

## **Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zum Stand der Forschung und klinischen Anwendung von Stammzellen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1**

August 2023

Von Patient\*innen und Angehörigen werden immer wieder Anfragen an die behandelnden Ärzte und die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) herangetragen, ob der Diabetes mellitus Typ 1 oder andere Diabetestypen durch Stammzellen zu behandeln seien. Hintergrund dieser Anfragen ist die Hoffnung, dass durch den Einsatz von Stammzellen, der Diabetes mellitus „geheilt“ werden könne durch die Wiederherstellung der körpereigenen Insulinproduktion und -sekretion.

Aus diesem Anlass nimmt die DDG zu Forschung und Therapie des Diabetes mellitus im Hinblick auf den Einsatz von Stammzellen wie folgt Stellung:

### **Klinischer Hintergrund**

Seit vielen Jahren erforschen Wissenschaftler\*innen und Ärzt\*innen sogenannte stammzellbasierte Behandlungen als Strategie, um chronische Erkrankungen wie den Diabetes mellitus Typ 1 zu behandeln. Der Diabetes mellitus Typ 1 stellt hierbei eine Modellerkrankung dar, welche zumindest theoretisch einer stammzellbasierten Behandlung zugänglich sein sollte. Bei Diabetes mellitus Typ 1 kommt es zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) durch das eigene Immunsystem, sodass die körpereigene Insulinproduktion fortschreitend versiegt, und somit die Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 lebenslang auf exogene Insulinzufuhr angewiesen sind.

Über viele Jahrzehnte haben Wissenschaftler\*innen nach Wegen gesucht, die zerstörten insulinproduzierenden Zellen durch funktionsfähige Zellen zu ersetzen. Einen wesentlichen Ansatz stellt hier die Inseltransplantation dar, bei der insulinproduzierende Pankreasinseln aus

der Bauchspeicheldrüse von Organspendern isoliert und Empfänger\*innen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 infundiert werden. Dieser Ansatz hat eine substantielle klinische Erfolgsrate erzielt, ist jedoch aufgrund des Mangels an Spenderorganen nur einem kleinen Teil von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit weit fortgeschrittenen Komplikationen und Erkrankungen vorbehalten (Übersichtsartikel zum Stand der Inselzelltransplantation: Diabetologie 2022;18:787-791). Darüber hinaus müssen Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 nach einer Inseltransplantation lebenslang Immunsuppressiva einnehmen. Insofern steht dieser Behandlungsansatz nicht ausreichend für die weltweit ca. 8,7 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 zur Verfügung.

Ein Ansatz, um dieses Problem zu lösen, stellt die Transplantation von aus Stammzellen hergestellten insulinproduzierenden Betazellen dar.

### **Herstellung Insulin produzierender Zellen aus Stammzellen**

Stammzellen sind „junge“ nicht-spezialisierte Zellen, die sich noch in verschiedene Zelltypen wie z.B. Nervenzellen, Muskel, Knochen oder Betazellen entwickeln können. Hierfür gibt es zwei unterschiedliche Quellen. Erstens die sogenannten embryonalen Stammzellen, welche aus der Blastozyste von Embryos im Alter von 3-5 Tagen gewonnen werden, und zweitens induzierte pluripotente Stammzellen, die durch Umprogrammierung von normalen Körperzellen hergestellt werden können (Übersichtsartikel Diabetologie 2022; 18:811-817).

Embryonale und induzierte pluripotente Stammzellen können im Labor mit sehr aufwendigen Protokollen in Richtung spezialisierter Zellen, unter anderem in insulinproduzierende Zellen differenziert werden (Übersichtsartikel Nat Rev Drug Dev 2021; 20(12):920-940). Hierbei sind in den letzten Jahren wesentliche wissenschaftliche Fortschritte bei der Herstellung einer potenziell nicht limitierten Zahl von funktionsfähigen Betazellen aus Stammzellen erzielt worden.

Ein Problem der klinischen Verwendung von aus Stammzellen generierten insulinproduzierenden Zellen stellt die Abstoßungsreaktion gegen die transplantierten Zellen dar, die sowohl bei aus dem Patienten selbst hergestellten Stammzellen (Wiederauftreten der

Autoimmunreaktion) wie auch bei Betazellen, die von Zellspendern stammen (Immunreaktion gegen nicht eigene Gewebemerkmale) auftritt. Aus diesem Grunde werden auch wissenschaftliche Ansätze zur Immunprotektion von transplantierten Betazellen untersucht. Die am weitesten fortgeschrittenen Ansätze zielen darauf ab, die Angriffe des Immunsystems durch „Verkapselung“ der aus Stammzellen generierten Betazellen mit unterschiedlichen Reservoirs zu verhindern, und somit die Lebensdauer der transplantierten Stammzell-generierten Betazellen zu verlängern. Weitere Ansätze der Immunprotektion zielen darauf ab, die Autoantigenität der Betazellen durch genetische Veränderung gezielt zu reduzieren.

### **Aktuelle Fortschritte der Betazellforschung im Bereich der Stammzellen**

Auch im Jahr 2023 ist die Stammzellbehandlung für Diabetes mellitus Typ 1 noch im Frühstadium der Forschung, jedoch sind einige vielversprechende Fortschritte in den letzten Jahren erzielt worden.

