

Hautarzt 2020 · 71:85–90  
<https://doi.org/10.1007/s00105-019-04529-7>  
 Online publiziert: 21. Januar 2020  
 © Der/die Autor(en) 2020



Ulrich Koller

Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, EB-Haus Austria, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

# Ex-vivo-Stammzellgentherapie an der Haut

## Reif für klinische Anwendungen?

**Die Haut stellt aufgrund ihrer Zugänglichkeit ein ideales Zielorgan für eine gentherapeutische Anwendung dar. Aktuelle klinische Studien bzw. präklinische Ansätze basieren auf einer Ex-vivo-Behandlung am Patienten. Bei einer Ex-vivo-Gentherapie werden Hautstammzellen aus dem Patienten gewonnen, mittels gentherapeutischer Verfahren unter Zellkulturbedingungen korrigiert und danach auf den Patienten zurücktransplantiert. Die Zellkorrektur kann durch eine im Zuge einer Gensatztherapie durchgeführten Geneinbringung oder durch eine gezielte Genmodifikation mittels Designer-Nukleasen erfolgen.**

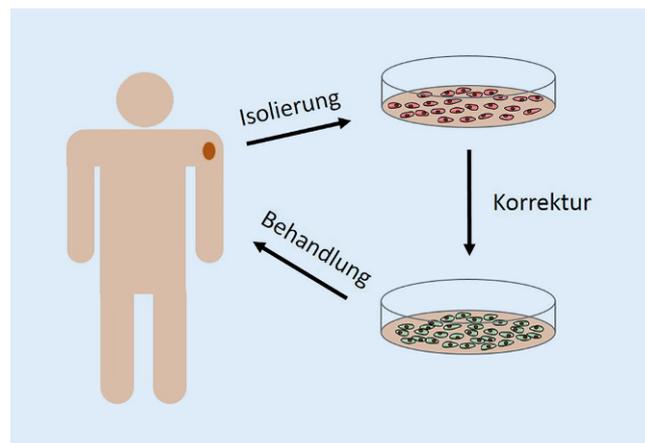
Eine Gentherapie stellt die einzige Möglichkeit dar, die genetische Ursache einer Erkrankung zu beheben. Dabei kann die Genkorrektur in vivo oder ex vivo, also innerhalb oder außerhalb des Körpers erfolgen, wobei eine Ex-vivo-Behandlung mit weniger Risiken verbunden ist. Über eine einfache Hautbiopsie können Hautstammzellen vom Patienten entnommen, im Labor korrigiert und wieder im Gegensatz zu anderen Organen am Patienten zurücktransplantiert werden (Abb. 1). Dies ermöglicht eine Sicherheitsanalyse der genetisch korrigierten Zellen, ehe diese am Patienten appliziert werden. Ihre ersten Anwendungen fand die Ex-vivo-Gentherapie in der blasenbildenden Hauterkrankung Epidermolysis bullosa (EB) [2, 11, 17].

### Epidermolysis bullosa als erste Zielerkrankung

EB ist eine monogenetische Erkrankung, bei der genetische Veränderungen bzw. Mutationen in Genen, aus denen Strukturproteine der Haut gebildet werden, zu dessen Verlust der stabilisierenden Funktion führen [6]. Diese Strukturproteine befinden sich innerhalb der sog. Basalmembranzzone der Haut, die die Oberhaut (Epidermis) mit der darunterliegenden Lederhaut (Dermis) verankert. Fehlt eines dieser Proteine bzw. ist dessen Funktion eingeschränkt, hat dies eine destabilisierende Wirkung auf die Hautintegrität. Blasen an der Haut und den Schleimhäuten, begleitet von Schmerz und Juckreiz, sind die Folge. Die Hauterkrankung EB kann in 4 Untergruppen unterteilt werden:

- EB simplex (EBS),
- junctionale EB (JEB),
- dystrophe EB (DEB) und
- Kindler-Syndrom [6].

