

## Abschlussbericht



# BONEBANK

Deutsch-dänische Biobank und Innovationsplattform  
für Stammzellen zur Knochenregeneration



**Interreg**  
Deutschland - Danmark



EUROPEAN UNION

BONEBANK wird durch Interreg Deutschland-Danmark  
mit Mitteln des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung gefördert.

## BONEBANK – Die Idee

Derzeit werden bei Routine-Operationen am Knochen Knochenmark und -fragmente, die mesenchymale Stammzellen (MSZ) enthalten, als Abfall verworfen. Dabei sind diese Stammzellen wertvolle „Verwandlungskünstler“. Sie können sich selbst reproduzieren und bilden sich zu unterschiedlichen Zelltypen spezifischer Funktionen aus. Die MSZ im Knochenmark besitzen die Fähigkeit, Knochen-, Knorpel- und Fettzellen zu bilden und spielen daher eine wichtige Rolle bei der Regeneration geschädigter Knochen.

Die Projektidee ist, diese Stammzellen zu gewinnen und in grenzüberschreitenden Biobanken einzulagern, um sie für die Erforschung neuartiger Therapien und für therapeutische Zwecke zur Verfügung zu stellen.

## Ergebnisse der ersten Phase

Das Hauptziel der ersten Phase des BONEBANK-Projektes war die Entwicklung einer einzigartigen Wertschöpfungskette in der deutsch-dänischen Grenzregion von der innovativen Gewinnung der Knochenmark-Stammzellen über deren Einlagerung in einer grenzüberschreitenden Biobank bis zur Verwertung durch regionale Forschungseinrichtungen und Unternehmen.

Die Projektpartner haben ein Verfahren zur Gewinnung von Knochenstammzellen bei Routine-Operationen erarbeitet. Hierfür haben sie den Prototyp eines neuen Entnahmegeräts erstellt und zum Patent angemeldet. Für den Transport von Knochenmaterial vom OP ins Labor, in dem die Stammzellen isoliert werden, gibt es jetzt eine Prozesskette. Die entnommenen Zellen wurden bei unterschiedlichen Bedingungen gelagert und in ihren Eigenschaften bewertet. Die beteiligten Krankenhäuser wurden über eine speziell entwickelte Datenbanksoftware vernetzt, um die Daten von Zellproben austauschen zu können.

## Ergebnisse der zweiten Phase

Auf diesen Ergebnissen bauen die Partner in der zweiten Phase auf. Sie haben ein grenzüberschreitenden, gesetzeskonformes (Good Manufacturing Practice, abgekürzt GMP) Verfahren für die Entnahme, Lagerung, Nutzung und Qualitätskontrolle des Knochenmaterials entwickelt. Außerdem wurde ein GMP-konformes Zellprodukt entwickelt. Der Aufbau eines Kompetenzatlas im Bereich Stammzellen stärkt die Vernetzung in der deutsch-dänischen Grenzregion. Um die Nachhaltigkeit der Aktivitäten sicherzustellen, wurde eine BONEBANK-Interest Group gegründet.

## PROJEKTDATEN

- 7 Partnerorganisationen
- 3 Netzwerkpartner
- Sept. 2015 – Aug. 2020
- 3,9 Mio. Euro Budget, davon 2,2 Mio. Euro Fördermittel
- Interreg Deutschland-Danmark mit Mitteln des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung

## PROJEKTPARTNER

- Life Science Nord Management GmbH
- Næstved Klinikum, Abteilung für klinische Immunologie
- soventec GmbH
- Stryker Trauma GmbH
- Universität zu Lübeck  
Interdisziplinäres Centrum für Biobanking-Lübeck (ICB-L) und Sektion für Translationale Chirurgische Onkologie & Biomaterialbanken
- Universitätsklinikum Odense
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Lübeck  
Labor für Biomechanik und orthopädisch-traumatologische Forschung, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie



## NETZWERKPARTNER

- Industrie- und Handelskammer zu Lübeck
- Syddansk Sundhedinnovation
- WelfareTech



