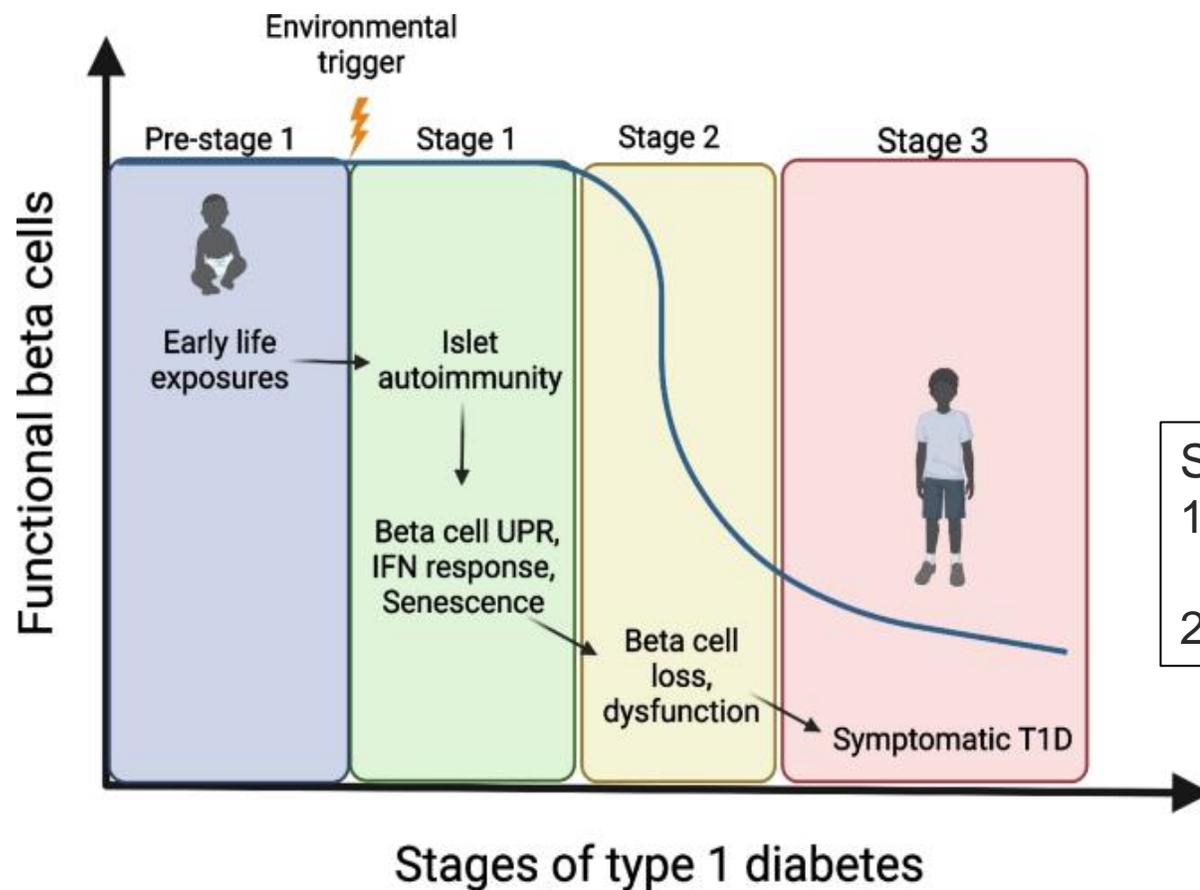
Klinikum der Universität München

LMU

Interessenskonflikte

- Keine

Pathogenese des Typ 1 Diabetes



Stage 2 Typ 1 Diabetes:

1. mindestens 2 positive Autoantikörper
2. Dysglykämie unterhalb Diabeteskriterien im 75g oGTT

Therapieziel bei Typ-1 Diabetes mellitus:

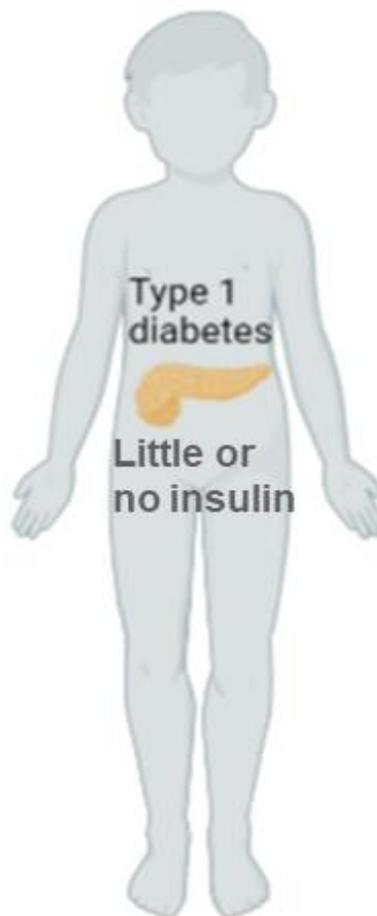
**Optimierte Stoffwechseleinstellung
ohne Gefahr der Unterzuckerung**

Typ 1 Diabetes



Lebenslange Insulintherapie
Hohe Komplikationsrate
Erhöhte Mortalität

- ICT
- Insulinpumpe
- Hybrid closed-loop System (AID)



Betazell-Ersatztherapie

- Pankreastransplantation
- Inselzell-Allotransplantation

Wer ist Kandidat für eine Transplantation?

Allgemeine Einschlusskriterien	Allgemeine Ausschlusskriterien	Spezifische Ausschlusskriterien für
Terminale Niereninsuffizienz	Alter <18 oder >50-60 (Pankreas) Alter <18 oder >65 (Inseln)	Inselzelltransplantation
Vorangegangene Nierentransplantation	C-Peptid-Restsekretion (nach Glucagon iv >0.5 ng/ml)	BMI >28 kg/m ²
Simultane oder vorangegangene andere Organtransplantation	Kreatinin-Clearance <45 ml/min	Wesentliche Insulinresist. (Bedarf >0.9 IE/kg)
Rezidivierend schwere Hypoglykämie bei Wahrnehmungsstörung	Schwere Allgemeinerkrankung (Lunge, Leber, Herz, Makroangiopathie)	
Schwere, rasch progrediente Neuropathie oder Retinopathie o. Nephropathie (Einzelfallentscheidung)	Unbeh. koronare Herzerkrankung	
	Malignom (außer geheilt / rezidivfrei >5 J.)	
	Floride Infektionen	
	Florides Ulcus ventriculi/duodeni	
	Psychose, Non-Compliance	
	Medikamenten-/Drogenabusus	

Pankreastransplantation / Inselzelltransplantation bei Typ 1 Diabetes

Ersatz der Betazellfunktion durch

...Transplantation:

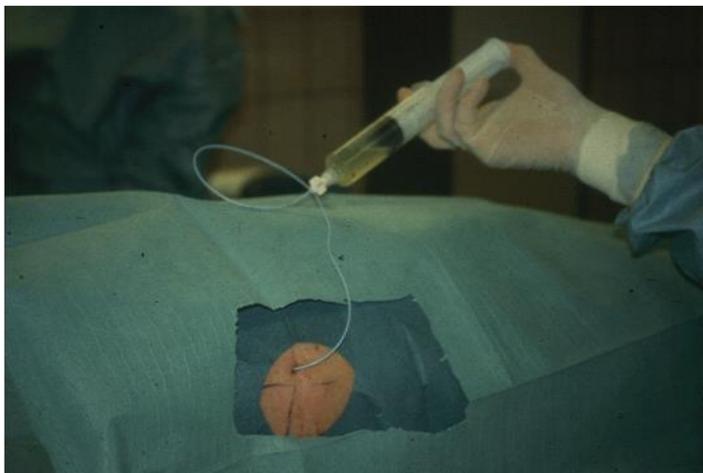
Insulinunabhängigkeit, Normoglykämie ohne Hypoglykämie

Stopp der Progression von Folgeerkrankungen

Verbesserung von Lebensqualität

aber: mögliche Folgen einer lebenslange Immunsuppression
Morbidität/Komplikationen durch den Eingriff