Bei den schweren EB-Formen gelten Plattenepithelkarzinome, die präferenziell in chronischen Wunden entstehen, als Hauptgrund für die hohe Mortalitätsrate [18]. Der Schweregrad der Erkrankung steht im engen Zusammenhang mit dem betroffenen Gen bzw. dem daraus resultierenden Protein und die Art und Position der kausalen genetischen Veränderung im Gen. Die häufigste EB-Form EBS macht ca. 85 % aller EB-Fälle aus. Hier sind in der Regel heterozygot vererbte dominant-negative Mutationen in den Keratin-Genen 5 und 14 verantwortlich für die Erkrankung. Die junctionale Form der EB (JEB) mit einer Prävalenz von 1:350.000 bzw. die rezessiv dystrophe Form der EB (DEB, Prävalenz: 1:50.000 bis 1:1.000.000) stellen, wenn man den Phänotyp betrachtet, die schwersten EB-Formen dar [6]. JEB wird rezessiv vererbt und durch Mutationen in den Genen für Laminin (*LAMB3*, *LAMA3*, *LAMC2*) und Integrin (*ITGA6*, *ITGB4*) sowie im *COL17A1*-Gen verursacht. Mutationen im *COL7A1*-Gen führen zu DEB, wobei



**Abb. 1** ◀ Ex-vivo-Stammzellgentherapie an der Haut

die rezessive Form (RDEB) mit einer geringen Expression oder vollständigen Abwesenheit des Kollagen-VII-Proteins in der Haut einhergeht. Das Kindler-Syndrom ist eine seltene EB-Form, die durch rezessive Mutationen im *KIND1*-Gen verursacht wird, was zur Abwesenheit des Kindlin-1-Proteins in der Haut führt [6].

## Genersatztherapie als Pionier

Die einzige Möglichkeit, die genetische Ursache einer erblichen Erkrankung kausal zu bekämpfen, ist die Durchführung einer somatischen Gentherapie. Erste klinische Studien für die junctionale Form der EB zeigen bereits, dass eine lokale Heilung am Patienten durch die Transplantation von korrigierter Haut möglich ist [2, 11, 17]. Auf dem Weg vom betroffenen Gen zum daraus resultierenden defizienten Protein kann auf verschiedenen Ebenen eine Genkorrektur und somit eine Verbesserung oder Umkehrung des Krankheitsbildes erreicht werden. Als Beispiel ist hier die Genersatztherapie zu nennen.

Die Genersatztherapie ist bis jetzt die einzige klinische Anwendung mit Langzeitwirkung, bei der die Funktion des betroffenen Gens wiederhergestellt werden kann. Bei der klassischen Ex-vivo-Genersatztherapie wird das mutierte Gen durch eine zusätzlich in die Zelle eingebrachte gesunde Genkopie ergänzt, wodurch wieder ein funktionelles Protein gebildet wird. Für Aufsehen sorgte kürzlich eine Transplantation von genetisch korrigierten epidermalen Stammzellen bei einem 7-jährigen Patienten, der an der Universitätsklinik Bergmannsheil in Bochum behandelt wurde [11]. Bei dem jungen Patienten wurde die junctionale Form der EB diagnostiziert, bei der das *LAMB3*-Gen mutiert ist. Das *LAMB3*-Gen kodiert für einen der Komponenten des Laminin-332-Proteins, das zur Stabilität der Haut im Bereich der Basalmembranzzone beiträgt [6]. Eine schwere bakterielle Infektion 2015 führte zum Ablösen von über 60 % der Haut des Jungen. Eine in kurzer Zeit initiierte Ex-vivo-Genersatztherapie diente als lebensrettende Maßnahme, bei der über 80 % seiner Haut rekonstruiert werden konnten [11]. Diese

klinische Anwendung untermauerte das große Potenzial einer Ex-vivo-Gentherapie für die Behandlung von Patienten, die unter der blasenbildenden Hauterkrankung EB leiden. Auch 3 Jahre nach der Applikation ist die Haut des Patienten an den behandelten Stellen intakt (Dr. Michele De Luca, persönliche Kommunikation).

## » Mithilfe der Genersatztherapie kann die Funktion des betroffenen Gens wiederhergestellt werden

Aufgrund der vielversprechenden Erkenntnisse, die in den Studien mit JEB-Patienten gewonnen wurden [2, 11, 17], wurde ein ähnlicher Ansatz für die dystrophe Form der EB untersucht [22]. Über Hautbiopsien gewonnene Zellen der Haut wurden mit einem retroviralen Vektor behandelt, der eine komplette *COL7A1*-Genkopie beinhaltet. Aus den korrigierten Zellen generierte Hautschichten zeigten eine Wiederherstellung der Ankerfibrillen, die für den Zusammenhalt von Epidermis und Dermis wichtig sind und von Kollagen VII aufgebaut werden [21]. Eine erste Phase-I/II-klinische Studie unterstreicht zwar das Potenzial der Applikation, zeigte aber auch eine progressive Verringerung der Kollagen-VII-Produktion innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation [22]. Dieses Phänomen wurde bei den 3 behandelten JEB-Patienten nicht beobachtet, was zur Annahme führt, dass der Erfolg einer Ex-vivo-Genersatztherapie entscheidend vom zu ergänzenden Gen und folglich von der jeweiligen EB-Form abhängt.

