

- ▶ In früheren Studien wurde bereits gezeigt, dass das **Sekretom von apoptotischen humanen mononukleären Zellen des Blutes** in Tierversuchen die Wundheilung signifikant verbessert.
- ▶ Mit der klinischen **PHASE-I-Studie MARSYAS I** konnte die Substanz das erste Mal **beim Menschen auf Verträglichkeit geprüft** werden. Bei keinem der 10 Probanden wurden dabei lokale oder systemische Nebenwirkungen festgestellt.



Klinische Phase-I-Untersuchung beim Menschen

Zellüberstände apoptotischer, mononukleärer Zellen zur Wundheilung

Simader E, Traxler D, Kasiri MM, Hofbauer H, Wolzt M, Glogner C, Storka A, Mildner M, Gouya G, Geusau A, Fuchs C, Eder C, Graf A, Schaden M, Golabi B, Aretin MB, Suessner S, Gabriel C, Klepetko W, Tschachler E, Ankersmit HJ, **Safety and tolerability of topically administered autologous, apoptotic PBMC secretome (APOSEC) in dermal wounds: a randomized Phase 1 trial (MARSYAS I)**. Sci Rep 2017; 7(1):6216

Autoren: Dr. Elisabeth Simader (Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie, MedUni Wien), Priv.-Doz. Dr. Michael Mildner (Universitätsklinik für Dermatologie, MedUni Wien), Univ.-Prof. Hendrik Jan Ankersmit (Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie, MedUni Wien)

Verzögerte und insuffiziente Wundheilung bei Patienten mit Diabetes, besonders in einer stark alternden Gesellschaft, ist ein globales Problem mit steigender Inzidenz und Prävalenz. Alleine in den USA waren 2010 bereits 6,5 Millionen Menschen von chronischen, nichtheilenden Wunden betroffen, was Kosten für Pflege und Therapie dieser Wunden von mehr als 15 Milliarden US-Dollar verursachte. Trotz dieser schier unfassbaren Summe bleibt der Markt für Wundheilungsprodukte ein von der Forschung weitgehend randständig behandeltes Gebiet, das daher großes Potenzial für Innovationen bietet.¹ Die Wundheilung der Haut basiert auf einem komplexen Zusammenspiel von Zellmigration, Differenzierung und Proliferation verschiedenster Zelltypen sowie auf Umwandlungsprozessen der extrazellulären Matrix.^{2, 3}

Speziell Patienten mit Diabetes haben, aufgrund einer stark verringerten Durchblutung und somit geringerem Transport von

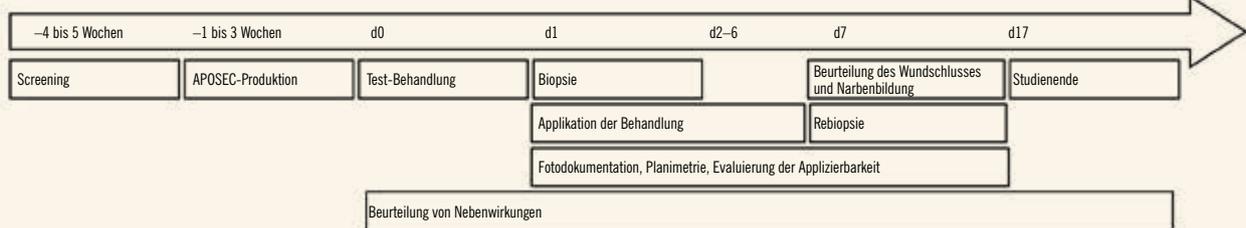
Immunzellen und Sauerstoff hin zur Wunde, oft schwer heilende Hautwunden.^{2, 3} Interessanterweise konnte in einer früheren Studie gezeigt werden, dass bei topischer Verabreichung von peripheren mononukleären Zellen auf eine chronische Wunde eine vollständige Wundheilung deutlich schneller erreicht werden kann (bei 63 % nach 40 Tagen, im Vergleich zu 7 % nach 40 Tagen in der Kontrollgruppe).⁴ Da die Verabreichung von Zellen allerdings unerwünschte immunologische Reaktionen hervorrufen kann, entschied sich unsere Arbeitsgruppe dazu, nur den zellfreien Überstand, das sogenannte Zellsekretom, therapeutisch zu verwenden. Damit konnten wir in einem Mausmodell eine signifikant gesteigerte Wundheilung nachweisen. Außerdem wirkte das Sekretom pro-angiogenetisch und führte zu einer beschleunigten Reepithelialisierung der Hautwunden.^{5, 6}