Inselzelltransplantation

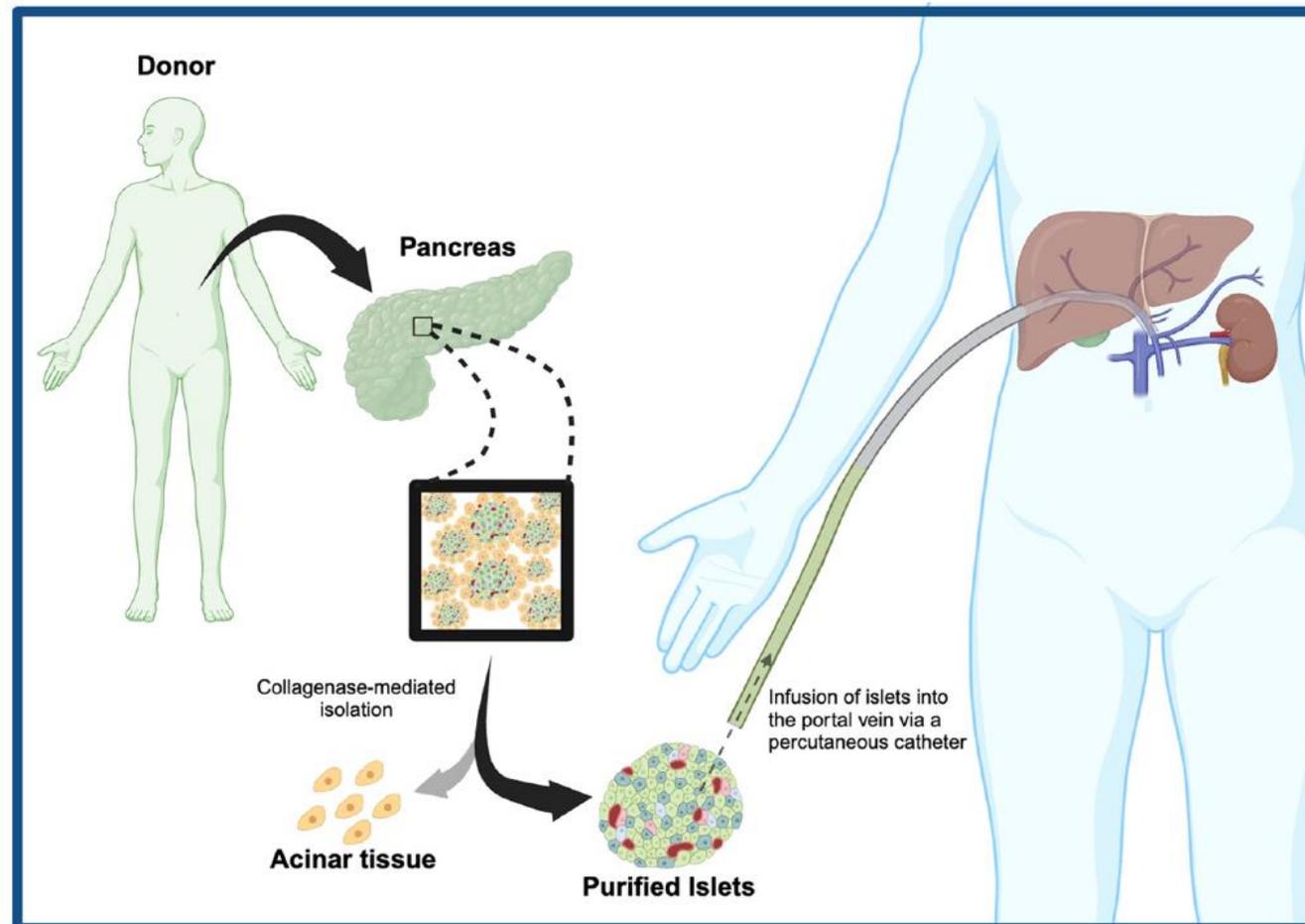


Sehr arbeitsaufwendige Präparation der Inseln

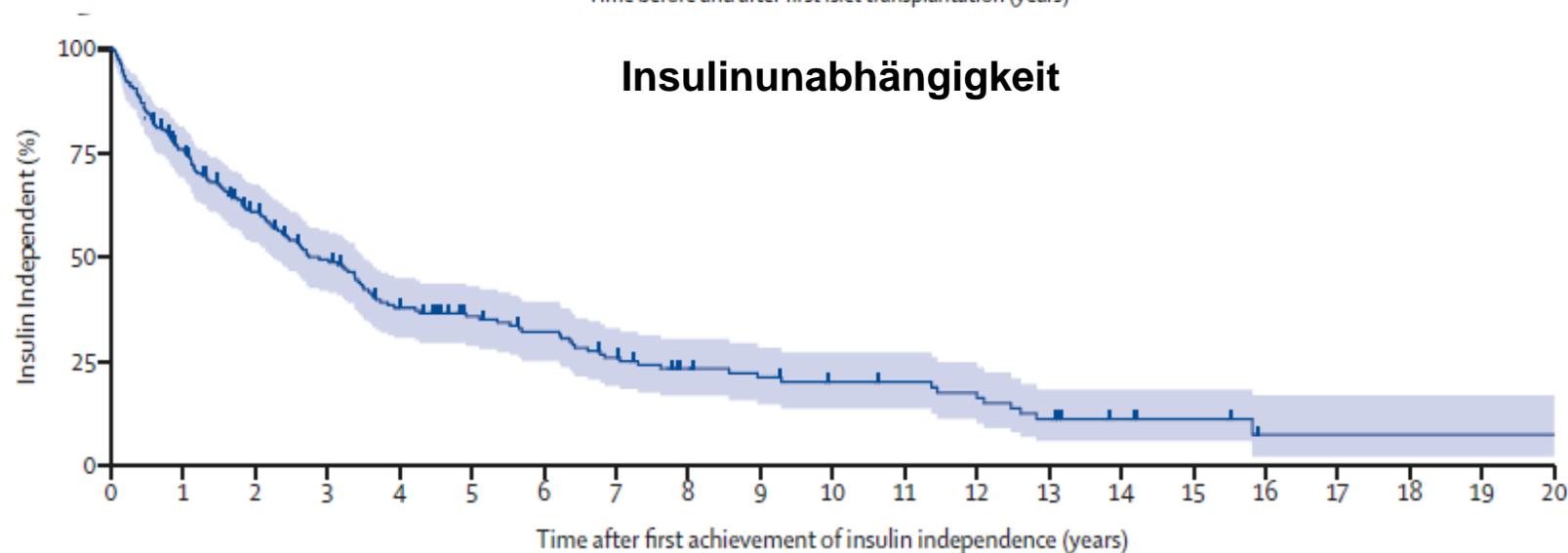
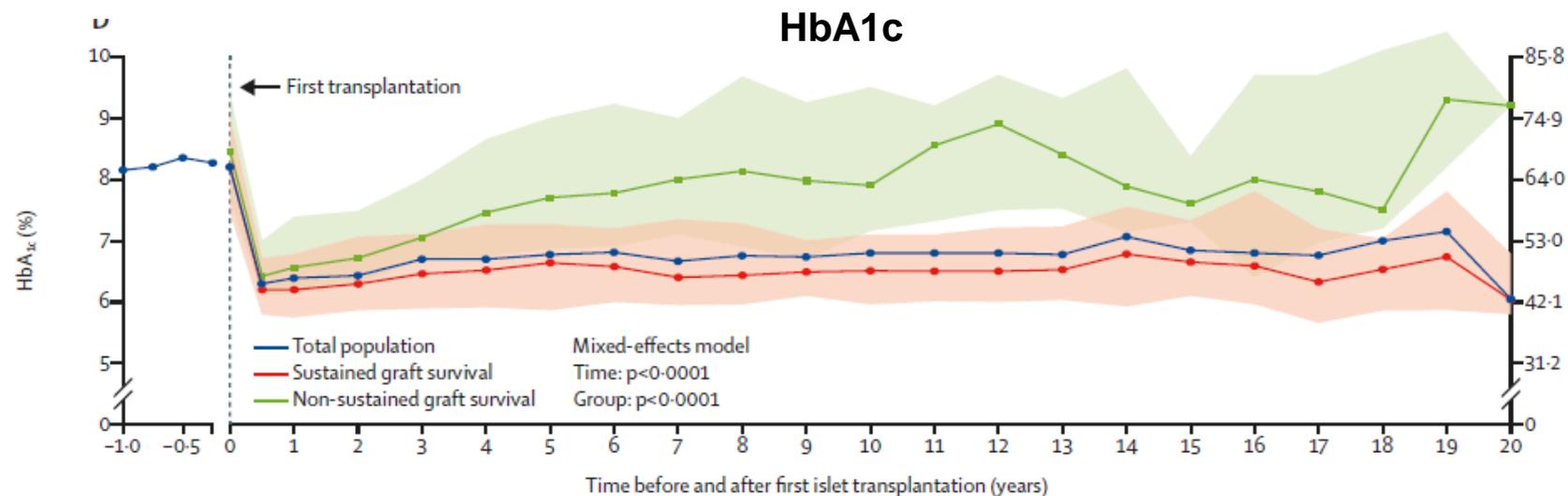
Begrenzte Zahl an Organspendern

Begrenzte Erfolgsrate (Insulinunabhängigkeit)

Zahl der Transplantationen < 10 /Jahr in fast allen Zentren

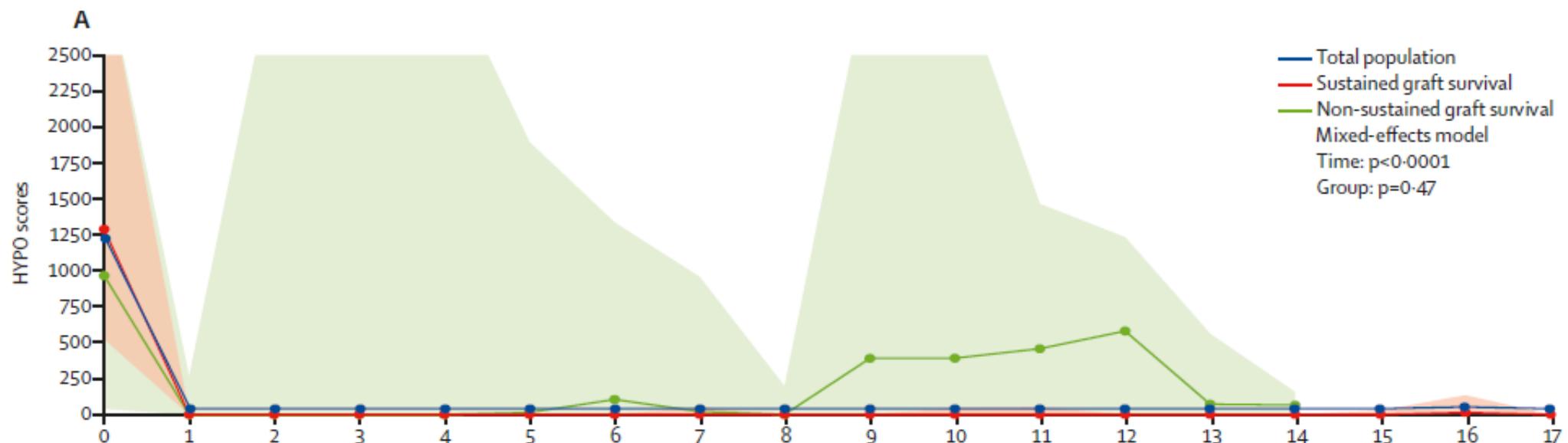


Ergebnisse der Inselzelltransplantation



Ergebnisse der Inselzelltransplantation - Hypoglykämien

Deutliche Reduktion der Hypoglykämien
Verbesserung der Hypoglykämie-Wahrnehmung



Neue Entwicklungen

Wird der Typ 1 Diabetes bald heilbar sein?

Zelltherapie des Typ 1 Diabetes

Transplantation von humanen Inseln von Organspendern

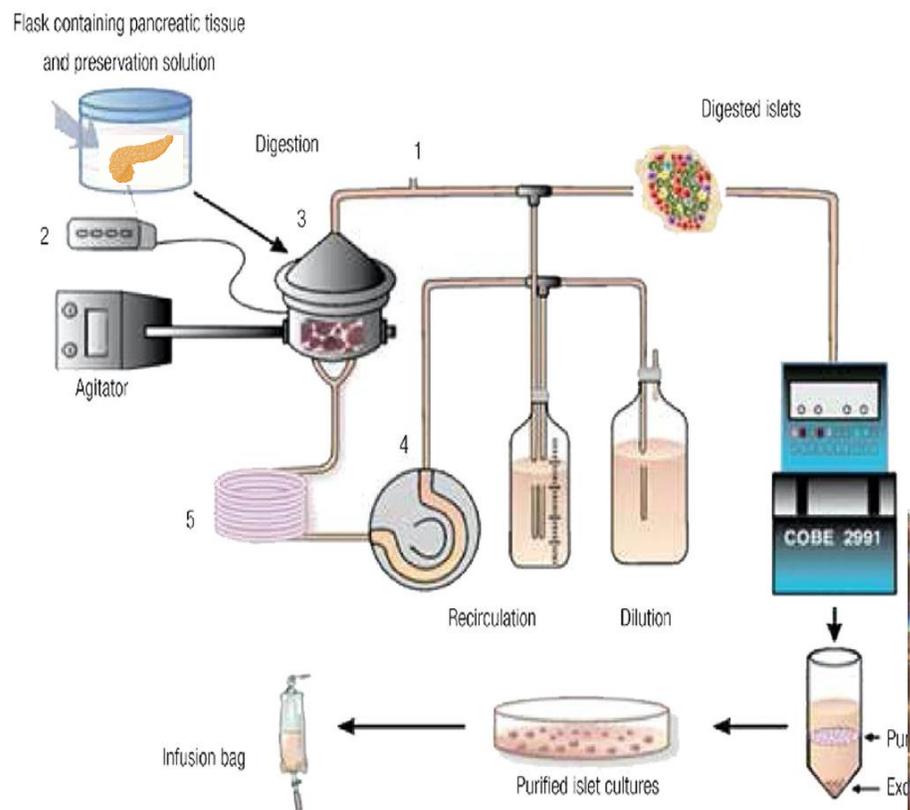
Betazellen generiert aus humanen embryonalen Stammzellen (hES)

