

Spitaleigenes GMP-Labor zur Herstellung von patienteneigener Haut für schwerbrandverletzte Kinder

From the bench to the bedside ist das Schlagwort für translationale Forschung, welche auch am Universitäts-Kinderspital Zürich erfolgreich betrieben wird. Nach 20 Jahren Grundlagenforschung für eine **Haut aus dem Labor**, aus den eigenen Zellen des jeweils schwerbrandverletzten Kindes, sind wir soweit, diese Haut für brandverletzte Kinder einsetzen zu können und ihnen hiermit die Überlebenschance sowie die Lebensqualität mit qualitativ hochstehender Haut wesentlich zu erhöhen.

Um dies standardmässig Patienten anbieten zu können, braucht es am Universitäts-Kinderspital Zürich, das ein europaweit anerkanntes Verbrennungszentrum beinhaltet, ein eigenes „Skinengineering-Labor“. Im Neubau des Universitäts-Kinderspitals Zürich wird ein „Good Manufacturing Practice“-Labor (GMP), das die gesetzlichen Ansprüche für eine Hautherstellung vollumfänglich erfüllt, vorhanden sein.

Die Ausstattung eines solchen GMP-Labors mitsamt seiner spezifischen Geräte für die Produktion des patienteneigenen Hautersatzes, muss auch ein umfangreiches „Quality Management System“ (QMS) beinhalten und die Anlage als Ganzes durch Swissmedic zertifiziert werden. Für diese Aufwände und Arbeiten ersuchen wir nach finanzieller Unterstützung, da sie weder mit Geldern für wissenschaftliche Studien noch für klinische Projekte abgedeckt werden können. Mit einer entsprechenden Spende oder mit einer Teilfinanzierung des Projektes, um die wir Sie erbeten, wird ein wichtiger Grundstein gelegt, auf den wir solide aufbauen werden.

Wir sind überzeugt, dass wir mit dem Aufbau und der Inbetriebnahme eines spital-eigenen GMP-Labors zur Herstellung von patienteneigener Haut einen weiteren Meilenstein mit grossem Impact für die Zukunft im Bereich der Haut-Forschung und -Produktion am Universitäts-Kinderspital Zürich erreichen – **und weiterhin weltweit an der Spitze dieser Forschung stehen.**



1. Einführung

Das Zentrum für brandverletzte Kinder ist europaweit das Zentrum, welches auf die längste Tradition zurückblicken kann. Im Jahre 1977 gegründet, wurden seither über 5'000 Kinder aus der Schweiz und zunehmend aus dem Ausland von einem multiprofessionellen Team behandelt und betreut.

Darüber hinaus konnten im Rahmen von humanitärer Hilfe über 100 Kinder aus Krisengebieten weltweit nach Zürich geflogen, um hier behandelt zu werden. Zudem besteht seit über 10 Jahren eine enge Kooperation mit der Station für brandverletzte Kinder des Indira Ghandi Institute of Child Health in Kabul/Afghanistan. Das Zentrum gehört heute zu den wenigen international anerkannten Zentren für brandverletzte Kinder.

Vor über 25 Jahren, unter der damaligen Leitung von Prof. Martin Meuli, wurde zusammen mit Prof. Ernst Reichmann und Prof. Clemens Schiestl eine Forschung initiiert, welche zum Ziel hatte, eine komplexe, hochanspruchsvolle Haut im Labor aus den verschiedenen Zelltypen eines Menschen herzustellen, um damit schwerbrandverletzten Kindern das Leben zu retten und die Lebensqualität nach dem Überleben substantiell zu verbessern. Denn trotz hochstehender Behandlungsmethoden bleiben oft einschränkende Narben, die vor allem bei noch wachsenden Kindern zu funktionellen Problemen führen können.

Diese Forschung wurde massgeblich von der Europäischen Union, dem Wyss Zurich (Zentrum zur Förderung der Translationalen Forschung der UZH und ETH Zürich) und dem Schweizerischen Nationalfonds unterstützt und ist nun soweit fortgeschritten, dass eine reguläre Anwendung, zunächst für alle Patienten des Universitäts-Kinderspitals Zürich, zum Greifen nahe ist.

Die gesetzlichen europäischen und schweizerischen Regulierungen eines „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMP), unter das auch jede Art von autologer (patienteneigener) Hautzüchtung im Labor fällt, fordert Voraussetzungen, welche für viele europäische Zentren nicht erfüllbar sind. Im Gegensatz hierzu halten wir es für möglich, im Neubau des Universitäts-Kinderspitals Zürich ein eigenes Hautzüchtungslabor zu betreiben, welches den legalen Forderungen der Behörden nachkommt.

