

Extrazelluläre Vesikel – Zelltherapie der nächsten Generation

Zusammenfassung

Neben Partikeln und löslichen Faktoren werden extrazelluläre Vesikel (EVs) von vielen Zellarten im menschlichen Organismus sezerniert. EVs vermitteln komplexe und zielgerichtete interzelluläre Kommunikationsprozesse und kontrollieren physiologische und pathophysiologische Prozesse. EVs von geeigneten Zellen können pathophysiologischen Prozessen entgegenwirken und als neue Wirkstoffklasse in verschiedenen Anwendungsgebieten dienen: optimierte Wirkstoffverabreichung, Impfungen, anti-infektiöse, Anti-Tumor-, immunomodulatorische oder regenerative Therapien. Die Translation EV-basierter Therapeutika in die Klinik erfordert den Fokus auf Wirksamkeit, Sicherheit und die Kontrolle von Herstellungsprozessen durch Qualitätssicherungsmaßnahmen. In diesem Artikel werden bisherige Erkenntnisse und zukünftige Strategien für die klinische Testung von EV-Therapeutika aufgezeigt. Wir werden darstellen, warum die Entwicklung neuartiger EV-Therapeutika fachlich perfekt mit der Expertise von Teams in transfusionsmedizinischen Einrichtungen umzusetzen ist.

Summary

Among particles and soluble factors, extracellular vesicles (EVs) are secreted by virtually all human cells. EVs mediate complex and targeted intercellular communication and essentially participate in physiological and pathophysiological processes. EVs of various cells may counteract pathogenic processes and thus serve as a novel class of therapeutic agents in different approaches, including drug-delivery, pathogen-vaccination, anti-infectious, anti-tumour, immune-modulatory or regenerative therapies. Translating EV-based therapeutics into clinical evaluation requires the focus on efficacy, safety and a tight control of manufacturing and quality assurance. Here, we highlight scientific achievements and strategies for the clinical investigation of EV-based therapeutics. We will illustrate how EVs as novel therapeutic entity perfectly fit into the aegis of Transfusion Medicine experts.

EINLEITUNG

Im Wesentlichen haben alle Zellen eines Organismus die Fähigkeit, eine Vielzahl von Vesikeln (z. B. Exosomen, Mikrovesikel, apoptotische Körperchen) mit einer Größe von etwa 70 Nanometern bis zu einigen Mikrometern in ihre extrazelluläre Umgebung freizusetzen. Diese sezernierten Vesikel werden zusammenfassend als extrazelluläre Vesikel (EVs) bezeichnet. EVs übertragen Informationen zwischen Zellen, Organen und sogar zwischen unterschiedlichen Organismen. Sie finden sich in vielen Körperflüssigkeiten einschließlich Blut, Urin, Liquor, Milch, cerebrospinaler Flüssigkeit und Speichel^{1–4}. Des Weiteren transportieren sie mutmaßlich nicht prozessierbare Metabolite von Zellen zum Abbau in die Leber. EVs sind bläschenartige Strukturen, die von Phospholipidmembranen umgeben sind. Sie können unterschiedlichste zelltypische Kombinationen von Proteinen, Enzymen, Wachstumsfaktoren, kodierenden oder nicht-kodierenden RNAs, Rezeptoren, Zytokinen, Lipiden und Metaboliten enthalten. Kleine EVs werden oft auch Exosomen genannt und sind als 70–150 nm große, nanovesikuläre Strukturen definiert, die aus dem endosomalen Kompartiment von Zellen aktiv ausgeschleust werden. Während der Reifung knospen Teile der endosomalen Außenmembran als intraluminal Vesikel in das Innere der reifenden Endoso-

men, um multivesikuläre Strukturen (multivesicular bodies, MVBs) zu bilden. Bei der Fusion von MVBs mit der Plasmamembran, die erstmals 1983 am Beispiel von Reticulozyten beschrieben wurde, werden die intraluminalen Vesikel als Exosomen in die extrazelluläre Umgebung freigesetzt^{5–7}. Da mithilfe unterschiedlicher Labormethoden verschiedene Vesikel-Arten mit überlappenden Größenbereichen angereichert werden, wird in diesem Artikel die allgemeine Bezeichnung extrazelluläre Vesikel (EV) verwendet, auch wenn in Originalarbeiten die kleinen EVs oftmals als Exosomen bezeichnet werden. Nach einer wegweisenden Publikation von 2007 (Valadi et al.), in der gezeigt wurde, dass humane mRNA über EVs in Mäuse übertragen werden konnten, sind EVs in den Fokus der biomedizinischen Forschung gerückt⁸. Seither gibt es einen exponentiellen Anstieg von Veröffentlichungen zum Thema. Unterschiedliche Methoden zur Charakterisierung von EVs, die Suche nach adäquaten Ausgangsmaterialien für EVs und die pharmazeutische Entwicklung von naiven oder modifizierten EVs sind zentrale Punkte der Entwicklung von EV-Therapeutika (siehe **Abb. 1: Charakterisierung, pharmazeutische Produktion und klinische Entwicklung von EV-Therapeutika**). Die Forschung an EVs kann im Feld der Biomarker und für diagnostische Zwecke (Stichwort *liquid biopsy*) wertvolle Entwicklungen ermöglichen. EVs als Zelltherapeutika der nächsten Generation können