Betazellen generiert aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC)

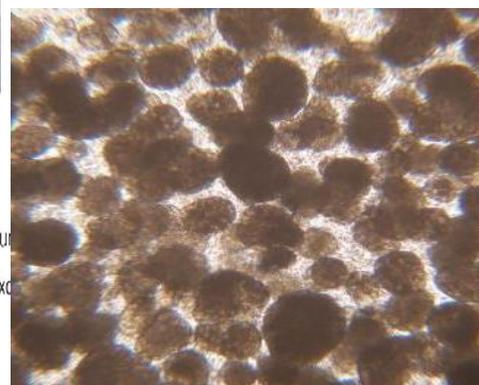
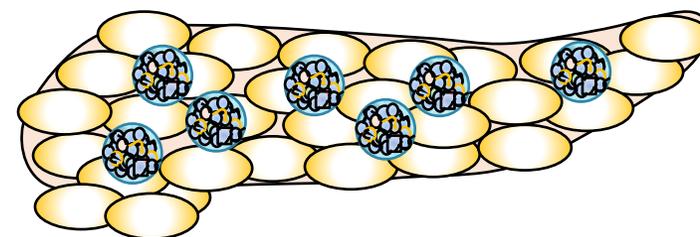
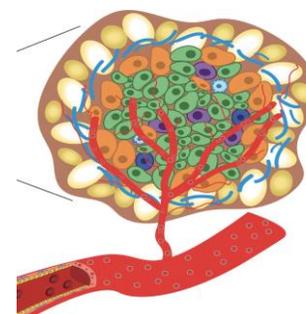
Isolierte Inseln aus genetisch modifizierten Schweinen
(Xenotransplantation)

Inselisolierung für die Transplantation

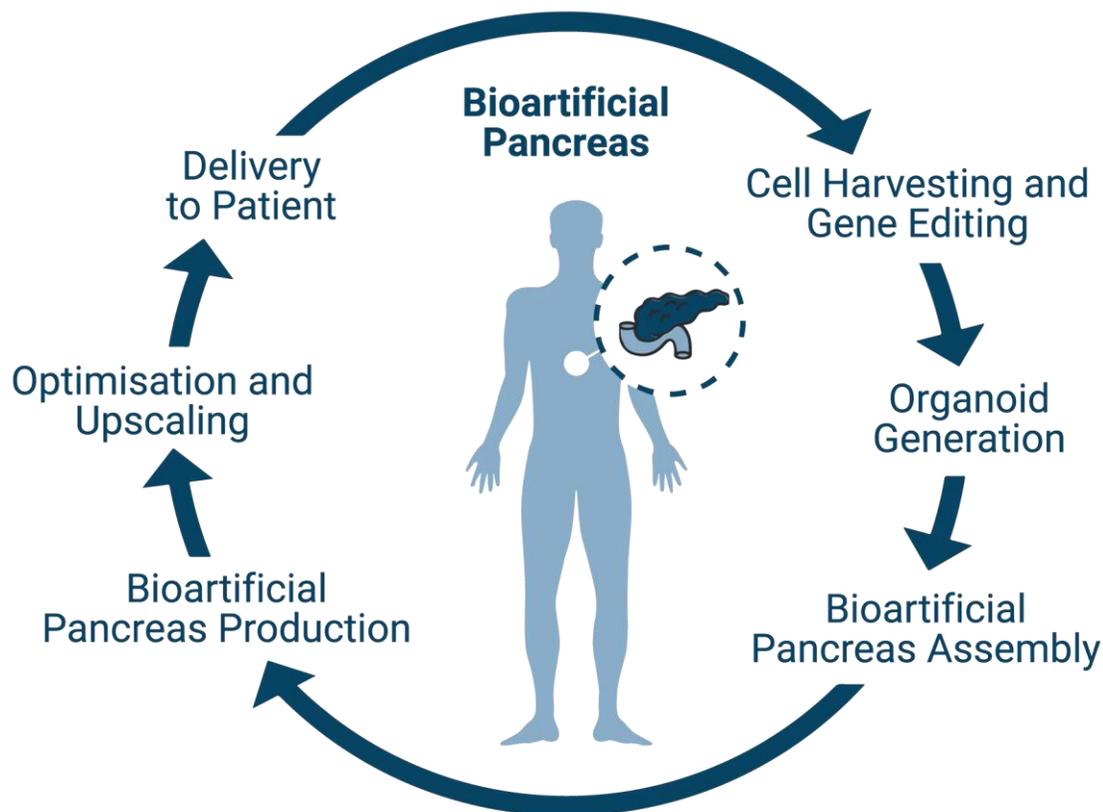
Isolierung von humanen Inselzellen



Verlust von Matrix und Gefäßversorgung



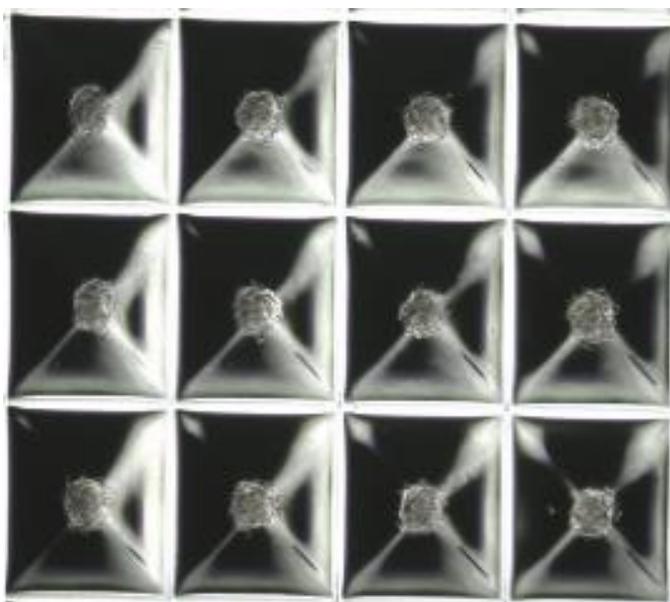
„Bioartificial Pancreas“



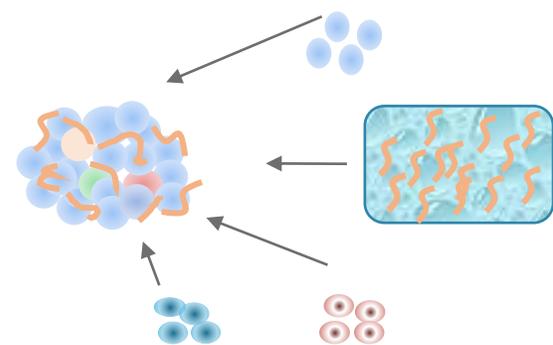
This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement no. 874700

**Generierung eines
vorvaskularisierten,
sich selbst-schützenden
Inselzell-Transplantats**

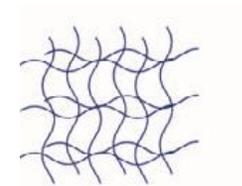
Herstellung von Mini-Islet-Organen



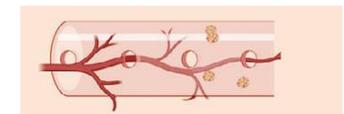
Zellquellen
 Humane Inselzellen
 Porzine Inselzellen
 Aus Stammzellen generierte Betazellen



Zellmatrix
 Amniogel
 Hydrogel
 Dezellularisierte Organmatrix



Unterstützer-Zellen
 Gefäßzellen
 Immunmodulierende Zellen
 Matrixproduzierende Zellen

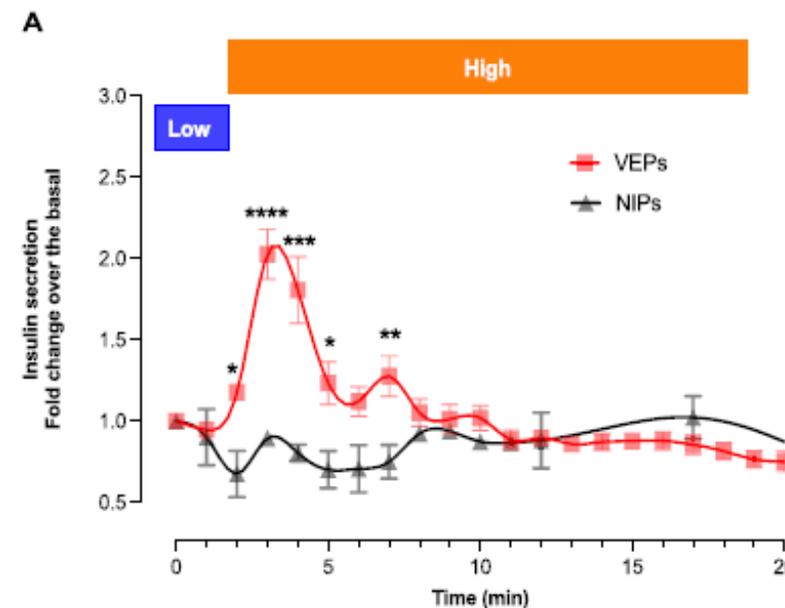
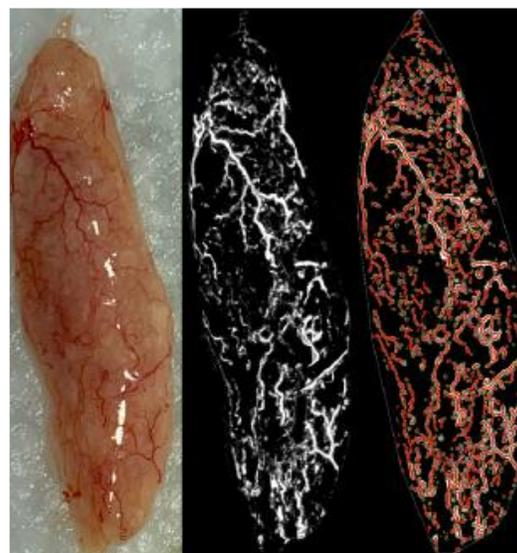
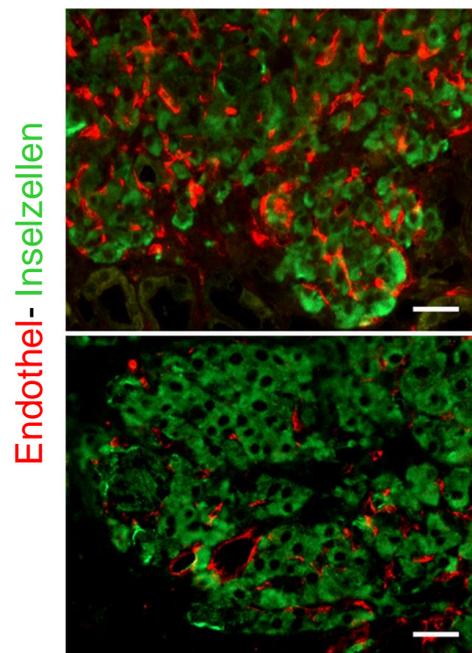