## Nutzung der Stammzellen

BONEBANK schafft die Voraussetzungen für die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten von Stammzellen in der Behandlung von Knochenbrüchen:

- Einlagerung zur künftigen Nutzung durch andere Forschergruppen und in klinischen Studien zur Stammzelltherapie
- Sammeln von Stammzellproben für Eigennutzung und die Nutzung durch direkte Verwandte in der Zukunft
- Verbesserung medizinischer Produkte und Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten in der deutsch-dänischen Grenzregion
- Spende für andere Patienten

## Nachhaltige Entwicklung durch BONEBANK

BONEBANK fördert Forschung und Innovation neuer Therapien unter anderem zur Knochenheilung. Bei Knochenbrüchen können Komorbiditäten wie Infektionen, Osteoporose oder Pseudarthrose bzw. Nichtheilung auftreten, die zu starken funktionalen Beeinträchtigungen und sozialen Nachteilen von Patienten führen können. So ist beispielsweise eine Wiedereingliederung in das Berufs- und Sozialleben gefährdet oder erschwert. Die regionale und überregionale Nachhaltigkeit betrifft somit den volkswirtschaftlich regionalen und überregionalen positiven Effekt der Reduktion der Belastung der sozialen Sicherungssysteme durch die Reduktion von Ausfallzeiten und Gesundheitskosten.

## Effekte für die Region

BONEBANK erzielt kurz- mittel- und langfristige Effekte in der deutsch-dänischen Region. Kurzfristig werden die Akteure, die Forschungseinrichtungen und Unternehmen stärker miteinander vernetzt. Eine neue Zusammenarbeit zwischen Forschung und Wirtschaft in der bedeutsamen Gesundheitswirtschaft wird etabliert. Mittelfristig entstehen neue Infrastrukturen (Biobanken), Produkte und Nutzungsvereinbarungen, die eine Basis für die langfristige wirtschaftliche und wissenschaftliche Nutzung in der Region bilden.

## Entnahme von Knochenmaterial

Um die bei BONEBANK entwickelten Verfahren zur Gewinnung von Stammzellen weiter zu verbreiten, wurden potenziell interessierte Krankenhäuser identifiziert und kontaktiert. Jede Klinik hat spezifische Anforderungen, die bei der Integration in die BONEBANK-Wertschöpfungskette berücksichtigt werden müssen. Voraussetzung für die Entnahme von Knochenmaterial ist die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission. Kommt es zu einem positiven Votum der Ethikkommission kann die Zusammenarbeit starten: Transportbehälter für die Entnahme werden steril verschlossen, verpackt und der Entnahmeklinik übergeben. Die Entnahme beginnt, Knochenmaterial wird bei Routine-Operationen entnommen. Anschließend werden die Behälter von einem speziellen Transportunternehmen zum Labor befördert, wo die Stammzellen isoliert und dann in der Biobank gelagert werden.

Dieses gesammelte Knochenmaterial (wie auch das bislang in Lübeck und Odense gewonnene Knochenmaterial) darf nur für Forschungszwecke entnommen werden, da die beteiligten Kliniken derzeit keine Lizenz für die Entnahme von menschlichem Gewebe zur Anwendung beim Menschen besitzen.

Aus dem Entnahmeverfahren wurde ein Standardprozess für die gesetzeskonforme (GMP) Gewinnung von Knochenmaterial entwickelt. Diese Standardprozessbeschreibung der Abläufe ist eine Voraussetzung für eine künftige behördliche Zulassung.



## Das Entnahmeggerät

In der ersten Phase des BONEBANK-Projektes ist ein Prototyp des Gerätes zur Entnahme von Stammzellen entwickelt worden. Die zweite Projektphase wurde von den Partnern dazu genutzt, das Design für den Spritzguss und die klebefreie Montage im Reinraum zu optimieren. Anfang 2020 wurden die gesetzlichen Anforderungen an Materialien für Medizinprodukte geändert, so dass Materialzertifikate und die Auswahl für die Spritzgussanwendung angepasst werden mussten.

In Workshops wurden Operateure mit der Handhabung des Gerätes vertraut gemacht. Neben diesem Trainingseffekt haben die Testläufe an Schafsknochen weitere Verbesserungsmöglichkeiten erbracht.