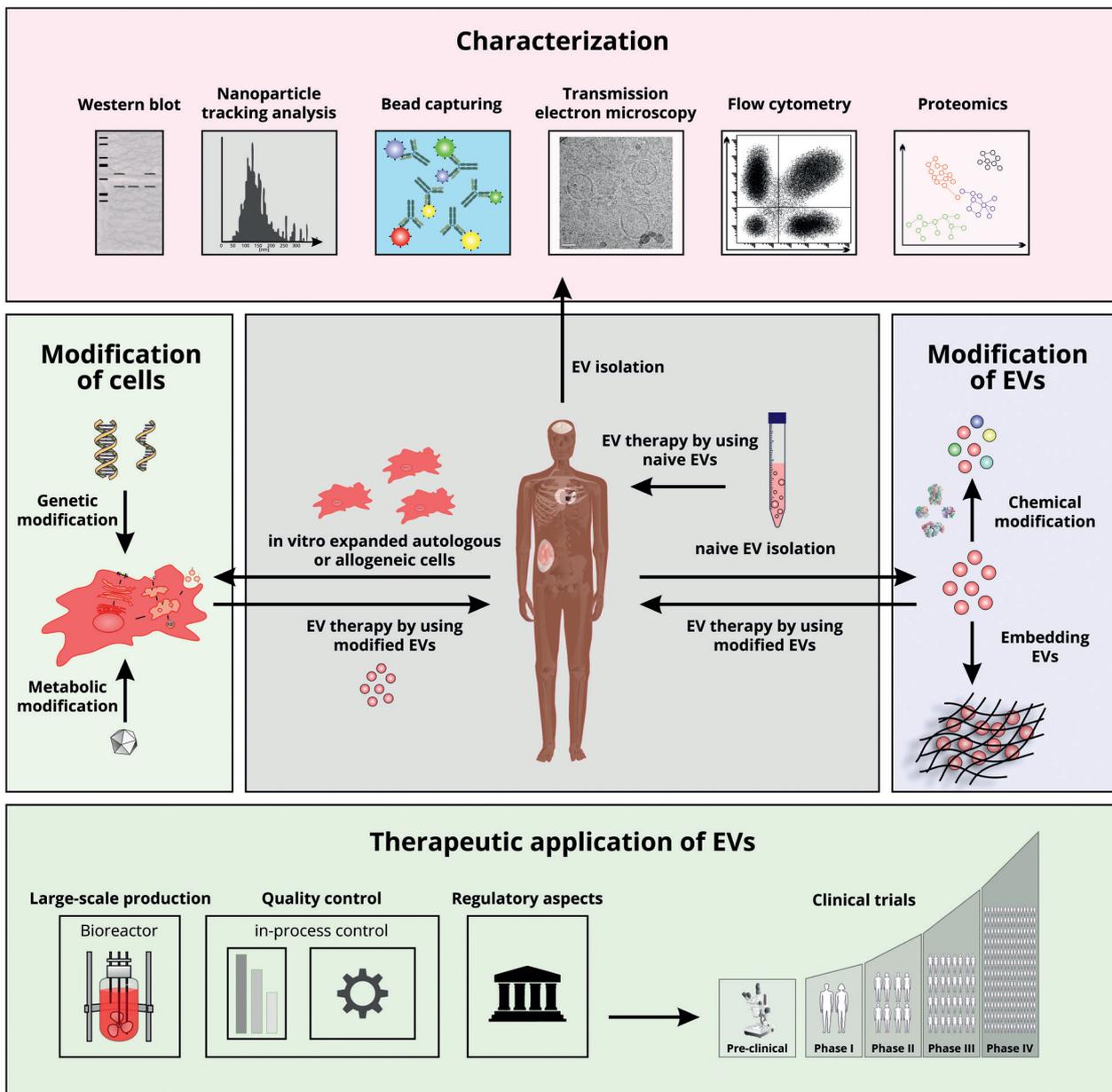


Abbildung 1: Charakterisierung, pharmazeutische Produktion und klinische Entwicklung von EV-Therapeutika

im Sinne einer zellfreien Zelltherapie innovative Behandlungsoptionen für vielfältige klinische Herausforderungen liefern. Die therapeutischen Konzepte reichen von Möglichkeiten optimierter Wirkstoffverabreichung über Impfungen bis hin zu Anti-Tumor-, anti-infektiösen, immunmodulatorischen oder regenerativen Therapien⁴. Eine Auflistung der in der Datenbank registrierten klinischen Studien, Indikationsstellungen und Verabreichungsformen auf www.clinicaltrials.gov des National Institute of Health (NIH, USA) ist in der **Tabelle 1: Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“** zusammengefasst. Die klinische Erprobung von EV-Therapeutika befindet sich derzeit meist im Stadium der Phase-I- oder Phase-II-Prüfung. Angesichts der Expertise für pharmazeutische Produktion, Entwicklung und Quali-

tätssicherung von biologischen Arzneimitteln (beispielsweise Blutprodukten und Zelltherapeutika), die mit unserem Fach verbunden ist, hat die Suche nach und die Herstellung von effizienten und sicheren EV-Therapeutika ein spannendes und innovatives Kapitel für die Transfusionsmedizin eröffnet.

MODIFIZIERTE EVS UND SPEZIFISCHE WIRKSTOFFABGABE (DRUG DELIVERY)

EVs rücken als Systeme zur gezielten Wirkstoffverabreichung von Arzneimitteln mit pharmakologisch schwierigen Profilen in den Vordergrund. Herausforderungen wie eine zu hohe Toxizität für den Organismus, geringe Anrei-

cherung des Wirkstoffs im Zielgewebe oder kurze Halbwertszeiten könnten durch Wirkstoffverpackung in EVs überwunden werden^{9–11}. Potenzielle Vorteile von EVs gegenüber synthetischen Vesikeln wie Liposomen können unter anderem durch verringerte Immunogenizität und Toxizität, durch erhöhte Stabilität im Gewebe und durch intrinsische Homing-Fähigkeiten von EVs gegeben sein¹². Substanzen, die durch den EV-gestützten Transport besonders gut am Zielort wirken können, sind kleine RNA-Therapeutika, einschließlich miRNAs und siRNAs, entzündungshemmende Mittel sowie Krebsmedikamente¹⁰. RNAs können durch RNA-Interferenz die Hemmung spezifischer Genexpression in Zielzellen bewirken. Die Aufnahme in die Zielzellen ist jedoch für die großen und hydrophilen Nukleinsäure-Moleküle durch die Zellmembran eingeschränkt. Daher werden EVs als Schleusensysteme benötigt. Im Vergleich zu viralen und kationischen Carrier-Systemen können EVs die Wirkstoffe ohne die Gefahr der unkontrollierten Virusintegration in die Zielzellen beziehungsweise ohne Toxizität für das Zielgewebe anliefern¹³.

Um EVs zu modifizieren und mit therapeutischen Molekülen zu beladen, werden hauptsächlich zwei Verpackungs-Strategien untersucht: (1) in Post-Loading-Ansätzen werden EVs nach der Isolierung beladen, diese Strategie ist auch als exogene Beladungsmethode bekannt¹⁴; (2) mit Pre-Loading-Methoden werden Zellen modifiziert, bevor oder während sie EVs abgeben, auch endogene Beladungsmethode genannt^{9, 10, 15}. Einige Gruppen berichten einen funktionellen siRNA-Transport in Empfängerzellen durch EVs, die mittels Elektroporation mit entsprechenden RNA-Molekülen beladen worden sind^{16–18}. Die Effizienz der Beladung ist aufgrund der möglichen Aggregation von siRNAs im Elektroporationspuffer mutmaßlich deutlich überschätzt worden¹⁹. Andere Arbeiten stellen die Elektroporation als Methode zur Beladung von EVs mit RNAs in Frage^{14, 20}.