Verbesserung der Vaskularisierung; evtl. subkutane Tx möglich

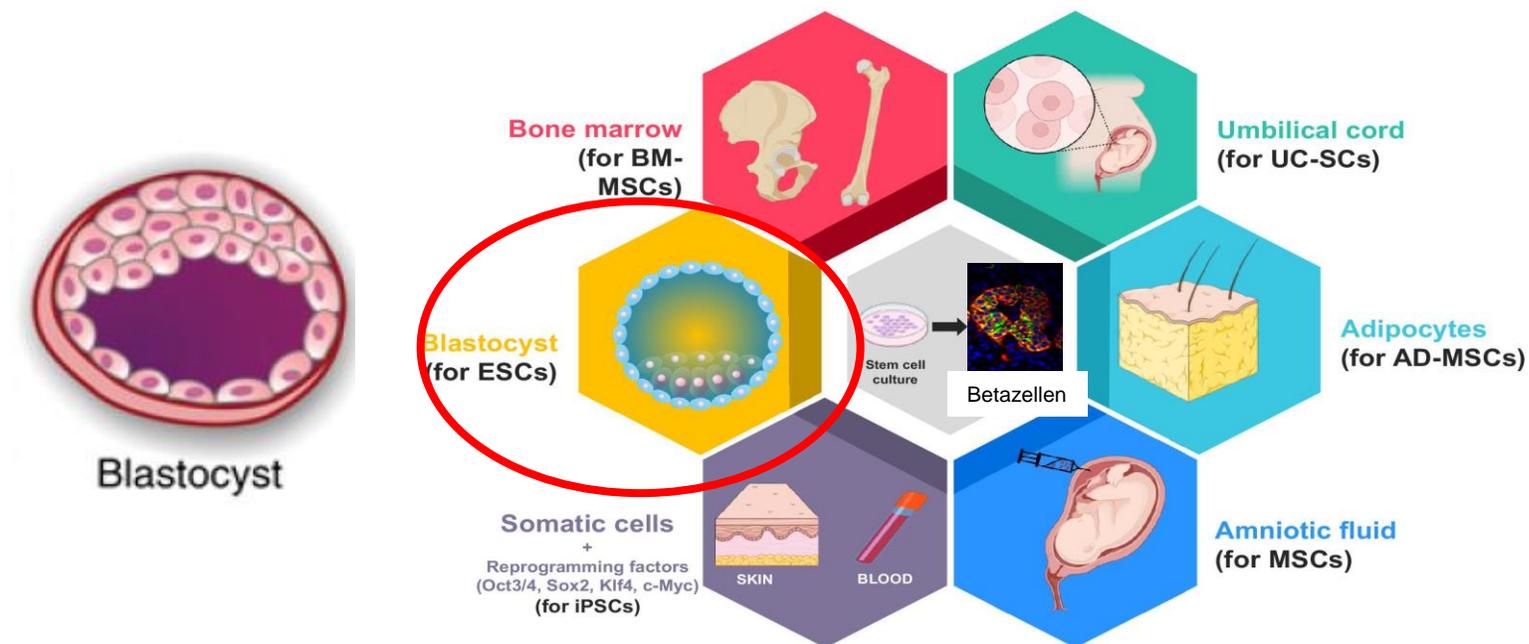
Verbesserung der Betazellausreifung und Funktion

Modulation der Immunabwehr

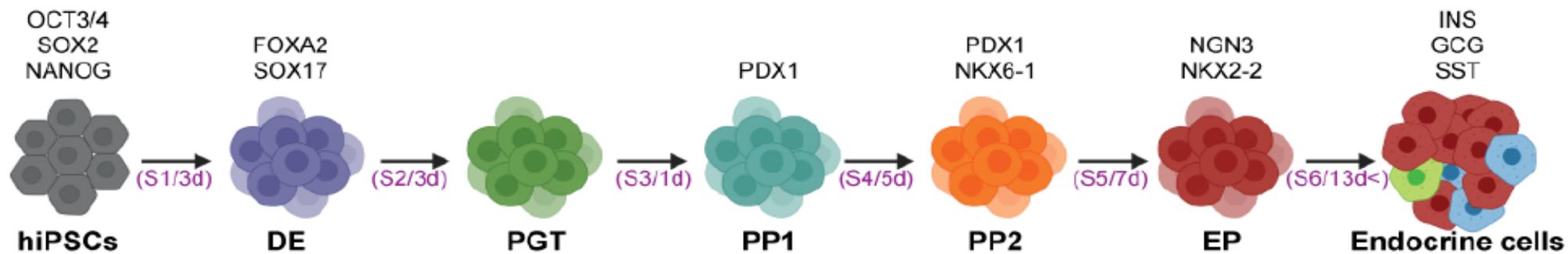


Citro A et al. Nature Biotechnol 2023; Lebreton F et al. Nat Communication 2019

Stammzellquellen für die Zelltherapie

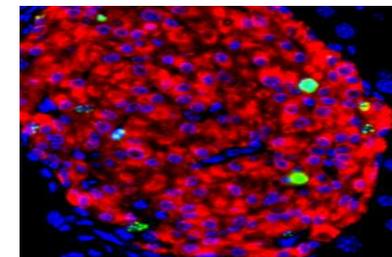


B



Zellersatztherapie für Typ 1 Diabetes

Vertex Pharmaceuticals / Viacyte



Phase I clinical studies using stem cell derived differentiated beta cells

VX-880: stem cell-derived, fully differentiated pancreatic islet cell replacement therapy (portal vein) + immunosuppressive Therapie

Von 12 Patienten haben 11 die Insulindosis reduziert,
3 entwickelten eine Insulinunabhängigkeit
Alle Pat. erreichten einen HbA1c < 7.0% und
time-in-range > 70%.

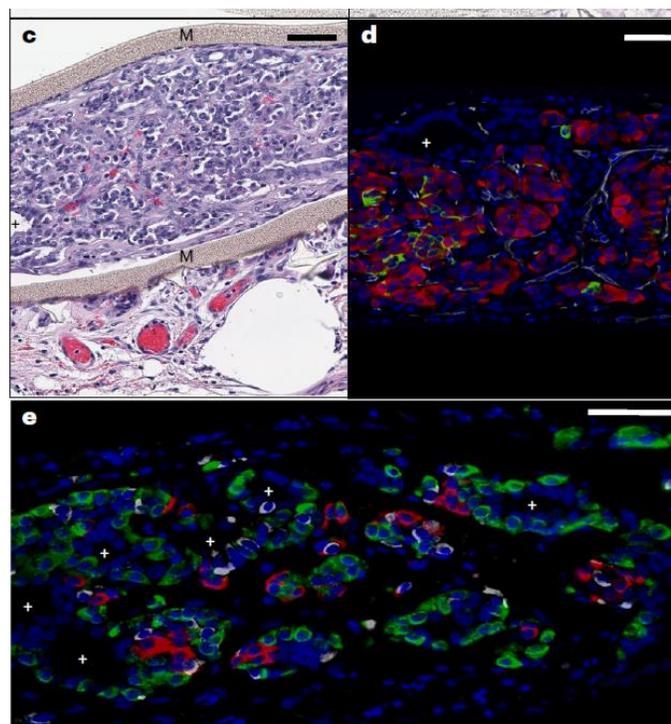
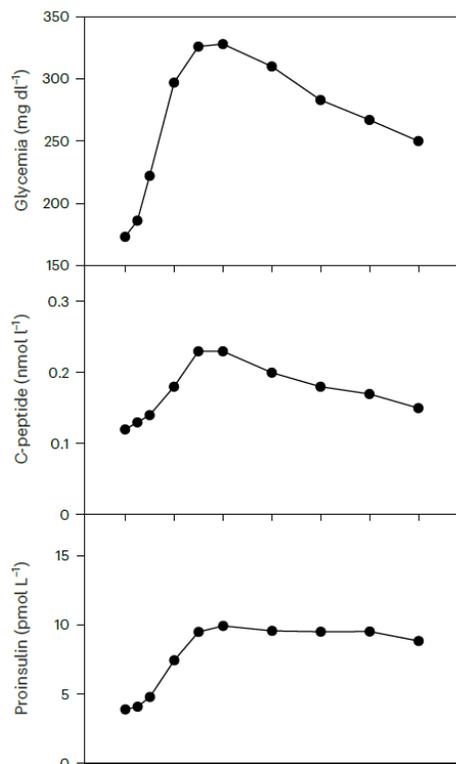
Keine schweren Stammzell-assoziierten Nebenwirkungen

Die Studie wurde auf 37 Teilnehmer/innen ausgeweitet



Encapsulated stem cell-derived β cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes

