

Verbundvorhaben „ActiHeal“: Entwicklung von Technologien zur Aktivierung und klinischen Applikation von Geweben und Zellen für die Behandlung chronischer Wunden.

Verbundpartner: Kompetenzzentrum Diabetes Karlsburg, c/o Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e.V.; Arbeitsbereich Zellbiologie, Universitätsmedizin Rostock; Lehrstuhl für Mikrofluidik, Universität Rostock

Förderung Verbundvorhaben: Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Gesundheit Mecklenburg-Vorpommern zusammen mit der Europäischen Union (EFRE-Projekt)

Der diabetische Fuß ist eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen des Diabetes mellitus und die häufigste Ursache für die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes bei Diabetikern [1]. Die dem diabetischen Fuß zugrundeliegenden chronischen Wunden, die häufig von Infektionen begleitet werden, führen allein in Deutschland zu 40.000 Amputationen im Jahr. Die Einschränkungen der Lebensqualität für die betroffenen Patienten und die daraus resultierenden gesundheitsökonomischen Folgekosten sind immens. Das Ziel des Verbundprojektes aus Industrie sowie medizinischer, biologischer und ingenieurstechnischer Forschung ist die Entwicklung innovativer Technologien zur Modulation und klinischen Applikation von Geweben und Zellen für die Behandlung dieser chronischen Wunden. So soll es ermöglicht werden, die Lebensqualität von Diabetikern spürbar zu verbessern und den für Diabetes typischen Komplikationen vorzubeugen oder diese abzumildern.

Aus dem Portfolio der zu entwickelnden Technologien können Therapien für diverse Aspekte der diabetischen Fußkrankung entstehen. Die regenerativ wirksamen Zellen der stromalen vaskulären Fraktion (SVF) des Fettgewebes besitzen teilweise sowohl vaskulären als auch neurogenen Vorläuferstatus [2,3]. Des Weiteren werden von bestimmten Zelltypen der SVF angiogene Faktoren ausgeschüttet [4]. Ist eine diabetische Wunde entstanden, gehören sekundäre Infektionen und Inflammationen zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen, die ein Abheilen der Wunde verhindern [5]. Die für den Einsatz zur Therapie eingeplante SVF besitzt zelluläre Bestandteile, die antiinflammatorische sowie die Immunabwehr stimulierende Faktoren ausschütten [6,7]. Die Modulation von Redoxbalance und inflammatorischen Prozessen in Zellen, die in der Wundheilung involviert sind, mit kaltem Atmosphärenplasma konnte bereits nachgewiesen werden. Auch für die im beantragten Projekt geplante Photobiomodulation konnte ein positiver Effekt auf das Entzündungs- und Regenerationspotential von Zellen nachgewiesen werden [8]. Das durch Liposuktion zerkleinerte Fettgewebe selbst, die durch mechanische Dissoziation von Fettgewebe erzeugten Microtissue-Cluster sowie separierte SVF aus dem Fettgewebe befinden sich bereits in der klinischen Anwendung zur Behandlung chronischer Wunden [9,10].

Die beschriebenen Präparations- sowie Biomodulationsoptionen der regenerativ wirksamen Komponenten des Fettgewebes sollen in einem geschlossenen System unter möglichst physiologischen Bedingungen realisiert werden. Ein solches modular aufgebautes und dennoch geschlossenes System, das den behandelnden Ärzten diese Art der Präparationen sowie deren kontrollierte Applikation in einem OP-Termin ermöglicht, ist weltweit noch nicht vorhanden.

[1] Diabetes-Deutschland, Wie oft tritt das diabetische Fußsyndrom (DFS) auf? - Häufigkeiten, (2001) 1. <https://www.diabetes-deutschland.de/archiv/1520.htm> (accessed 14 April 2019).

[2] V. Planat-Benard, J.S. Silvestre, B. Cousin, M. Andre, M. Nibbelink, R. Tamarat, M. Clergue, C. Manneville, C. Saillan-Barreau, M. Duriez, A. Tedgui, B. Levy, L. Penicaud, L. Casteilla, Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives, *Circulation*. 109 (2004) 656–663. doi:10.1161/01.CIR.0000114522.38265.61.

- [3] B.A. Bunnell, B.T. Estes, F. Guilak, J.M. Gimble, Differentiation of adipose stem cells, *Methods Mol. Biol.* 456 (2008) 155–171. doi:10.1007/978-1-59745-245-8\_12.
- [4] W.K. Ong, S. Sugii, Adipose-derived stem cells: Fatty potentials for therapy, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45 (2013) 1083–1086. doi:10.1016/j.biocel.2013.02.013.
- [5] N.D. Barwell, M.C. Devers, B. Kennon, H.E. Hopkinson, C. Mcdougall, M.J. Young, H.M.A. Robertson, D. Stang, S.J. Dancer, A. Seaton, G.P. Leese, Diabetic foot infection : Antibiotic therapy and good practice recommendations, *Int. J. Clin. Pract.* 71 (2017) 1–10. doi:10.1111/ijcp.13006.
- [6] N.H. Riordan, T.E. Ichim, W.P. Min, H. Wang, F. Solano, F. Lara, M. Alfaro, J.P. Rodriguez, R.J. Harman, A.N. Patel, M.P. Murphy, R.R. Lee, B. Minev, Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis, *J. Transl. Med.* 7 (2009) 1–9. doi:10.1186/1479-5876-7-29.
- [7] A.A. Leto Barone, S. Khalifian, W.P.A. Lee, G. Brandacher, Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells: Fact or fiction?, *Biomed Res. Int.* 2013 (2013). doi:10.1155/2013/383685.
- [8] U. Oron, Light therapy and stem cells: a therapeutic intervention of the future?, *Interv. Cardiol.* 3 (2011) 627–629. doi:10.2217/ica.11.74.
- [9] D.W. Borowski, T.S. Gill, A.K. Agarwal, M.A. Tabaqchali, D.K. Garg, P. Bhaskar, Adipose tissue-derived regenerative cell-enhanced lipofilling for treatment of cryptoglandular fistulae-in-ano: The ALFA technique, *Surg. Innov.* 6 (2015) 593–600. doi:10.1177/1553350615572656.
- [10] G. Marino, M. Moraci, E. Armenia, C. Orabona, R. Sergio, G. De Sena, V. Capuozzo, M. Barbarisi, F. Rosso, G. Giordano, F. Iovino, A. Barbarisi, Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease, *J. Surg. Res.* 185 (2013) 36–44. doi:10.1016/j.jss.2013.05.024.