EVS UND MALIGNEN ERKRANKUNGEN

Die Idee, EVs als Anti-Tumor-Impfstoffe zu verwenden, entwickelte sich bereits vor 25 Jahren^{21, 22}. EVs wurden durch Ultrazentrifugation von konditionierten Medien von Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen geerntet, die mit antigenen Peptiden stimuliert wurden. Diese EVs enthielten MHC-Peptid-Komplexe, die in Tiermodellen eine CD4- und CD8-T-Zellantwort hervorriefen. In der Tat wurde eine Abstoßung wachsender Tumore in immun-kompetenten Mäusen durch aktivierte tumorspezifische zytotoxische T-Zellen beobachtet²¹. Diese Befunde führ-

ten in Frankreich zur Durchführung einer klinischen Phase-I-Studie bei Melanompatienten und einer klinischen Phase-I-Studie gegen Lungenkrebs in den USA^{23, 24}. Beide klinische Studien verwendeten GMP-kompatible Protokolle (Good Manufacturing Practice) zur Herstellung von EV-Präparaten aus Kulturüberständen von Patienten autologer, entsprechend konditionierter dendritischer Zellen²⁵. Mit einer kleinen Anzahl an Patienten zeigten diese klinischen Studien hauptsächlich die Durchführbarkeit und Sicherheit der EV-Verabreichung. In der Folge wurde eine Studie der Phase II (NCT01159288) geplant und an Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs durchgeführt²⁶ (siehe **Tabelle 1**: Klinische Studien). Auch wenn die Therapie zu vielversprechenden NK-Zell-Effekten führte, erfüllten die erzielten Ergebnisse leider nicht die Erwartungen; mutmaßlich wurde ein nicht optimales Adjuvans verwendet²⁷.

Ein anderes Konzept einer EV-basierten Anti-Tumor-Therapie verfolgt eine laufende Phase-I-Studie zur Behandlung von metastasierendem Pankreas-Karzinom mit nachgewiesener KRAS G12D-Mutation. Hier soll die onkogen-wirkende KRAS-Mutation mithilfe von kurzen (short) interferierenden RNAs (siRNAs) in ihrer Wirkung neutralisiert werden; genauer, EVs von genetisch modifizierten mesenchymalen Stromazellen sollen KRAS G12D-siRNA in die Pankreastumorzellen transportieren und hierdurch die Translation konstitutiv aktiver KRAS-Proteine inaktivieren (NCT03608631). Ergebnisse stehen aus, so dass die sehr vielversprechende Ergebnisse aus Tierstudien noch nicht durch klinische Daten untermauert worden sind.

Auch gibt es weitere therapeutische Ansätze, die bereits in klinischer Erprobung sind. EVs von genetisch modifizierten Zellen (*human embryonic kidney cells*, HEK 293) werden mit einem für seine Anti-Tumor-Wirksamkeit bekannten STING Agonisten, dem *small molecule CDN* (cyclic di-nucleotide) beladen. Freie STING-Agonisten besitzen jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit (niedrige Tumoretention und schlechte Membranpermeabilität). Assoziiert mit EVs (ExoSTING™) wurde in Tumormodellen eine 100-fach erhöhte Wirksamkeit erzielt. Entsprechend wurde eine EV-basierte Therapie mit ExoSTING™ entwickelt, die nun in einer multizentrischen, nicht verblindeten Phase I/II klinischen Studie erprobt werden soll. Bis zu 180 Patienten sollen intratumorale Injektionen bei fortgeschrittenen, metastasierenden soliden Tumoren wie zum Beispiel bei Plattenepithelkarzinom von Kopf oder Hals oder bei triple-negativem Mammakarzinom erhalten (NCT04592484, siehe **Tabelle 1**: Klinische Studien).

EVS UND INFEKTIOSE ERKRANKUNGEN

Krankheitserreger wie Pilze, Helminthen (Platt- und Spulwürmer) und Bakterien sowie parasitäre Protozoen einschließlich Plasmodium, Toxoplasma, Trypanosoma, Leishmania und Trichomonaden sezernieren ebenso wie menschliche Zellen EVs. Sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien können EVs freisetzen, diese werden allgemein als *outer membrane vesicles* (OMVs) bezeichnet^{28–32}. Darüber hinaus können pathogeninfizierte Zellen Vesikel freisetzen, die pathogenspezifische Antigene tragen. EVs mit erregerspezifischen Antigenen wurden beispielsweise aus Makrophagen isoliert, die mit *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Salmonella typhimurium* oder *Toxoplasma gondii* sowie aus murinen Retikulozyten, die mit *Plasmodium yoelii* infiziert wurden. Ähnlich wie in den Anti-Tumor-Studien wurden solche EVs als Impfstoffe in zahlreichen präklinischen Mausmodellen untersucht^{28,33–39}.

Vor mehr als zehn Jahren hat Novartis bereits einen Impfstoff namens Bexsero entwickelt, der auf OMVs basiert, die aus *Neisseria meningitidis* gewonnen werden. Bexsero wird als Impfstoff gegen Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe B bei Kindern verwendet^{40,41}. Außerdem, wurden in präklinischen Modellen Nanovesikel, die aus bakteriellen Komponenten ohne äußere Bakterienmembranen bestehen, als Impfstoff getestet. Es wurde festgestellt, dass diese bei Mäusen einen Schutz gegen bakterielle Sepsis induzieren⁴².

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie sind weltweit Millionen von Menschen von der COVID-19-Erkrankung betroffen, wobei die Anzahl der Todesfälle weltweit die Millionengrenze übersteigt. Neben vielfältigen Studien in den Lebenswissenschaften, gibt es auch etliche EV-basierte Studien. Beispielsweise wird in einer klinischen Phase-I-Studie die Wirkung von durch Inhalation applizierte T-Zell abstammenden EVs auf die COVID-19-induzierte Pneumonien untersucht (NCT04389385). Auch hier sind noch keine klinischen Ergebnisse berichtet worden. Im Gegensatz hierzu gibt es wie im nächsten Kapitel detailliert beschrieben, eine Reihe von publizierten Arbeiten, die die Sicherheit und Wirksamkeit von EVs aus mesenchymalen Stromazellen (MSC-EVs) als anti-inflammatorisches Agens bei der Therapie von COVID-assoziierten Lungenschäden beschreiben.