Monat 6

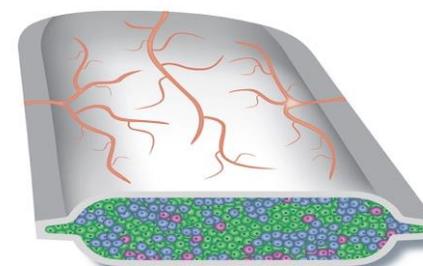


10 Typ 1 Diabetiker mit nicht nachweisbarem C-Peptid

3/10 C-Peptide $\geq 0,1$ nmol-nach > 6 Monaten

Verbesserte BZ Werte und reduzierte Insulindosis

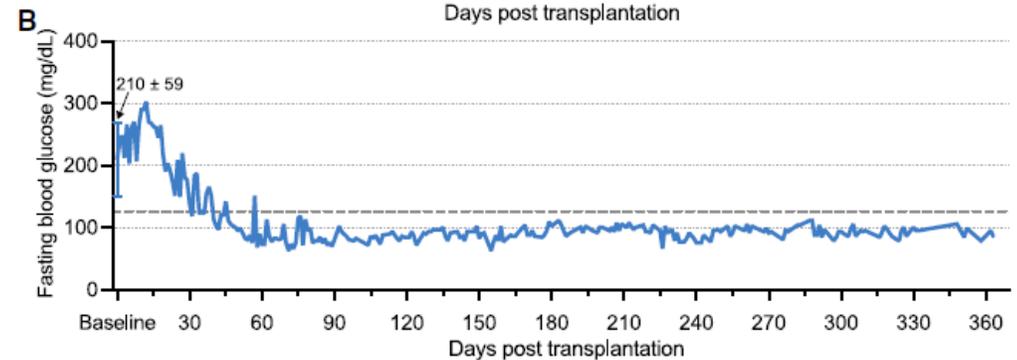
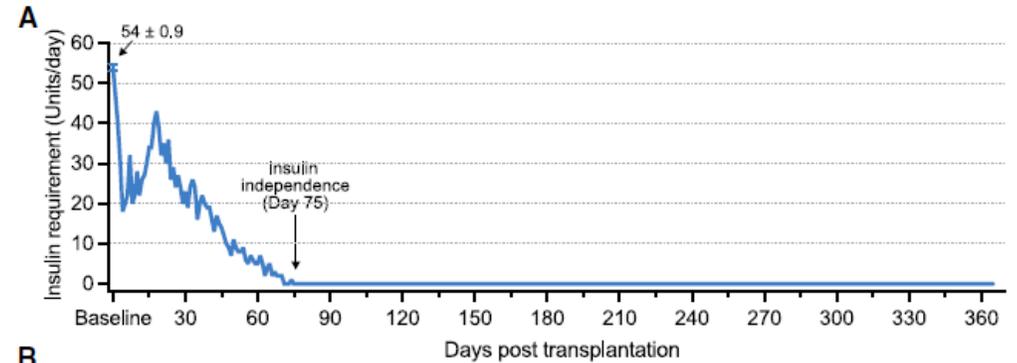
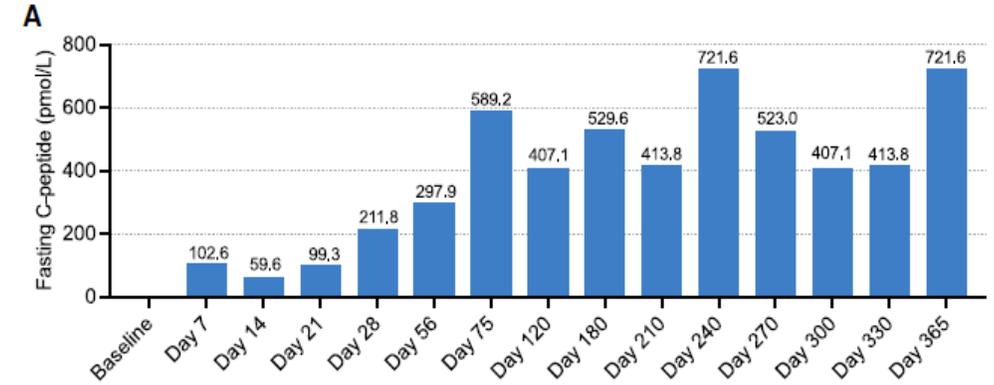
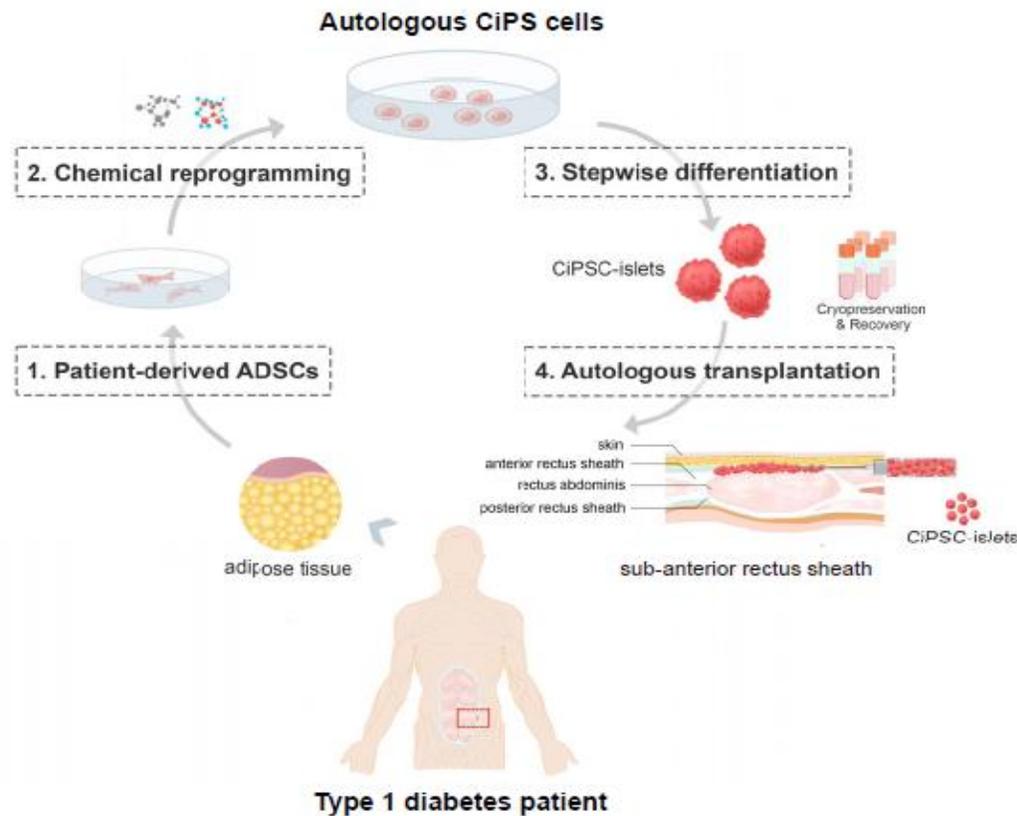
Betazellmasse in den Devices bis zu 4% der initialen Zellmasse



**Vertex VX-264 Study
Start 2025**

Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient

Pat.: 25 Jahre, seit 11 Jahren T1D; Z.n. 2x Lebertransplantation, 1x Pankreas; Häufige BZ Entgleisungen und Hypoglykämien; C-Peptid nicht nachweisbar

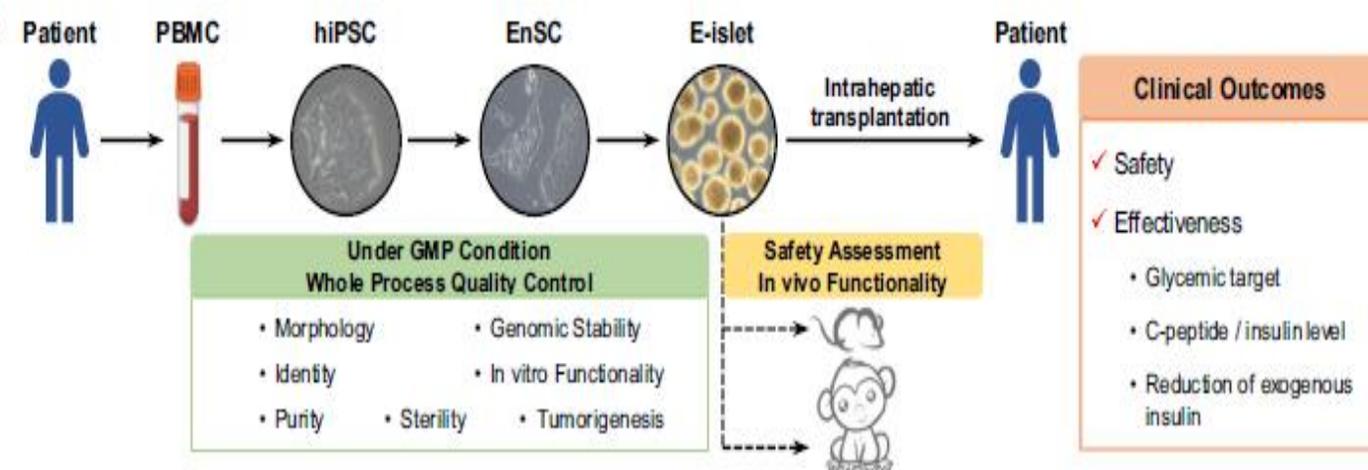
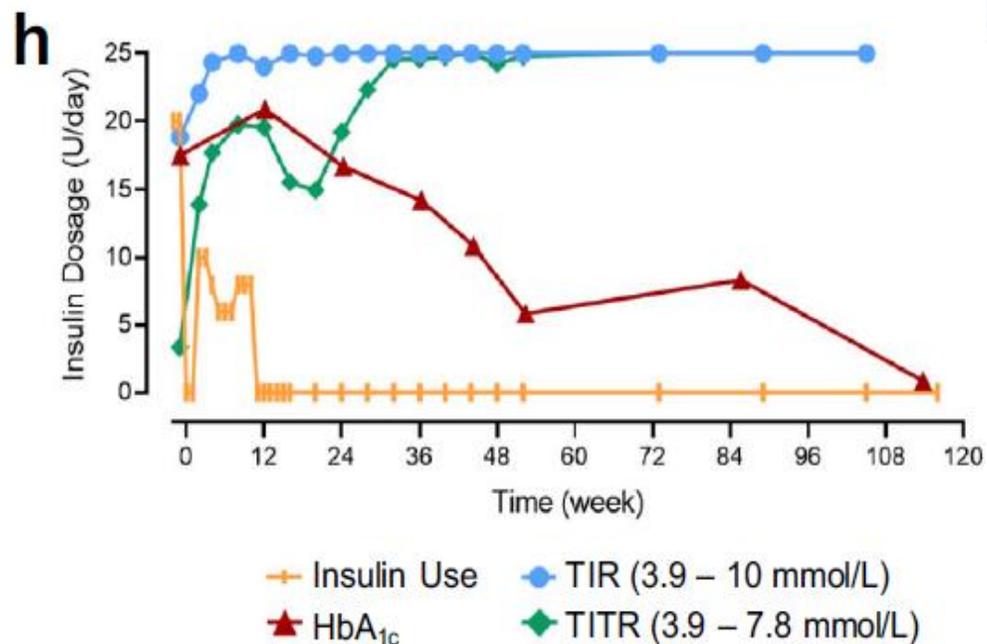


CORRESPONDENCE

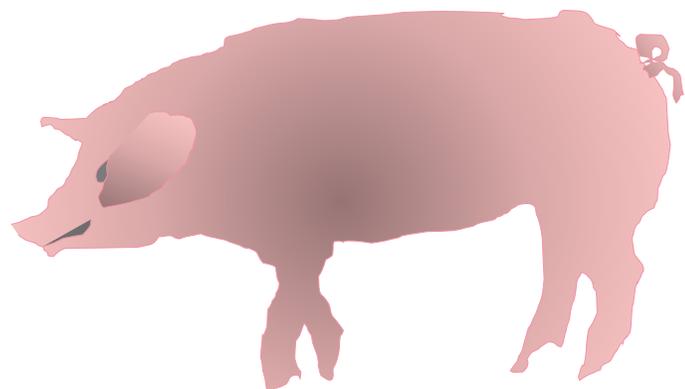
Open Access

Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue

Pat 59 Jahre seit 25 Jahren T2D; Z.n. Nieren-
 transplantation; Häufige BZ Entgleisungen und
 Hypoglykämien; Insulindosis 20IE/Tag