## Das Injektionsgerät

Wenn Stammzellen zum Beispiel bei nicht-heilenden Knochenbrüchen injiziert werden, ist die exakte Positionierung einer der Erfolgsfaktoren. Zu diesem Zweck wurde bei BONEBANK ein neues Gerät entwickelt. Es verfügt über einen ergonomisch geformten Griff, der eine präzise Steuerung des Gerätes ermöglicht. Die Verlängerung ermöglicht dem Chirurgen, die Nadel zu platzieren, ohne sich dem Hauptstrahlungsfeld auszusetzen, das durch die begleitende Röntgenaufnahme entsteht. Der Tiefenbegrenzer gewährleistet eine genaue Injektionstiefe. Mit dem vorbereiteten Konzept für die Zulassung wird die CE-Zertifizierung des Injektionsgerätes vorbereitet.



## Überprüfung der Qualität der Stammzellen

Die Qualität der mesenchymalen Stammzellen (MSZ) wurde durch drei verschiedene Verfahren überprüft und miteinander verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass es möglich ist, MSZ aus gefrorenen Knochenstücken zu isolieren sowie MSZ zu kultivieren, die direkt nach der Isolierung eingefroren wurden. Eine weitere Erkenntnis: Die Entnahme- und Lagerungsmethode von MSZ beeinflusst ihre Vermehrungsrate, Koloniebildungsfähigkeit und Differenzierungsfähigkeit. Auf der Grundlage dieser ersten Ergebnisse wurde ein Qualitätsscore für MSZ definiert, um MSZ mit schlechten Eigenschaften für Therapien zu erkennen. Insgesamt hatten die gefrorenen Knochenproben den niedrigsten Score, frische Proben wiesen den höchsten Score auf. Eine anschließende Validierung des Scores mit Hilfe einer unabhängigen Kohorte von frischen Proben war erfolgreich.

## GMP-konformes Zellprodukt

Um ein GMP-konformes Zellprodukt herzustellen, wurde eine Prozesskette von der Entnahme allogenen Knochenmarks bis zu einem mesenchymalen Stammzellenprodukt (MSC) etabliert und validiert. Entwickelt wurde dieses Verfahren im Krankenhaus in Næstved. Die Einbeziehung von Spendern und die Entnahme von Zellen wurden in einer Vereinbarung zwischen der orthopädischen Abteilung und der Abteilung für klinische Immunologie festgelegt. Bei der Auswahl von Spendern wurden die Ergebnisse der ersten BONEBANK-Phase berücksichtigt. Die in der Klinischen Immunologie durchgeführten Analysen bestätigen die Zellqualität des produzierten mesenchymalen Stammzellenprodukts. Außerdem verwendeten die BONEBANK-Partner Proben zur weiteren Charakterisierung von Wachstums- und Differenzierungsmerkmalen. Die Produktion von MSC aus allogenen Knochenmark entspricht einem gesetzeskonformen Verfahren. Die Qualität der Zellen erfüllt internationale Standards.

## Forschungsbericht in STEM CELLS Translational Medicine

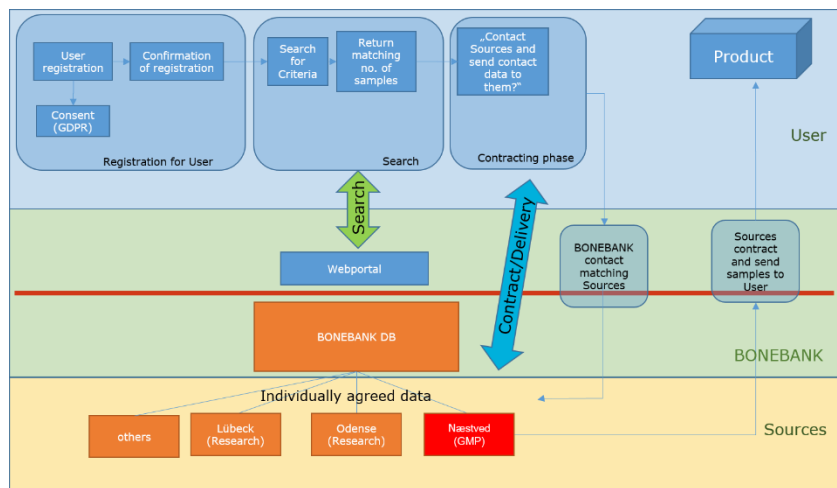
Die Projektpartner haben die Ergebnisse aus der ersten Projektphase in der Fachzeitschrift STEM CELLS Translational Medicine veröffentlicht. Die Forschungsarbeit trägt den Titel "Single-cell high content imaging parameters predict functional phenotype of cultured human bone marrow stromal stem cells". Die Publikation ist einsehbar auf <https://stemcellsjournalsonline.library.wiley.com/doi/full/10.1002/sctm.19-0171>