NATIVE MSC-EVS UND GEWEBEREGENERATION DURCH IMMUNMODULATION

Die Rolle von EVs als wichtige Akteure bei der Vermittlung der biologischen Aktivität von MSCs wird zunehmend klarer. Ursprünglich wurden MSCs als Subpopulation von stromalen Knochenmarkszellen mit osteogenem Potenzial beschrieben^{43,44}. MSCs wurden aufgrund ihrer einfachen Handhabung und ihrem breiten in vitro-Differenzierungspotenzial vielfältig in regenerativen Therapien eingesetzt^{45–49}. Sie können aus verschiedenen Geweben wie Knochenmark, Fettgewebe und Nabelschnurblut und -gewebe gewonnen werden^{50–53} und vermitteln in vielen Modellen lokale bzw. systemische immunmodulierende Effekte. 2002 wurde erstmals beschrieben, dass MSC die Proliferation von mitogen-stimulierten T-Zellen unterdrücken⁵⁴. Es stellte sich ebenso heraus, dass MSCs die Reifung und Aktivierung von dendritischen Zellen hemmen, B-Zell- und NK-Zellfunktionen modulieren, die regulatorische T-Zell-Bildung fördern und die Polarisierung von klassisch aktivierten proinflammatorischen M1-Makrophagen zu alternativ aktivierten anti-entzündlichen M2-polarisierten Makrophagen bewirken^{55–62}. Nachdem applizierte MSCs im Wesentlichen im Lungengewebe und nur äußerst selten in betroffenen Geweben gefunden wurden, die von der MSC-Therapie profitieren^{63–65}, untersuchten diverse Gruppen parakrine Wirkmechanismen der MSCs. In der Tat ließen sich ähnliche therapeutische Aktivitäten in MSC-Kulturüberständen nachweisen wie sie nach Applikation der Zellen beobachtet wurden^{66–68}. Auf der Suche nach den aktiven Komponenten in den Kulturüberständen sind dann zwei Gruppen unabhängig voneinander auf EVs als Wirkstoffe gestoßen, die Gruppe von Sai Kiang Lim und Dominique de Kleijn im Kontext von myokardialen Infarktmodellen und die Gruppe von Giovanni Camussi in einem akuten Nierenschädigungsmodell^{61,69}. MSC-EVs werden jedoch, ebenso wie EVs von anderen Zellarten, selten als homogene Fraktion isoliert, sondern werden oft in unterschiedlichen Größen und gemeinsam mit löslichen Faktoren und Partikeln als parakrine Sekretomfraktion von Zellen gewonnen (siehe Transmissionselektronenmikroskopie in **Abb. 1**).

Aufgrund des präklinisch therapeutischen Potenzials und dem Fehlen von Behandlungsalternativen wurde 2011 die erste dokumentierte klinische MSC-EV-Gabe in einem Heilversuch am Universitätsklinikum Essen (Forschungsgruppe Bernd Giebel) durchgeführt. In dieser experimentellen Heilbehandlung einer steroidrefraktären GvHD-Patientin wurden MSC-EVs in steigenden Dosen in Abständen von zwei bis drei Tagen über einen Zeitraum von

No	clinicaltrials.gov Identifikation	Datum	Titel der Studie	Erkrankungen/Organsysteme
1	NCT04657458	07.12.2020	Expanded Access Protocol on Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicle Infusion Treatment for Patients With COVID-19 Associated ARDS	COVID-19; ARDS; Hypoxia, Cytokine Storme;
2	NCT04652531	23.11.2020	Autologous Serum-derived EV for Venous Trophic Lesions Not Responsive to Conventional Treatments (SER-VES-HEAL)	Varicose Ulcer; Varicose Veins; Vascular Diseases, Cardiovascular Diseases; Leg Ulcer; Skin Ulcer, Skin Diseases
3	NCT04602442	21.10.2020	Safety and Efficiency of Method of Exosome Inhalation in COVID-19 Associated Pneumonia (COVID-19EX02)	COVID-19; Pneumonia; Lung Diseases; Respiratory Tract Diseases and Infections
4	NCT04592484	19.10.2020	A First-in-Human Study of CDK-002 (exoSTING) in Subjects With Advanced/Metastatic, Recurrent, Injectible Solid Tumors	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Triple Negative Breast Cancer, Anaplastic Thyroid Carcinoma, and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
5	NCT04544215	03.09.2020	A Clinical Study of Mesenchymal Progenitor Cell Exosomes Nebulizer for the Treatment of Pulmonary Infection	Drug-resistance
6	NCT04602104	25.08.2020	A Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Nebulizer for the Treatment of ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
7	NCT04493242	29.07.2020	Extracellular Vesicle Infusion Therapy for Severe COVID-19 (EXIT COVID-19)	COVID-19; ARDS; Pneumonia, Viral
8	NCT04491240	27.07.2020	Evaluation of Safety and Efficiency of Method of Exosome Inhalation in SARS-CoV-2 Associated Pneumonia. (COVID-19EXO)	COVID-19; SARS-CoV-2 Pneumonia, COVID-19
9	NCT04327635	25.05.2020	Safety Evaluation of Intracoronary Infusion of Extracellular Vesicles in Patients With AMI	Heart Attack
10	NCT04313647	17.05.2020	A Tolerance Clinical Study on Aerosol Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes In Healthy Volunteers	Healthy
11	NCT04389385	12.05.2020	COVID-19 Specific T Cell Derived Exosomes (CSTC-Exo)	Corona Virus Infection; Pneumonia
12	NCT04388982	28.04.2020	The Safety and the Efficacy Evaluation of Allogenic Adipose MSC-Exos in Patients With Alzheimer's Disease	Alzheimer Disease
13	NCT04356300	19.04.2020	Exosome of Mesenchymal Stem Cells for Multiple Organ Dysfunction Syndrome After Surgical Repaire of Acute Type A Aortic Dissection	Multiple Organ Failure

Tabelle 1, Teil 1: Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“

Intervention	Klinische Prüfung Phase	Region/ Nation	Link
Biological: Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles Infusion Treatment; Intravenous Infusion over 60 minutes; Other Name: ExoFlo	open label use	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657458
Autologous extracellular vesicles from serum: Peri-wound injection of the vesicles will be performed in a sterile environment. Sterile gauze and an elastic-compression bandage will be applied.	open label use	Italien	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04652531
Drug: EXO 1 inhalation; EXO 2 inhalation; Placebo inhalation	Phase II	Russische Föderation	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04602442
CDK-002 administered intratumorally, a Phase I/II open-label, multicenter, dose escalation, safety, pharmacodynamic, and PK study	Phase I; Phase II	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592484
Biological: Dosage 1 or 2 of MPCs-derived exosomes; NoMPCs-derived exosomes	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544215
Biological: low, medium and high dose hMSC-Exos; Dosage 1 or 2 of hMSC-Exos; No hMSC-derived exosomes	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602104
Biological: DB-001 Bone marrow derived extracellular vesicles.	Phase II	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493242
Drug: EXO 1 inhalation; Exo 2 inhalation, Placebo inhalation	Phase I; Phase II	Russische Föderation	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04491240
Drug: PEP in Acute Myocardial Infarction	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327635
Biological: 1X, 2X, 4X, 6X, 8X or 10X level of MSCs-Exo	Phase I	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313647
Biological: COVID-19 Specific T Cell derived exosomes (CSTC-Exo)	Phase I	Türkei	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04389385
Biological: low, mild or high dosage; MSCs-Exos administrated for nasal drip	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388982
Biological: Exosome of MSC at a dose of 150 mg will be given intravenously to patients once a day for 14 times.	not applicable	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04356300