Weiters wurde dieses Zellsekretom in einem Schweine-Verbrennungsmodell ge-

testet. Auch hier konnten wir eine gesteigerte Neubildung von Blutgefäßen nachweisen. Zusätzlich war die regenerierte Haut deutlich elastischer und die Hautbarriere signifikant früher vollständig entwickelt.⁷

APOSEC – sicher und verträglich

Nachdem die Wirkung im Tiermodell nachgewiesen worden war, war der nächste wichtige Schritt für die Entwicklung des Medikaments die Prüfung der Verträglichkeit von APOSEC („apoptotic peripheral blood mononuclear cells secretome“) beim Menschen. In dieser randomisierten, doppelverblindeten, klinischen Phase-I-Studie (MARSYAS I) wurden zehn gesunde Probanden inkludiert. Autologes Sekretom von apoptotischen weißen Blutzellen sowie auch ein Placebo (physiologische Kochsalzlösung) wurden bei jedem Patienten am selben Arm aufgetragen, um interindividuelle Unterschiede auszuschlie-



Die Zeitleiste zeigt den Studienaufbau von der Einschlussphase bis zum Studienende jedes Teilnehmers. Auf den Bildern sind die Applikation der Testsubstanz/Placebo, das Anlegen des Verbands sowie die Hautwunde 7 Tage nach Biopsie, gezeigt.

Abb.: Durchführung der klinischen Phase-I-Studie

Ben (**Abb.**). Getestet wurde die Verträglichkeit sowohl topisch auf der gesunden Haut als auch auf einer artifiziiellen Wunde, verursacht durch eine 5-mm-Stanzbiopsie. Um dosisabhängige Nebenwirkungen zu erfassen, wurde bei fünf Patienten eine höhere Dosis appliziert. Die topische Applikation erfolgte täglich über sieben Tage, und eine Nachkontrolle der Wunde wurde an Tag 17 durchgeführt. Lokale Nebenwirkungen wurden mittels einer 4-Punkte-Bewertungsskala von Rötung

bis Urtikaria evaluiert, und systemische Nebenwirkungen wurden mittels Laborparametern und physikalischer Untersuchung überprüft.

Bei keinem Patienten konnten nach Behandlung relevante Nebenwirkungen, weder lokaler noch systemischer Natur, festgestellt werden, womit die Sicherheit und Verträglichkeit nachgewiesen werden konnte.

Durch den erfolgreichen Nachweis der sicheren und nebenwirkungsfreien Anwen-

dung haben wir das Fundament für die klinische Applikation von APOSEC in einer klinischen Phase-II-Studie gelegt. In dieser soll die Wirkung auf die Wundheilung bei Patienten mit diabetischen Fußulzera getestet werden.

- 1 Sen CK et al., *Wound Repair Regen* 2009; 17:763–71
- 2 Falanga V., *Lancet* 2005; 366:1736–43
- 3 Gurtner GC et al., *Nature* 2008; 453:314–21
- 4 Holzinger C et al., *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:351–6
- 5 Mildner M et al., *PLoS One* 2013; 8:e60103
- 6 Lichtenauer M et al., *Basic Res Cardiol* 2011; 106:1283–97
- 7 Hacker S et al., *Sci Rep* 2016; 6:25168
- 8 Alexandraki KI et al., *J Clin Immunol* 2008; 28:314–21

Hendrik Jan Ankersmit ist Facharzt für Herzthorax-Chirurgie an der Medizinischen Universität Wien, leitete das CD-Labor für Diagnose und Regeneration von Herz- und Thoraxerkrankungen und derzeit Leiter des FFG-Projektes APOSEC. **Michael Mildner** ist Arbeitsgruppenleiter an der Forschungsabteilung für Biologie und Pathobiologie der Haut an der Medizinischen Universität Wien. **Elisabeth Simader** ist seit 2013 Mitglied in der Arbeitsgruppe von Prof. Ankersmit und absolviert dort derzeit ihren PhD.