Xenotransplantation

**Vorteile:**

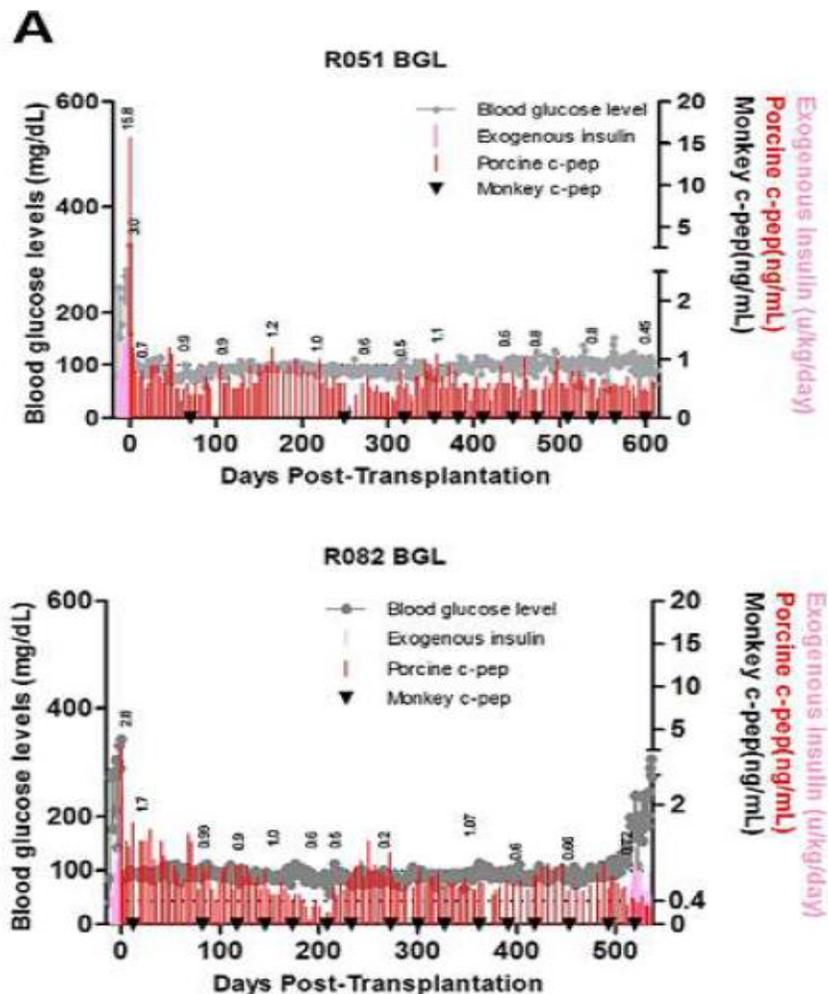
Verfügbarkeit

Klinische Erfahrung mit Schweineinsulin

Voll ausgereifte Inselzellen

Kein Tumorrisiko bei Verwendung einer charakterisierten Zuchtlinie

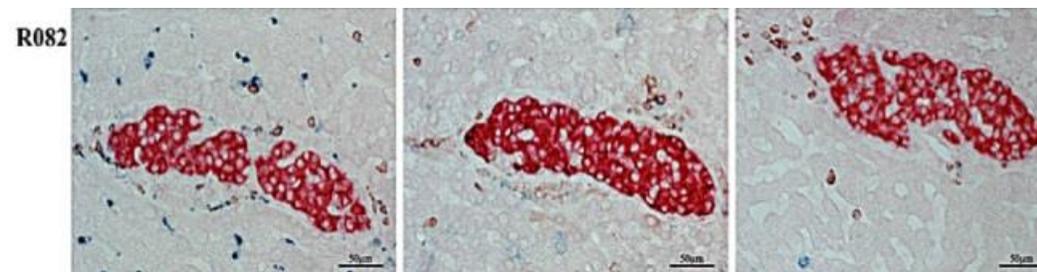
Schweineinseln zeigen hohe Therapieeffektivität: Langzeit-Diabetesheilung in verschiedenen Tiermodellen



Starke Immunsuppression notwendig:

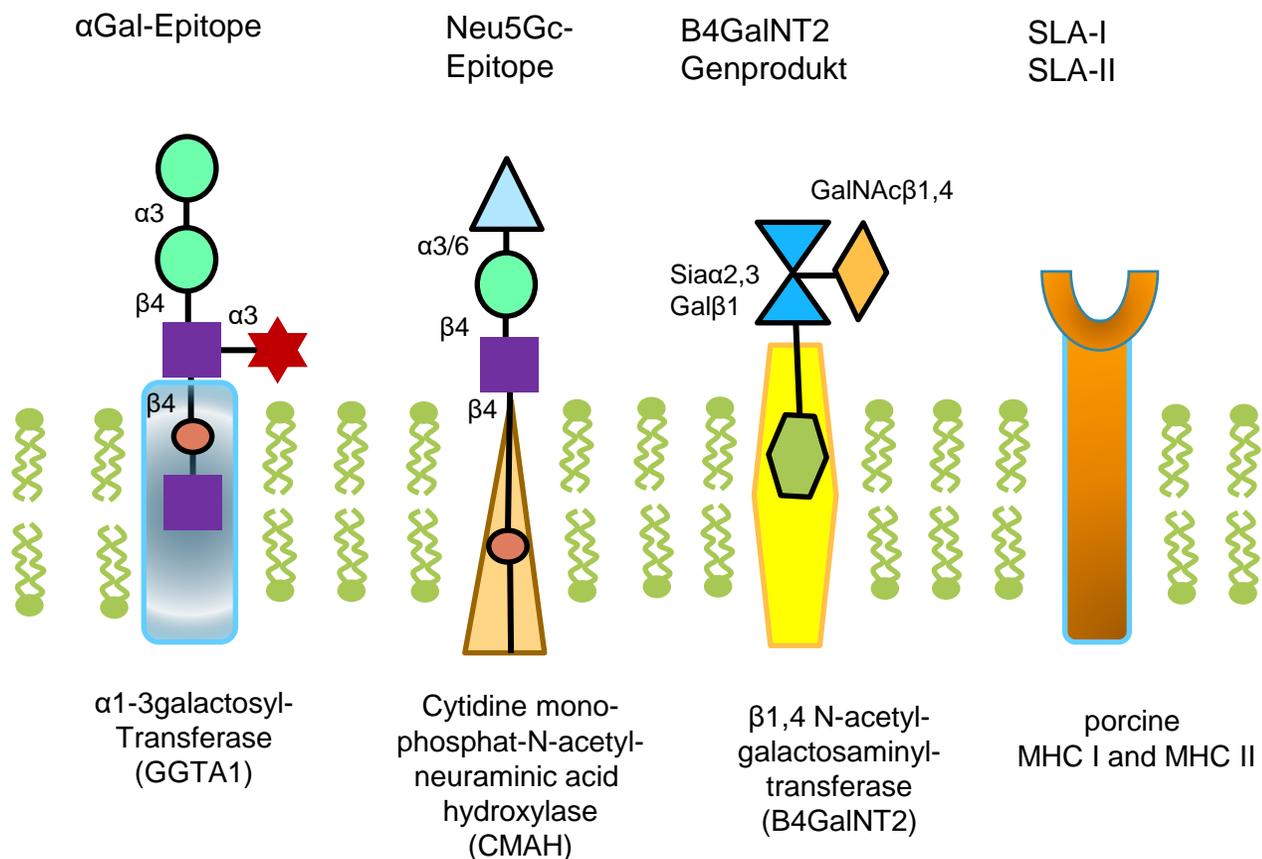
Induktion Therapie:
 ATG, anti-CD154-Ab,
 Anti-TNF α -Ab, CVF