No	clinicaltrials.gov Identifikation	Datum	Titel der Studie	Erkrankungen/Organsysteme
14	NCT04281901	20.02.2020	Efficacy of Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma in Chronic Postsurgical Temporal Bone Inflammations (PvRP-ear)	Otitis Media Chronic; Temporal Bone
15	NCT04276987	16.02.2020	A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia	Corona-Virus
16	NCT04270006	08.02.2020	Evaluation of Adipose Derived Stem Cells Exo.in Treatment of Periodontitis (exosomes)	Periodontitis
17	NCT04213248	25.12.2019	Effect of UMSCs Derived Exosomes on Dry Eye in Patients With cGVHD	Dry Eye
18	NCT04202783	16.12.2019	The Use of Exosomes In Craniofacial Neuralgia	Neuralgia
19	NCT04202770	16.12.2019	Focused Ultrasound and Exosomes to Treat Depression, Anxiety, and Dementias	Refractory Depression, Anxiety Disorders, Neurodegenerative Diseases
20	NCT04173650	18.11.2019	MSC EVs in Dystrophic Epidermolysis Bullosa	Dystrophic Epidermolysis Bullosa
21	NCT03608631	16.07.2018	iExosomes in Treating Participants With Metastatic Pancreas Cancer With KrasG12D Mutation	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma; KRAS NP_0049.2.p.G12D; Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Stage IV Pancreatic Cancer AJCC v8
22	NCT03493984	20.02.2018	Plant Exosomes and Patients Diagnosed With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) 17	Polycystic Ovary Syndrome
23	NCT03437759	23.01.2018	MSC-Exos Promote Healing of MHs (MSCs)	Macular Holes
24	NCT03384433	29.11.2017	Allogenic Mesenchymal Stem Cell Derived Exosome in Patients With Acute Ischemic Stroke	Cerebrovascular Disorders
25	NCT02565264	23.09.2015	Effect of Plasma Derived Exosomes on Cutaneous Wound Healing	Ulcer
26	NCT02138331	12.05.2014	Effect of Microvesicles and Exosomes Therapy on β -cell Mass in Type I Diabetes Mellitus (T1DM)	Diabetes Mellitus Type 1
27	NCT01668849	06.08.2012	Edible Plant Exosome Ability to Prevent Oral Mucositis Associated With Chemoradiation Treatment of Head and Neck Cancer	Head and Neck Cancer; Oral Mucositis
28	NCT01294072	03.02.2011	Study Investigating the Ability of Plant Exosomes to Deliver Curcumin to Normal and Colon Cancer Tissue	Colon Cancer
29	NCT01159288	08.07.2010	Trial of a Vaccination With Tumor Antigen-loaded Dendritic Cell-derived Exosomes (CSET 1437)	Non Small Cell Lung Cancer

Tabelle 1, Teil 2: Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“

Intervention	Klinische Prüfung Phase	Region/ Nation	Link
Drug: platelet- and extracellular vesicle-rich plasma or Standard conservative treatment	not applicable	Slovenien	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04281901
Biological: MSCs-derived exosomes	Phase I	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276987
Biological: adipose derived stem cells exosomes	early phase I	Ägypten	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04270006
Drug: umbilical mesenchymal stem Cells derived Exosomes	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04213248
Other: exosomes, focused ultrasound delivery of intravenously-infused exosomes	not applicable	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202783
Other: exosomes, focused ultrasound delivery of intravenously-infused exosomes	not applicable	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202770
Drug: AGLE 102	Phase I; Phase II	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04173650
Drug: mesenchymal stromal cells-derived Exosomes with KRAS G12D siRNA	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608631
Ginger or Aloe exosomes; Placebo	not applicable	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03493984
Biological: exosomes derived from mesenchymal stem cells (MSC-Exo)	early phase I	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03437759
Biological: exosome	Phase I; Phase II	Iran	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03384433
Plasma derived exosomes	early phase I	Japan	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565264
Biological: MSC exosomes	Phase II; Phase III	Ägypten	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138331
Dietary supplement: grape extract; Drug: Lortab, Fentanyl patch, mouthwash	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668849
Dietary supplement: curcumin; curcumin conjugated with plant exosomes; no intervention	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01294072
Biological: Dex2	Phase II	Frankreich	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159288

zwei Wochen intravenös infundiert. Die Verabreichung der MSC-EVs wurde ohne Nebenwirkungen gut toleriert. Bemerkenswerterweise nahmen die GvHD-Symptome während und nach der MSC-EV-Therapie signifikant ab und die Patientin war mehr als vier Monate klinisch stabil⁶².

Darüber hinaus haben viele präklinische Modelle positive Auswirkungen von MSC-EVs in vivo gezeigt. MSC-EVs sind beispielsweise in der Lage arzneimittelinduzierte Leberschäden zu lindern^{70–72} und vermittelten zytoprotektive Wirkungen auf Lungengewebe nach einer durch Hypoxie induzierten pulmonalen Hypertonie⁷³. Vor diesem Hintergrund wurden in der COVID-Pandemie auch eine Reihe von klinischen Studien initialisiert, die ein Verhindern von bzw. die Regeneration nach COVID-bedingten pulmonalen Schädigungen durch MSC-EV Gabe untersuchen (siehe **Tabelle 1**: NCT04389385 / NCT04491240 / NCT04493242 / NCT04602442 / NCT04657458). Wirksamkeitsdaten stehen aus, besorgniserregende Nebenwirkungen wurde bislang nicht kommuniziert.

Ebenso führen MSC-EVs in verschiedenen ischämiegeschädigten Organsystemen und Tiermodellen zu einer Reduktion von Ischämie-Reperfusionsschäden, auch beschleunigen sie die Reepithelisierung nach Hautverbrennungen und verbessern das Überleben allogener Hauttransplantate^{74–76}.