Mit einem eigenen GMP-Labor zur Hautzüchtung, einem „Skingeering-Labor“, würde das Universitäts-Kinderspital Zürich nicht nur seine führende Rolle auf diesem Gebiet weltweit unterstreichen, sondern weiter ausbauen können und somit nicht nur die bereits bestehende Haut herstellen, sondern auch nachfolgende, weiterentwickelte, qualitativ noch höherstehende Haut produzieren und anwenden können.

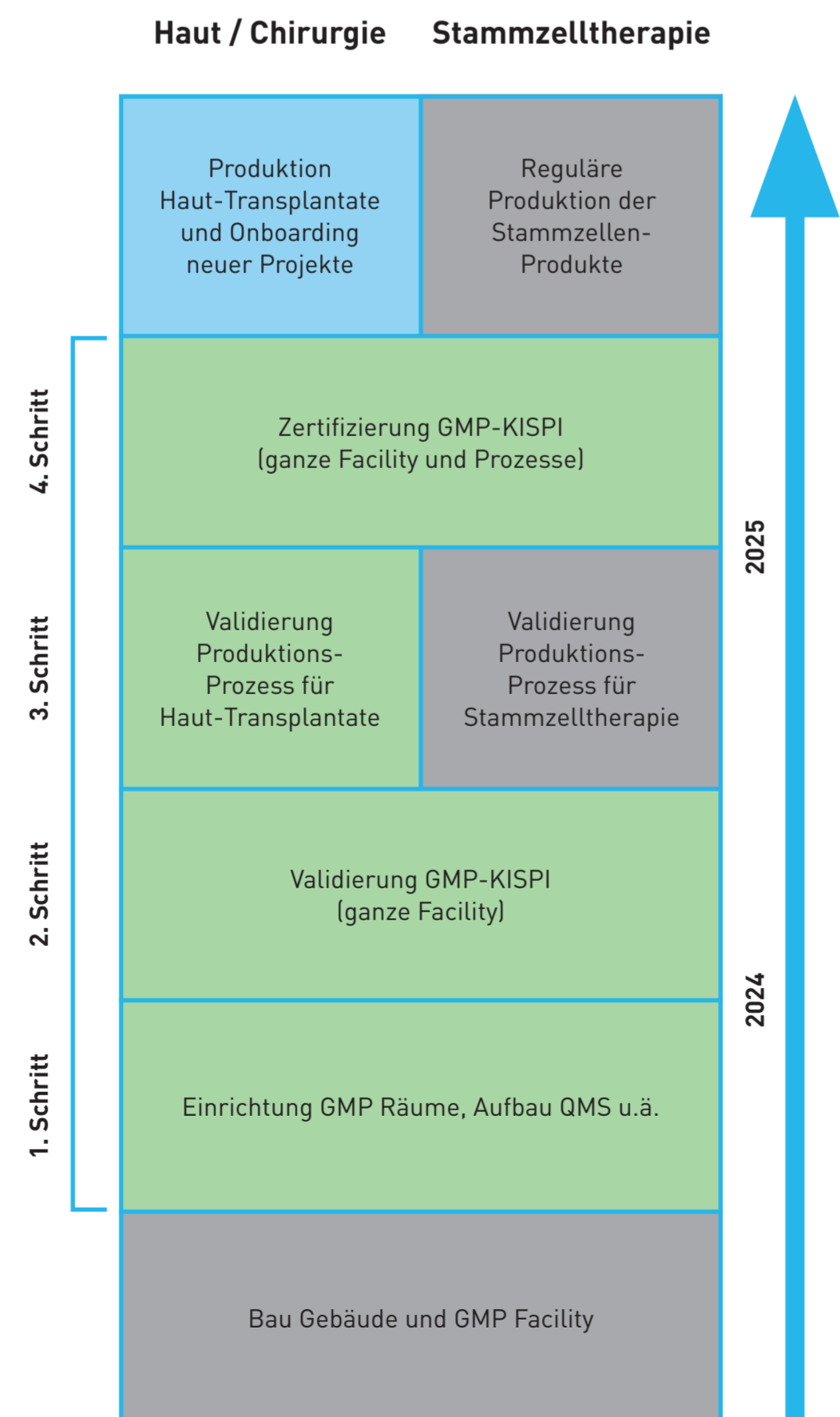
Die Schrittmacher-Funktion eines solchen „Center of Excellence“ käme allen Verbrennungszentren weltweit zu Gute, insbesondere auf die Zukunft hin betrachtet, den vielen Millionen brandverletzten Kindern, welche weltweit immer noch durch Verbrennungen sterben oder danach durch ihre Narben schwer beeinträchtigt sind. Verbrennungen von Kindern machen rund 60% aller thermischen Verletzungen weltweit aus. Die Innovation auf diesem Gebiet bringt Hoffnung für unzählige Kinder.