Erhaltungstherapie:
 sirolimus, **anti-CD154-Ab**

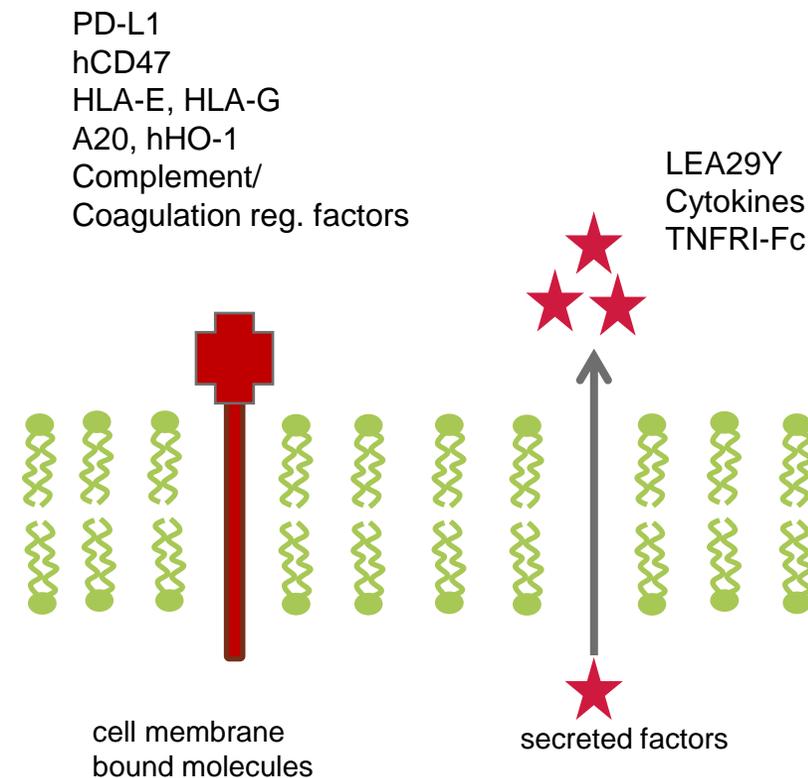


Genetische Veränderungen zur Reduktion der Immunreaktion

Xenoantigen knockout

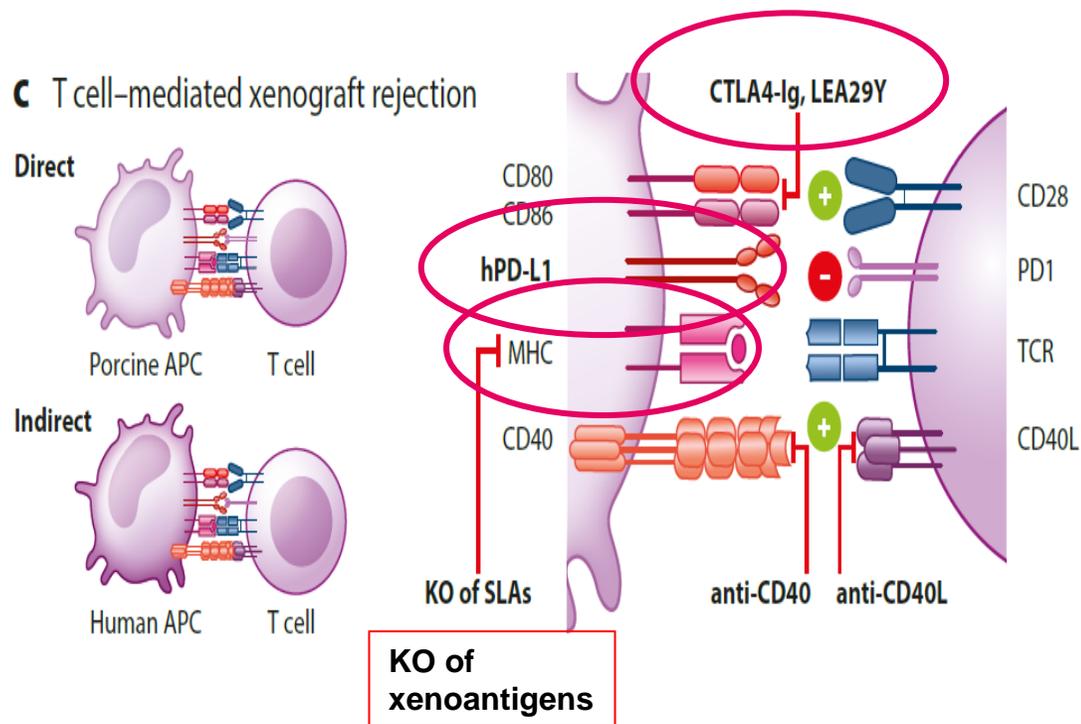


Transgene Überexpression



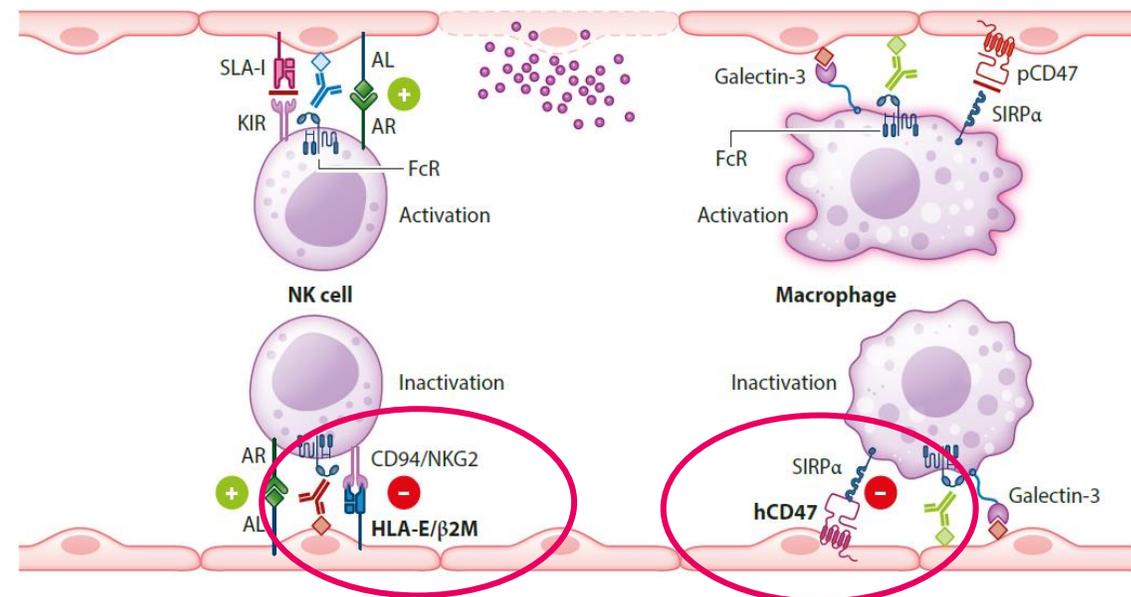
Mechanismen der Xenograft-Abstoßung und Immunprotektion

Adaptive immunity



Innate immunity

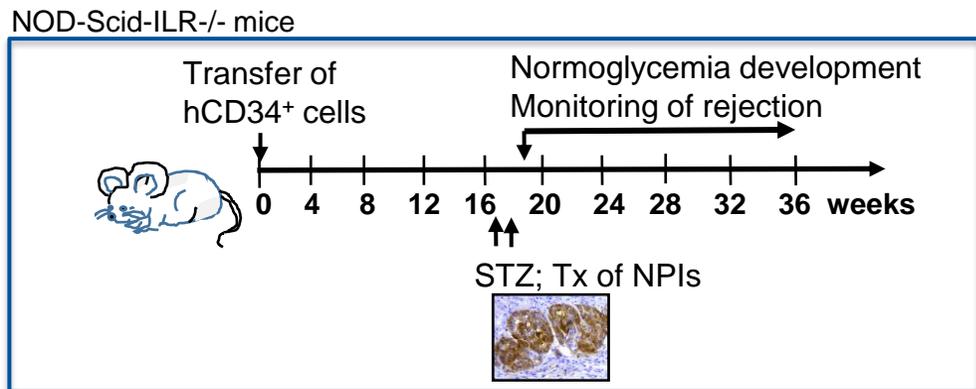
b Xenograft rejection by NK cells and macrophages



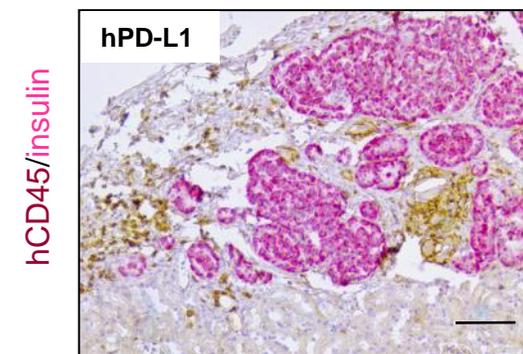
Ali et al. Annual Rev Animal Biosciences 2024; 12

Herstellung von sich selbst schützenden Inseln, die für das Immunsystem nicht mehr sichtbar sind

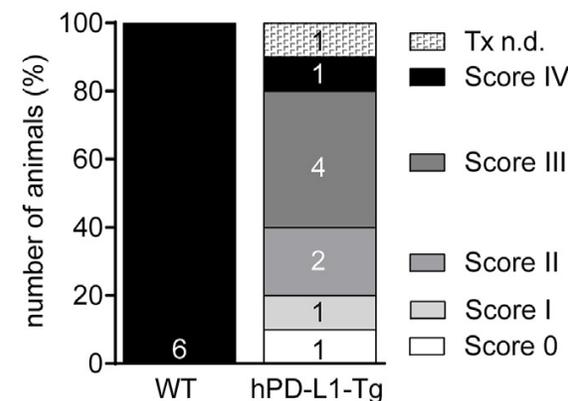
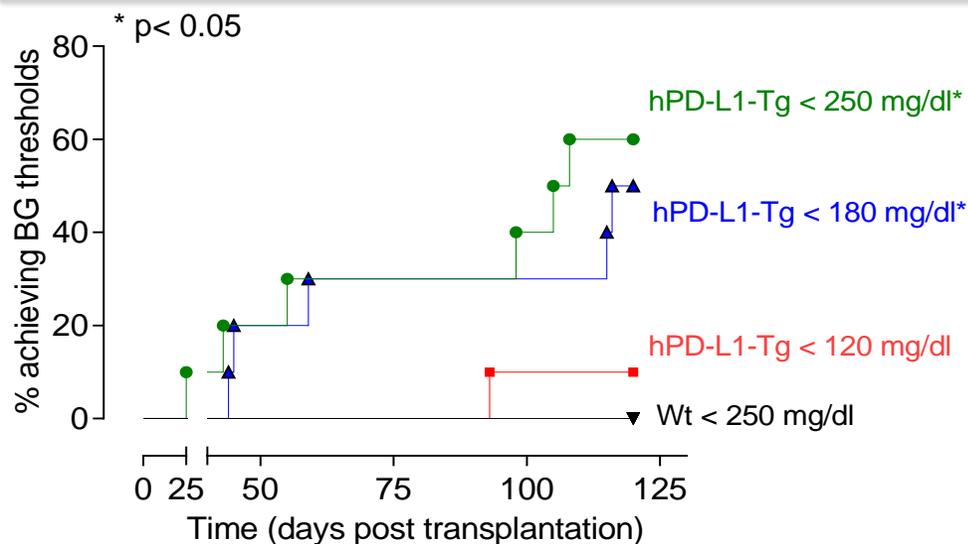
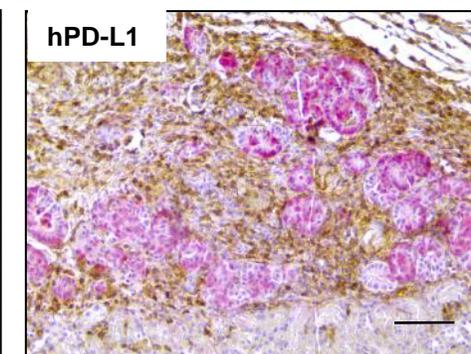
Expression von hPD-L1 in Schweineinseln reduziert die Human-anti-Schwein Abstoßungsreaktion



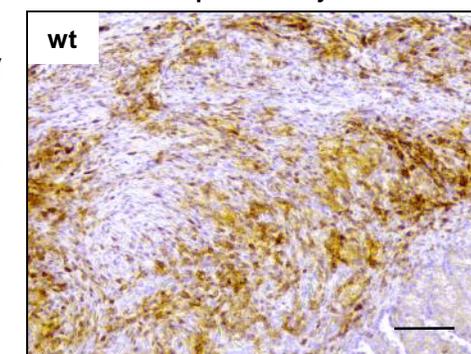
intermediate infiltration



strong infiltration



complete rejection



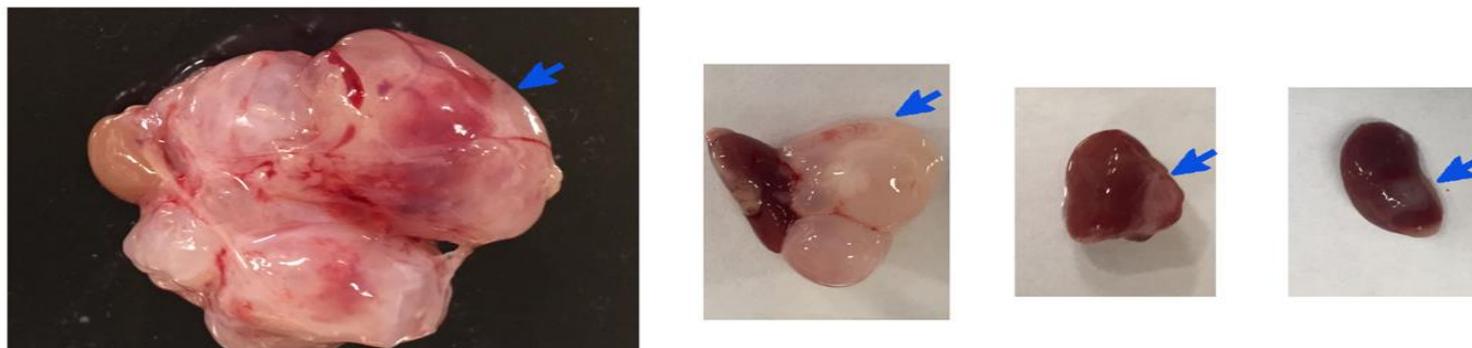
Stammzelltherapien – Sicherheit?