In einem in vitro-Modell für Schlaganfall wurde festgestellt, dass MSCs ihre therapeutische Aktivität auf parakrine Weise ausüben und nicht durch direkte zelluläre Interaktionen: Sezernierte protektive Faktoren verstärkten die Neuro- und Angiogenese⁷⁷. Es wurde auch gezeigt, dass die Verabreichung von MSC-EV die funktionelle Erholung und Neovaskularisation nach Ischämie in einem Ratten-Schlaganfallmodell⁷⁸ förderten und die Regeneration des Ischiasnervs verbesserten⁷⁹. Beim direkten Vergleich des therapeutischen Potenzials von MSCs und MSC-EVs in einem Maus-Schlaganfallmodell führten beide Therapieformen zu vergleichbaren Verbesserungen, die neben histologischen Untersuchungen u. a. in drei unabhängigen Verhaltenstests zu verschiedenen Zeitpunkten gezeigt wurden. Im unreifen Gehirn stellen sowohl die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) nach Asphyxie als auch die Frühgeburt große Probleme in der frühkindlichen Entwicklung mit lebenslangen Folgeschäden dar. Daher sind regenerative Behandlungsstrategien für diese beiden Patientengruppen dringend nötig. Neben pharmakologischen Ansätzen mit synthetischen Wirkstoffen oder Erythropoietin^{80,81} wurden neue zellbasierte Therapiestrategien zur Behandlung Neugeborener mit schwerwie-

genden entwicklungsbedingten Hirnschädigungen getestet⁸². Sowohl in Maus- als auch in einem Schafmodell mit neonataler ischämischer Hirnverletzung erwies sich die Verabreichung von MSCs als wirksame therapeutische Option zur Förderung der Hirnregeneration^{83–89}.

Eine Vielzahl von Anwendungen der MSC-EV-Therapie bei neurologischen Erkrankungen scheinen denkbar, nicht nur bei ischämisch oder entzündlich bedingten Schädigungen^{90,91}, sondern auch bei Multipler Sklerose (MS) und Morbus Alzheimer. Mehrere Studien haben gezeigt, dass MSCs die Neuroprotektion, Immunmodulation und schließlich die Remyelinisierung in verschiedenen experimentellen in vitro- und in vivo-Ansätzen für MS förderten⁹². Bei Morbus Alzheimer wurde gezeigt, dass MSC die enzymatisch aktive Substanz Neprilysin gebunden an EVs sezernieren, wodurch die intrazerebrale Ablagerung von Amyloid-Beta-Peptiden eingebremst werden kann⁹³.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus oder *mechanism of action* (MoA) von MSC-EVs bestehen noch viele offene Fragen. MSC-EVs können purinerge Signalwege aktivieren, von denen bekannt ist, dass sie entzündliche Prozesse kontrollieren^{94,95}. Als Folge von Entzündungen oder Ischämie werden Nukleotide wie ATP und ADP in die extrazelluläre Umgebung freigesetzt. ATP fungiert hauptsächlich als extrazelluläres Signalmolekül, und wirkt über die purinergen P2-Rezeptoren P2X und P2Y. Diese lösen bei Aktivierung weitere entzündliche Prozesse aus^{96,97}. Das Molekül Ectonukleosidtriphosphat-Diphosphohydrolase 1 (CD39) metabolisiert extrazelluläres ATP und ADP in AMP und die auf MSC-EV präsente Ecto-5'-Nucleotidase (CD73) wandelt AMP zu Adenosin um. Adenosin wirkt im Gegensatz zu Adenosinphosphaten immunsupprimierend^{98,99}. Nach einer MSC-Transplantation in einem Maus-GvHD-Modell wurden erhöhte Spiegel von CD73-positiven EVs beobachtet. Am Beispiel von Tumor-EVs wurde gezeigt, dass deren CD39- und CD73-positive EVs über die Umwandlung von extrazellulärem ATP zu Adenosin T-Zell-Effektorfunktionen hemmen^{94,95,100}. Da CD73 ein bekanntes Oberflächenantigen auf MSCs ist¹⁰¹, könnte die Enzymaktivität von CD73 wesentlich zur therapeutischen Aktivität von MSC-EVs beitragen.

MSC-EVs aus Nabelschnurgewebe (umbilical cord-MS, UC-MS-EVs), die gemäß der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) im GMP-Labor der Paracelsus Medizinischen Universität in Salzburg hergestellt wurden, weisen eine deutliche anti-inflammatorische, neuroprotektive und anti-fibrotische Aktivität auf. Sowohl

in vitro-Versuche mit Mikrogliazellen und primären Spinalganglion-Neuronen als auch in vivo-Studien haben gezeigt, dass UC-MSC-EVs aufgrund ihrer immunmodulierenden Eigenschaften intramedulläre Entzündungen und fibrosierende Prozesse sowohl nach traumatischer Schädigung des Rückenmarks¹⁰² als auch im Innenohr nach Cochlea-Implantation reduzieren können¹⁰³. Die lokale Applikation von UC-MSC-EVs in das Innenohr von Mäusen dämpfte in einem klinisch relevanten Modell den Hörverlust nach Lärmtrauma und schützte auditive Haarzellen¹⁰³. Basierend auf diesen präklinischen Daten erarbeitete das Team von Mario Gimona und Eva Rohde aus Salzburg gemeinsam mit einem Team der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) die Hypothese, dass UC-MSC-EVs eine therapeutische Wirkung im Innenohr ausüben können. Mögliche Folgeschäden durch das Insertionstrauma sowie eine durch den Fremdkörperreiz ausgelöste protrahierte Entzündungsreaktion sollten durch die adjuvante Injektion von allogenen UC-MSC-EVs im Zuge der Cochlea-Implantation verhindert werden. Der Erhalt des funktionellen Restgehörs und die Kontrolle der narbigen Umhüllung der implantierten Elektrode waren das Ziel der geplanten therapeutischen Intervention¹⁰³.

Aufgrund der wiederholt nachgewiesenen anti-inflammatorischen, neuroprotektiven und anti-fibrotischen Aktivitäten von UC-MSC-EVs wurde 2018 von Ärztinnen der HNO-Klinik an der MHH in Kooperation mit dem Team aus Salzburg ein Heilversuch (named patient use program) an einem Patienten mit beidseitigem Hörverlust durchgeführt¹⁰⁴. Der Patient, der an Morbus Menière erkrankt war, erhielt bereits 2014 ein Cochlea-Implantat für das rechte Innenohr. Im Jahr 2018 wurde mit der Ratio, die bei Morbus Menière verstärkt zu beobachtenden proinflammatorischen Nebenwirkungen zu reduzieren, an der kontralateralen Seite ein identisches Cochlea-Implantat in Kombination mit einer intracochleären Injektion von UC-MSC-EVs eingesetzt. Die Bewertung der Implantat-Funktion innerhalb eines 24-monatigen Beobachtungszeitraums am EV-behandelten Ohr zeigte, dass dieser Therapieansatz sicher ist. Die Prozedur der Injektion während der Operation wurde gut vertragen und im Zeitraum der Nachbeobachtung für zwei Jahre wurden keine Nebenwirkungen des Therapieverlaufes beobachtet. Mit der verbesserten Einheilung des zweiten Implantats verbesserte sich das Hörvermögen. Das Sprachverständnis des Patienten mit dem EV-behandelten Ohr übertraf die kontralaterale Seite, die vier Jahre zuvor implantiert worden war. Unseres Wissens ist die beschriebene Kasuistik die erste klinische lokale Anwendung von MSC-EVs im Innenohr weltweit¹⁰⁴. Eine klinische Prüfung Phase I zur Evaluierung der Sicherheit ist derzeit in Ausarbeitung.