2. Wichtigste Schritte im Aufbau des GMP-Labors

Das Universitäts-Kinderspital Zürich wird voraussichtlich im Herbst 2024 den Neubau an der Lengg beziehen und damit wird auch das Gebäude für Labor, Lehre und Forschung eröffnet. In diesem Gebäude befindet sich das GMP-Labor. In einigen Räumen wird die bereits etablierte Produktion für Stammzelltherapie eingerichtet, in den anderen Räumen des GMP-Labors wird die Produktion von patienteneigenen Haut-Transplantaten stattfinden. Die Herstellung in einem GMP-Labor, in dem die höchsten Qualitätsansprüche herrschen, ist eine Voraussetzung für die Herstellung von Produkten für Patienten. Damit wir später in diesem Labor autologe Haut-Transplantate für Patienten herstellen können, starten wir bereits heute mit den Vorbereitungen.

Das Labor benötigt verschiedene spezifische Geräte, welche die Grundausrüstung darstellen werden. Nebst Materialien ausserdem noch äusserst wichtig ist der Aufbau eines umfassenden Qualitäts-Management-Systems (QMS) und Site Master Files, die alle Prozesse, Materialien und Kontrollen im Detail regeln, wie es nach GMP verlangt wird. Diese werden unter anderem hunderte von Dokumenten umfassen, die aufeinander abgestimmt und präzise ausformuliert werden müssen. Sobald sowohl Ausstattung wie auch QMS etabliert sind, können allgemeine Prozesse validiert und das Labor durch Swissmedic zertifiziert werden.

Für all diese Aufwände und Arbeiten (grüne Bereiche auf der Grafik) ersuchen wir nach finanzieller Unterstützung, da sie weder mit Geldern für wissenschaftliche Studien noch für klinische Projekte abgedeckt werden können.



3. Unser Team

Unser Team ist bereits breit aufgestellt und umfasst Grundlagen-Forschende, Spezialisten in der Produktion, Translational Medicine Experten, Projektleitende, Studien-Koordinatoren/innen, Ärzte/innen und Partner, die alle gemeinsam die Haut-Forschung über die verschiedenen Entwicklungsstufen weiter vorantreiben.

Weitere personelle Unterstützung werden wir im Aufbau des QMS für die Phasen der Validierung und Zertifizierung wie auch für den Betrieb des GMP-Labors benötigen.

Folgende Personen sind im Zusammenhang mit dem GMP-Labor speziell zu erwähnen:

Rocio Garcia de la Cruz Valencia
Rocio ist unsere Translational Research Managerin. Sie hat als Zellbiologin promoviert, auf ATMPs spezialisiert sowie eine Weiterbildung als Qualified Person für die GMP-Produktion von ATMPs absolviert.

Enikö Gönczi
Enikö, unsere Senior-Produktionsspezialistin, ist eine diplomierte Biologin, die sich auf die Kultivierung von Hautzellen und -gewebe spezialisiert hat und an der Weiterentwicklung unseres autologen pigmentierten und vaskularisierten Hauttransplantats wesentlich beigetragen hat.

Claudia Rosas Giles
Claudia, unsere Junior-Produktionsspezialistin, hat einen Bachelor in Biochemie und unterstützt Enikö bei der Hautzellkultur und der Standardisierung von Laborprozessen, dank ihrer früheren Erfahrung in einem ISO-zertifizierten Labor.

Clemens Schiestl
Leitet seit über 15 Jahren das Zentrum für brandverletzte Kinder und deren klinische Forschung, er hat auf dem Gebiet der Hautersatzforschung habilitiert und ist Titularprofessor der Universität Zürich. Seit 2019 ist er Präsident der European Burn Association und hat sich innerhalb dieser eng mit der EU kooperierenden Organisation von über 3'000 Verbrennungsmedizinern vor allem der Koordination von Forschung gewidmet.