## Klinische Studie 'First in Human'

Die klinische Studie 'First in Human' wurde vorbereitet, um mehr über zelluläre Reaktionen, die posttraumatische Osteoarthritis verursachen, zu erfahren. Dafür waren unter anderem folgende Schritte erforderlich: Analyse der Vor- und Nachteile einer allogenen oder autogenen Anwendung, Definition der Sicherheitsstandards, Planung der Patientenrekrutierung, Definition der administrativen Strukturen für eine grenzüberschreitende klinische Studie, Erstellung des Studienprotokolls, der Patienteninformation sowie des Einwilligungsforschulars und schließlich ein Antrag bei der lokalen Ethikkommission.

## Die BONEBANK-Datenbank

Um gemeinsam mit den Daten aus den Stammzellproben arbeiten zu können, wurde eine digitale Plattform erstellt. Mit der eigens entwickelten Software werden die Proben gekennzeichnet und ihre Charakteristik und Qualität mit Kennwerten beschrieben. Proben und Probeninformationen können über das Webportal aufgefunden werden. Alle Partner und zukünftigen Partner können gemäß den gültigen Datenverarbeitungsvereinbarungen einen Zugang erhalten. Zur einfachen Einbindung von neuen Krankenhäusern gibt es ein Toolkit und ein Lernvideo.





## Kompetenzatlas Deutschland-Dänemark

In der deutsch-dänischen Grenzregion gibt es viele Unternehmen und Institute, die sich mit Stammzellen, Knochenheilung und entsprechenden Therapien beschäftigen. Um diese regionalen Kompetenzen stärker miteinander zu vernetzen, hat Life Science Nord eine Online-Suchfunktion entwickelt. Die Funktion ist in dem bereits bestehenden Kooperationsportal LSN XCHANGE des Projektpartners implementiert. Basierend auf Schlüsselbegriffen in diesem Bereich erhalten die Nutzer Informationen zu weiteren Schwerpunkten und Kontaktmöglichkeiten der Organisationen, um den richtigen Kooperationspartner im Norden zu finden.

Kostenlose Registrierung auf [www.lsnxchange.de](http://www.lsnxchange.de).  
Der BONEBANK-Kompetenzatlas befindet sich auf der Startseite nach dem Login.



## BIG - BONEBANK Interest Group

Auf der Grundlage mehrerer Analysen (Organisationsmodelle, Kompetenzen der Partner, Kosten) haben sich die Partner entschieden, die BONEBANK Interest Group (BIG) zu gründen. Diese Gruppe bildet die Plattform für zukünftige Aktivitäten rund um Stammzellen und Knochenheilung: Neben Forschungsaktivitäten sollen Krankenhäuser für Stammzellspenden und -implantationen kontaktiert und Krankenkassen für die Finanzierung einbezogen werden. Ziel ist es somit, die Umsetzung der BONEBANK-Wertschöpfungskette weiter zu betreiben und das grenzüberschreitende Netzwerk auszubauen. Damit einhergehend werden neue Kooperationen in der Grenzregion gefördert, um die Forschung auf dem Gebiet der Anwendung mesenchymaler Stammzellen zu beschleunigen.

## Projekttreffen 2015 - 2020