HERSTELLUNG, QUALITÄTSSICHERUNG UND REGULATORISCHE ASPEKTE ZUR VORBEREITUNG FÜR DIE KLINISCHE PRÜFUNG VON EV-THERAPEUTIKA

Die Registrierung von klinischen Studien in öffentlichen Repositorien wie zum Beispiel clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) oder EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu/>) ist eine notwendige Maßnahme zur Steigerung der Transparenz und damit auch der Qualität im Zusammenhang mit neuen therapeutischen Wirkstoffen. Sämtliche klinische Studien, die bis zum 15. Juli 2021 unter www.clinicaltrials.gov gelistet sind, finden sich in der Tabelle *Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“*, registriert unter www.clinicaltrials.gov. Von 29 registrierten Studien sind allein 16 klinische Prüfungen von EV-Therapeutika im Jahr 2020 angemeldet worden, davon fünf zu COVID-19. Im EudraCT-Register befanden sich bis dahin interessanterweise noch keine registrierten Studien zum Thema „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“.

In der GMP-Einheit der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg wird die Entwicklung von UC-MSC-EVs seit 2015 entsprechend der relevanten pharmazeutischen Regularien umgesetzt^{103–109}. Prozessschritte in der Herstellung wurden frühzeitig optimiert und Qualitätskontrollparameter festgelegt. Erkenntnisse aus bisher vorliegenden in vitro- und in vivo-Studien beziehen sich in großem Umfang auf das definierte finale Prüfpräparat, im Fachjargon Investigational Medicinal Product, IMP genannt. EV-basierte Therapeutika werden aus biologischen Ausgangsprodukten hergestellt und gehören per Definition zur pharmazeutischen Wirkstoffklasse der Biologika. In Europa, Australien und den Vereinigten Staaten gibt es verschiedene Typen von Biologika für deren Herstellung und Einsatz in klinischen Studien diverse regulatorische Rahmenbedingungen existieren. Pharmazeutische Regelwerke werden einem ständigen internationalen Harmonisierungsprozess unterzogen (International Conference of Harmonization, ICH, siehe ICH-Guidelines). In Europa werden beispielsweise nur die Produktion und Anwendung von Biologika, die der ATMP-Kategorie zuzuordnen sind, zentral reguliert. Da EVs keinen Zellkern und im Falle der MSC-EVs auch keine transgenen Wirkstoffe enthalten, werden sie in Europa national reguliert. In Deutschland sind EV-Präparationen beispielsweise als Gewebe und Zellzubereitung kategorisiert worden. In anderen EU-Ländern sind sie hingegen noch nicht klassifiziert worden. Entsprechend sind in den aktuellen ICH-Guidelines noch keine spezifischen Aspekte von EVs als eigenständige biologische Wirkstoffe abgebildet.

Dies ist auch nicht prinzipiell erforderlich. Für jeden Wirkstoff, so auch für Biologika gilt, dass die Suche nach dem Wirkmechanismus (MoA) essenziell ist. Die Erarbeitung von Hypothesen, die für neue Wirkstoffe eine therapeutische Potenz darstellen sollen, kann als iterativer Prozess während der klinischen Translation erfolgen. Die Trennung zwischen Wirkstoffen mit einer therapeutischen Aktivität (Claim of Action) und Hilfsstoffen (oder Exzipienten) ohne eigene therapeutische Aktivität ist sehr wichtig. Aus dieser Definition leiten sich nämlich die Prinzipien für die Charakterisierung und Strategien zur Qualitätskontrolle der neuen Therapeutika ab: Für eine aktive Substanz, z. B. die EVs, müssen Aspekte der Wirksamkeit und der Sicherheit für potenzielle Patienten gezeigt werden. Für Zusatzstoffe, oder Exzipienten (im Falle der UC-MSC-EVs wäre dies Ringer Laktat) muss lediglich die Sicherheit gewährleistet sein.

Klinische Studien der Phase I können zugelassen werden, wenn Sicherheits- und Qualitätsstandards angemessen eingehalten werden und eine plausible Hypothese für einen Wirkmechanismus, oder Mechanism of Action, MoA vorliegt. Derzeit bestehen noch generelle Unsicherheiten bezüglich eines MoA und der Auswahl von Tiermodellen für den Beweis einer therapeutischen Wirksamkeit von MSC-EVs. Wenn es um Sicherheitsfragen geht, gibt es gute Argumente dafür, dass EV-basierte Therapeutika, die aus genetisch unmodifizierten menschlichen Zellen und Geweben gewonnen werden, nicht per se unter die Hochrisikodefinition von neuen Prüfpräparaten fallen. Eine Hochrisikodefinition wie zum Beispiel für neue small molecules würde die Hürden vor der Zulassung für klinische Studien mit EV-basierten Prüfpräparaten erhöhen.

Neben bestehenden Leitlinien zur Herstellung von biologischen Arzneimitteln (Biologics) ist es denkbar, dass Sicherheits- und Qualitätsstandards für EVs in klinische Studien aus der Gesetzgebung für gewebe- oder zellbasierte Produkte extrapoliert werden. Im Hinblick auf die präklinische Sicherheitsprüfung können risikobasierte Analysen wie sie für ATMPs anwendbar sind, ein hilfreiches Instrument sein. Sicherheitsstandards für Zellen und Gewebe sowie für ATMPs können als Vorlage für die Charakterisierung von EV-basierten Therapeutika in der präklinischen und klinischen Entwicklung dienen.

Die Herstellung von EV-basierten Therapeutika erfordert eine angemessene Infrastruktur und adäquate Technologien, ein Qualitätsmanagementsystem und die Einhaltung von GxP-Standards. Sowohl die Spender- als auch die Empfängersicherheit sind zu berücksichtigen. Auf der Grundlage präklinischer Ergebnisse müssen für jedes Prüfpräparat relevante Freigabekriterien definiert wer-

den, die sich an der Indikationsstellung und der beabsichtigten Anwendung des EV-basierten Prüfpräparats orientieren^{110,111}. Die Charakterisierung der EV-basierten Therapeutika umfasst auch Sicherheitskriterien von gewonnenem Spender-Material und die Beschreibung, ob EVs aus kultivierten oder primären Zellen, Geweben oder Flüssigkeiten stammen. Ein- oder Ausschlusskriterien für Spender müssen definiert werden. Es wird erwartet, dass Spendervariabilitäten, prozessbedingte Variabilitäten und die Verwendung von xenogenen Reagenzien wie zum Beispiel Rinderserum die therapeutische Aktivität von EVs beeinflussen können.