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23525-x>

OPEN

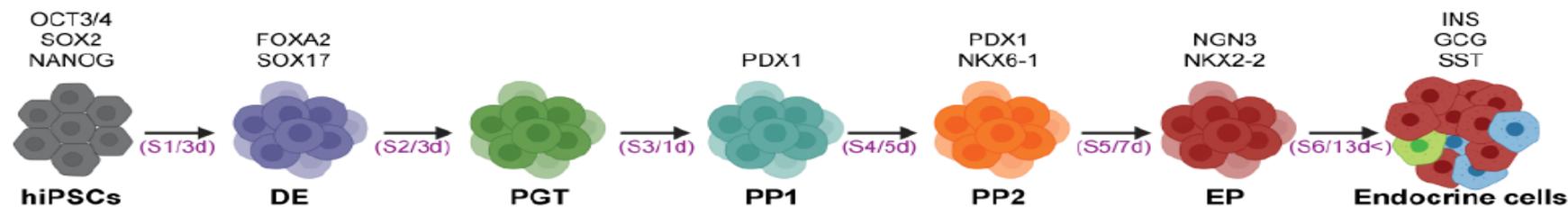
Chemical combinations potentiate human pluripotent stem cell-derived 3D pancreatic progenitor clusters toward functional β cells

Haisong Liu^{1,5}, Ronghui Li^{1,5}, Hsin-Kai Liao^{1,5}, Zheyang Min², Chao Wang¹, Yang Yu^{1,2}, Lei Shi¹, Jiameng Dan¹, Alberto Hayek³, Llanos Martinez Martinez⁴, Estrella Nuñez Delicado⁴ & Juan Carlos Izpisua Belmonte¹



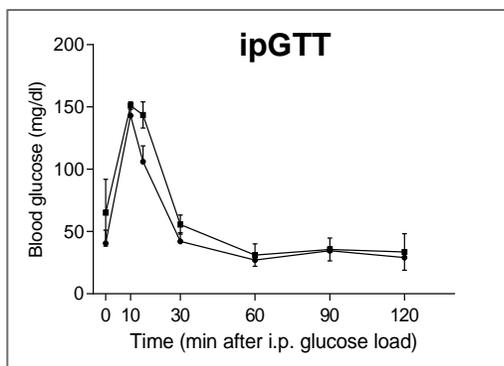
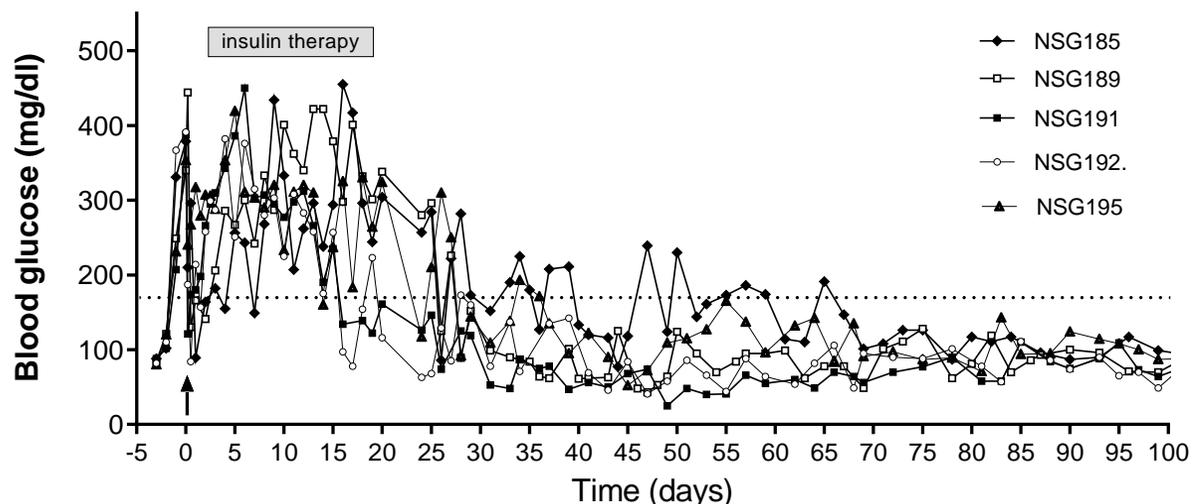
Liu et al. Nature Biotechnol 2021

B



Transplantation von aufgereinigten iPSC- Betazellen normalisiert Blutzucker, kann aber zur Zystenbildung führen

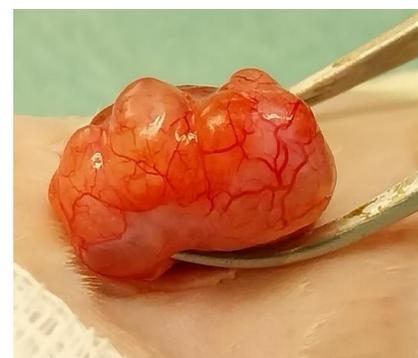
Transplantation of iPSC-BCs in diabetic NSG mice



In vivo cyst formation



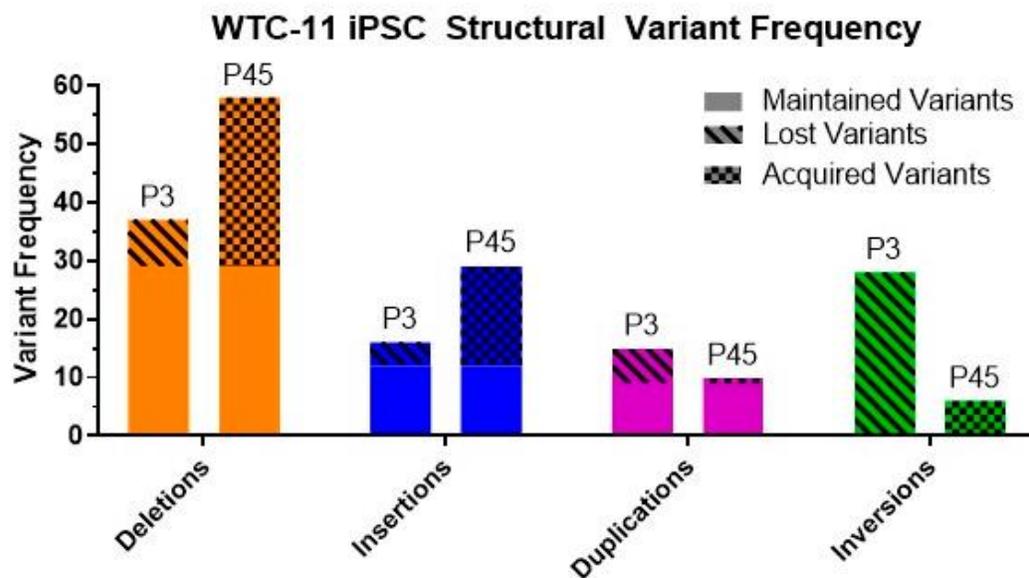
Normales Transplantat



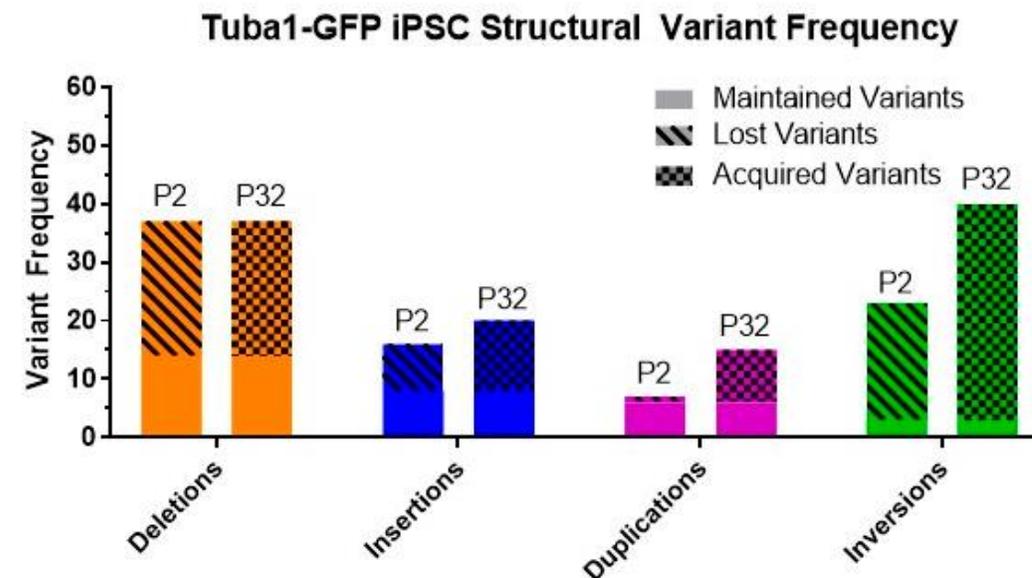
Transplantat mit zystischen Veränderungen

Genetische Instabilität von iPSCs nach 150 Tagen mit Risiko der Tumorentwicklung

A



B



Typ 1 Diabetes


 Lebenslange Insulintherapie
 Hohe Komplikationsrate
 Erhöhte Mortalität

- ICT
- Insulinpumpe
- Hybrid closed-loop System (AID)



Betazell-Ersatztherapie

- Pankreastransplantation
- Inselzell-Allotransplantation



**Stammzell-
 abgeleitete
 Betazellen**

Schweineinseln

Ergebnisse besser als Insulinpumpentherapie?
 Langanhaltende normale Transplantatfunktion?
Sicherheit: Zysten/Tumorentstehung?
 Toxizität der Immunosuppression?
Kosten: Stammzellen sehr hoch
 Schweineinselnzellen deutlich geringer

Zusammenfassung Typ 1 Diabetes

Individualisierte Therapieziele und Therapie mit bedarfsadaptierten techn. Hilfsmitteln

Zelltherapie mit aus Stammzellen hergestellten Betazellen ist effektiv, aber die Sicherheit noch unklar

Zelltherapie mit Schweineinseln ist effektiv, aber Immunsuppression noch nicht etabliert

Zelltherapie könnte in naher Zukunft erstmals Heilung des Typ 1 Diabetes ermöglichen