Sophie Böttcher
Habilitierte auf dem Gebiet der Hautersatzforschung und ist seit 2017 Privatdozentin der Universität Zürich. Sie arbeitet klinisch in der Plastischen Chirurgie am Universitäts-Kinderspital Zürich als Oberärztin und hat viele Jahre selbst in der Grundlagenforschung geforscht. Sie gehört der neuen Generation von forschenden Klinikerinnen an, welche am Universitäts-Kinderspital Zürich eine grosse Zukunft haben.

Barbara Heusi
Studierte an der Universität Zürich Mathematik und Wirtschaft und ist seit über 15 Jahren im Projekt Management und der Team-Entwicklung tätig. Sie hat vor rund vier Jahren das Management der gesamten Klinischen Forschung der Plastischen Chirurgie übernommen. Sie ist mit ihren vielfältigen Fähigkeiten organisatorisch Dreh- und Angelpunkt unserer Forschungsaventure.

Martin Meuli
Ehemaliger Leiter des Zentrums, bevor er Chef der gesamten chirurgischen Klinik des Universitäts-Kinderspitals Zürichs wurde. Seit Beginn ist er ein wichtiger „Motor“ der Hautersatzforschung. Seit seiner Pensionierung vor zwei Jahren ist er weiterhin als Senior Advisor im Bereich der Hautersatzforschung tätig.

4. Finanzieller Rahmen

Um die unter Kapitel 2 erwähnten Schritte (Schritt 1 – 4), nebst der parallel laufenden wissenschaftlichen Haut-Forschung, und damit den Aufbau eines funktionierenden Labors für ATMPs (Tissue-Engineering-Produkte und

zellbasierte Produkte) zu erreichen, in das wir unsere autologen Hauttransplantate sowie zukünftige Produkte einbringen können, schätzen wir die zusätzlichen Kosten wie folgt ein:

Budget Schätzung Aufbau GMP-Facility

Spezifische Geräte für die Herstellung von Haut-Transplantaten

- Kühlschrank hoch für Medien
- Brutschrank
- Gefrierschrank für Produktion
- Kühlschrank für Produktion
- Vertical Laminar flow hood class II
- Zentrifuge
- Absaugung
- Mikroskop
- Cell Counter
- Horizontalschüttler
- Kühlblock
- Waage
- Vortex
- Weitere Kleingeräte

Geräte für den gemeinsam genutzten Quality Control Room

- FACS (Grundausrüstung, shared)
- Cry-Microtom (Haut-spezifisch)
- Tank**, zugangsbeschränkt (shared)

Diverse weitere Kosten

- Material für Validierung der Facility
- Erstausrüstung Verbrauchsmaterial

Ressourcen für den Setup der Facility bevor spezifische Projekte umgesetzt werden können

- 2022: 20-50%
- 2023: 75%
- 2024: 150%
- 2025: 150%

Totaler Aufwand geschätzt

Preis geschätzt*

CHF 135'000

- CHF 10'000
- CHF 30'000
- CHF 5'000
- CHF 5'000
- CHF 40'000
- CHF 6'000
- CHF 4'000
- CHF 20'000
- CHF 7'000
- CHF 1'000
- CHF 300
- CHF 1'000
- CHF 700
- CHF 5'000

CHF 150'000-500'000, unser Anteil schätzungsweise: CHF 200'000

stark abhängig von der gewählten Strategie***

CHF 38'000

- CHF 30'000
- CHF 8'000

CHF 492'000

- CHF 42'000
- CHF 90'000
- CHF 180'000
- CHF 180'000

CHF 865'000

* Definitive Preise erst nach definierter Anforderung möglich
** Zellen werden aus gesetzlichen Gründen für 30 Jahre aufbewahrt

*** Je nachdem, ob Quality Tests vor Ort oder bei einem externen Anbieter gemacht werden, schwanken diese Positionen stark

5. Zukunft der Haut-Forschung am Universitäts-Kinderspital Zürich

Unsere Vision ist es, ein „Center of Excellence“ im Universitäts-Kinderspital Zürich zu schaffen, in dem wir ein komplexes, personalisiertes autologes Hauttransplantat zur Behandlung von Verbrennungen unserer Patienten in unserem eigenen Spital herstellen können. Mit einer finanziellen Unterstützung ermöglichen Sie uns, unsere Vision umzusetzen.

Wir schätzen es deshalb sehr, dass das neue Gebäude des Universitäts-Kinderspitals Zürich über eine GMP-Facility verfügen wird. Dies ist für uns ein grosser Fortschritt im internationalen Vergleich, denn nur ganz wenige Spitäler verfügen über eine solche Einrichtung, obwohl diese für eine unabhängige universitäre Forschung unabdingbar ist.