Im Jahr 2022 sind erstmals Daten aus klinischen Studien von wenigen Patienten publiziert worden, welche aus Stammzellen generierte insulinproduzierende Zellen, die von den Biotechnologiefirmen ViaCyte und Vertex hergestellt wurden, implantiert bekommen hatten. Bei zwei berichteten Patienten hatte ein Patient nach 270 Tagen nach Transplantation die Zeit der Glukose im Zielbereich von 40 % auf über 99 % erhöhen können und konnte die Insulinbehandlung stoppen, musste jedoch immunsuppressive Medikamente einnehmen. Dennoch zeigt dies, dass die Stammzelltherapie zumindest in klinischen Studien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei ausgewählten Patienten angekommen ist. Weitere Studien werden momentan mit verkapselten (ohne Immunsuppression) und unverkapselten (plus Immunsuppression) Stammzelltransplantaten in USA und Kanada durchgeführt - europäische Zentren werden voraussichtlich noch im Jahr 2023 dazu kommen. Noch ist nicht abzusehen, ob mit diesen Zellen eine zumindest funktionelle Heilung des Diabetes mit Insulinfreiheit erzielt werden kann, wie lange der Effekt anhält und welche Nebenwirkungen auftreten. Hier müssen die Ergebnisse der momentan laufenden und geplanten Studien abgewartet werden.

### **DDG-Stellungnahme**

1. Die DDG sieht in der Beta-Zell Ersatztherapie aus differenzierten pluripotenten oder embryonalen Stammzellen eine Perspektive für die Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die aktuellen Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet insbesondere in den letzten Jahren sind ermutigend und haben das Stadium von klinischen Studien erreicht.
2. Noch ist festzustellen, dass sich die Forschung zu Stammzell-generierten Insulin produzierenden Betazellen noch in einem sehr frühen klinischen Stadium befindet und keine zugelassene Behandlungsoption für die Behandlung des Diabetes mellitus darstellt. Dies gilt sowohl für embryonale wie auch für adulte induzierte Stammzellen unter Beachtung der in Deutschland geltenden Rechtsnormen.
3. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist nach Einschätzung der DDG eine Stammzelltherapie des Diabetes mellitus in keiner Form etabliert, und die Anwendung von Stammzellen am Menschen zur Behandlung des Diabetes sollte derzeit ausschließlich im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen.
4. Derzeit werden klinische Studien in einem experimentellen Anfangsstadium in den USA und Kanada durchgeführt, europäische Zentren werden dieses Jahr hinzukommen.
5. Die DDG warnt ausdrücklich vor Berichten über nicht wissenschaftlich belegte erfolgreiche Behandlungsergebnisse bei Diabetes mellitus unter Verwendung von Stammzellen. Die DDG wird die kommerzielle Bewerbung der Stammzelltherapie des Diabetes mellitus kritisch kommentieren und bei gegebener Notwendigkeit die zuständigen Ärztekammern informieren.



6. Die DDG unterstützt die Durchführung qualitativ hochwertiger kontrollierter klinischer Studien zum Einsatz einer Stammzelltherapie bei Diabetes mellitus und wird deren Ergebnisse nach Verfügbarkeit kontinuierlich interpretieren und klinisch einordnen.

7. Patienten und deren Angehörige, die sich über den gegenwärtigen Stand und die Perspektiven der Stammzelltherapie informieren möchten, sollten dies über ihre betreuenden diabetologisch-geschulten Ärzt\*innen tun. Die DDG verfolgt und analysiert alle aktuell laufenden Stammzellstudien und wird die Menschen mit Diabetes mellitus darüber informieren, sobald eine effiziente und sichere Zell-basierte Behandlungsmethode zur Verfügung steht.

#### **Literatur**

Ludwig B, Lehmann R. Pankreasinseltransplantation – State of the Art. Diabetologie 2022; 18:787-791

Päth G, Laubner K, Seufert J. Stammzellen für die Wiederherstellung der endogenen Insulinsekretion. Diabetologie 2022; 18:811-817.

Siehler J, Blöching AK, Meier M, Lickert H: Engineering islets from stem cells for advanced therapies of diabetes. Nat Rev Drug Dev 2021; 20(12):920-940



Weitere Informationen zum derzeitigen Stand der Stammzelltherapie des Diabetes mellitus sind bei folgenden Ansprechpartner\*innen zu erhalten:

**Prof. Barbara Ludwig**

(Bereichsleiterin Inseltransplantation, Medizinische Klinik und Poliklinik III)

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

[Barbara.ludwig@uniklinikum-dresden.de](mailto:Barbara.ludwig@uniklinikum-dresden.de)

**Prof. Heiko Lickert**

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, Helmholtz München, Institut für Diabetes- und Regenerationsforschung

[lickert@helmholtz-munich.de](mailto:lickert@helmholtz-munich.de)

**Prof. Jochen Seufert**

(Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie Abteilung Innere Medizin II

Universitätsklinikum Freiburg)

[jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de](mailto:jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Markus Tiedge**

(Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universität Rostock)

[markus.tiedge@med.uni-rostock.de](mailto:markus.tiedge@med.uni-rostock.de)

**Prof. Jochen Seißler**

(Diabetes-Zentrum Medizinische Klinik – Innenstadt Klinikum der

Ludwig-Maximilians-Universität)

[jochen.seissler@med.uni-muenchen.de](mailto:jochen.seissler@med.uni-muenchen.de)