Repräsentative und relevante Tiermodelle sollten im Vorfeld von klinischen Studien für EV-basierte Therapeutika für Wirksamkeitsstudien identifiziert werden. Sicherheit, Toxizität und Immunogenizität müssen im Verlauf klinischer Studien in der Frühphase überwacht werden. Zuverlässige Informationen über Wirksamkeit und langfristige Nebenwirkungen von EV-Therapeutika werden aus klinischen Studien der späteren Phasen (Phase III–IV) gewonnen. Goldstandards für die Quantifizierung von EVs und die molekulare oder physikalische EV-Charakterisierung fehlen derzeit. Technologische Möglichkeiten zur EV-Charakterisierung werden ständig erweitert und wissenschaftlich evaluiert¹¹². Qualifizierte in vitro-Funktionstests (potency assays) sind erforderlich, um das beabsichtigte therapeutische Potenzial von EV-Präparationen vorherzusagen^{109,113}. Die Identifizierung geeigneter präklinischer in vivo-Modelle zur Untersuchung des Potenzials von EV-basierten Therapeutika stellt eine große Herausforderung dar. Dennoch schreitet die Entwicklung fort und Daten aus in vivo-Sicherheits- und -Wirksamkeitstests werden den Translationsprozess für EV-basierte Therapeutika in die Klinik vorwärtsbringen. Vor diesem Hintergrund engagieren wir uns national sowie international, um Therapien mit EVs aus menschlichen Zellen und Geweben adäquat in die klinische Anwendung zu überführen. Wir leiten sowohl einen Arbeitskreis in der Internationalen Society of Extracellular Vesicles als auch einen in der International Society for Cell and Gene Therapy und veröffentlichen unsere Empfehlungen in regelmäßig erscheinenden Positionspapieren und Kommentaren^{4, 14, 109, 111, 114–117}, die essenzielle Aspekte für die sichere Translation von EV-basierten Therapeutika in die Klinik aufzeigen. Die Transfusionsmedizin bringt alle Voraussetzungen mit, um sich auf dem Feld der EV-basierten Therapien in Stellung zu bringen. Unsere Disziplin hat viele Berührungspunkte mit pharmazeutischen Themenstellungen, die es ermöglichen, dass Teams der Transfusionsmedizin in der Entwicklung einer neuen, nanovesikulären Wirkstoffklasse eine aktive Rolle einnehmen können.

ZUSAMMENFASSUNG

EVs können auf natürliche Weise mit einer Reihe von Molekülen beladen sein oder biotechnologisch modifiziert werden und als Vehikel für eine optimierte Wirkstoffabgabe dienen. Je nach Herkunft und Kontext können EVs Immunantworten stimulieren und Anti-Tumor-Reaktionen fördern und somit wichtige Werkzeuge für neuartige Anti-Tumor-Therapien darstellen. EVs, die pathogenspezifische Antigene tragen, können nützliche Werkzeuge für die Entwicklung neuer Impfstrategien gegen Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier darstellen. Von MSCs sezernierte EVs besitzen ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial in der regenerativen Medizin und Immuntherapie. Dieses wird bereits in klinischen Studien der Phase I und Phase II getestet. Obwohl EVs bereits in den frühen 2000er Jahren in klinischen Studien zur Behandlung von Krebserkrankungen untersucht wurden, haben sich bisher keine empfohlenen Standardtechniken für die Herstellung und Qualitätskontrolle von EV-basierten Therapeutika in klinischer Qualität etabliert. Forschungsgruppen aus Essen, Hannover und Salzburg spielen eine führende Rolle in der klinischen Entwicklung von EV-Therapeutika und haben bereits einzelne experimentelle Heilversuche mit Patientinnen durchgeführt. Sowohl in Deutschland als auch in Österreich kommen grundlegende Impulse in der Erforschung von nanovesikulären Therapien aus dem nahen Umfeld der Transfusionsmedizin oder direkt aus diesem Fachgebiet.

– Danksagung –

Wir bedanken uns bei allen Kolleginnen und Kollegen, die durch ihr großartiges Engagement die Extrazelluläre Vesikel-Forschung an den beiden Standorten Salzburg und Essen zu einer Erfolgsgeschichte gemacht haben. Namentlich erwähnen möchten wir aufgrund der grundlegenden Aufbauarbeit und seiner herausragenden internationalen Vernetzung Herrn Univ.-Doz. Dr. Mario Gimona, Leiter des Forschungsprogramms Nanovesikuläre Therapien und Herstellungsleiter der GMP-Einheit der Paracelsus Medizinischen Universität (PMU) Salzburg.

Wir danken den Sponsoren der PMU, die mit privaten Spenden die Forschung am Spinal Cord Injury & Tissue Regeneration Centre Salzburg (SCI-TReCS) der PMU großzügig unterstützen. Wir danken auch den öffentlichen Fördergebern für die Unterstützung der EV-Forschung durch Mittel aus den Förderprogrammen: EU COST Programm ME-HaD [BM1202], Land Salzburg/IWB/EFRE [2014–2020 P1812596] „EV-TT“, Land Salzburg/WISS2025 [20102-F1900731-KZP] „EV-TT-Bpro“ und für das WISS2025 Strategie-Projekt „ExtraNeu“.

Ebenfalls danken wir verschiedenen Förderorganisationen für die Unterstützung der MSC-EV-Forschung in Essen. Zu nennen sind das Stammzellnetzwerk NRW, die LeitmarktAgentur NRW und the Europäische Union (European Regional Development Fund 2014–2020, EFRE-0800396; ERA-NET EuroTransbio 11: EVTrust [031B0332B]; European Union's Horizon 2020 research and innovation programme EVPRO [No 814495] und AutoCRAT [No 874671]; EU COST Programm ME-HaD [BM1202]), die Else-Kröner-Stiftung, Bild Hilft und die Volkswagenstiftung.

Des Weiteren bedanken wir uns bei Herrn Tobias Tertel, Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen, für die Gestaltung der Abbildung und bei Herrn Alain Brisson, Professeur Emérite UMR-CBMN CNRS-Universität de Bordeaux für die Bereitstellung der elektronenmikroskopischen Aufnahme.

Die Autoren



Univ.-Prof. Dr. med. Eva Rohde
Universitätsinstitut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Salzburg
e.rohde@salk.at



Prof. Dr. rer. nat. Bernd Giebel
Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Essen (AöR)
bernd.giebel@uk-essen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de