## Hindernisse auf dem Weg zum Therapieerfolg

Entscheidend für den langfristigen Erfolg einer Ex-vivo-Gentherapie ist die Korrektur von epidermalen Stammzellen der Haut. Die Anzahl der epidermalen Stammzellen nimmt im Alter bzw. durch die wiederkehrenden Blasenbildungen und chronischen Wunden, speziell in den schweren EB-Formen, sukzes-

sive ab. Obwohl ältere EB-Patienten auch weiterhin eine neue Epidermis ausbilden können, wird es mit zunehmendem Alter immer schwieriger, ausreichend epidermale Stammzellen für eine folgende autologe Stammzelltherapie aus der Haut zu gewinnen [4].

Die enormen Kosten, die mit einer Genersatztherapie einhergehen [8], bzw. die theoretischen Gefahren, die von den viralen Vektoren ausgehen, die für die Geneinbringung verwendet werden [9], begünstigen aber die Entwicklung kostengünstigerer bzw. potenziell sicherer gentherapeutischer Anwendungen am Patienten. Aufgrund der Notwendigkeit einer stabilen Einbringung der Genkopie in das Wirtsgenom der Zielzellen wird bei der klassischen Ex-vivo-Genersatztherapie ein integrierender Vektor verwendet. Als Beispiele sind hier das Gammaretrovirus und das Lentivirus anzuführen. Da die virale Integration eher zufällig abläuft, können Gene im Bereich der Integration gestört oder deren Expression beeinflusst werden, wodurch eine Aktivierung von Protoonkogenen potenziell stattfinden kann. Obwohl bislang keine Tumorentwicklung bei den behandelten JEB-Patienten beobachtet wurde [5], bedarf es einer engmaschigen Kontrolle der transplantierten Hautregionen. Zur Jahrtausendwende führte eine gentherapeutische Behandlung mittels eines retroviralen Vektors von 5 an X-SCID („severe combined immunodeficiency“) erkrankten Kindern zu Fällen von Leukämie [9]. Grund dafür war die virale Integration im Bereich eines Protoonkogenlokus und dessen Transaktivierung.

## Designer-Nukleasen als Gentherapieinstrumente der Zukunft

Moderne Gentherapieansätze basieren auf einer Designer-Nukleasen-vermittelten Genkorrektur, die ganz ohne den Einsatz von viralen Vektoren auskommen kann. Hierbei wird keine zusätzliche Genkopie in die Zelle eingebracht, sondern die Genkorrektur direkt im vorhandenen Erbgut der Zelle vollzogen. Im Gegensatz zur Genersatztherapie, bei der der Großteil an Patienten mit genetischen Veränderungen in einem be-

Hier steht eine Anzeige.



troffenen Gen behandelt werden kann, wird bei der über Designer-Nukleasen vermittelten Gentherapie präferenziell mutationsspezifisch und somit patientenspezifisch agiert. Mit anderen Worten: Es werden gentherapeutische Ansätze für definierte Patientengruppen bzw. individuelle Patienten entwickelt. Der Einsatz von Nukleasen als Gentherapiewerkzeuge begann in den 1990er-Jahren mit der Entwicklung von genspezifischen Zinkfinger-nukleasen, die in weiterer Folge in vielen Einsatzgebieten aufgrund der erhöhten Spezifität und Effizienz von TALENs („transcription activator-like effector nuclease“) [1, 15, 19] verdrängt wurden. Die kürzlich (2012) entdeckten CRISPR („clustered regularly interspaced short palindromic repeats“)/Cas9 („CRISPR associated protein 9“)-Nukleasen stellen aktuell vielleicht die am vielseitigsten einsetzbaren Gene-editing-Werkzeuge dar. Der grundlegende Reparaturmechanismus, der zur Korrektur von Erbschäden (oder Mutationen) führt, wird durch das spezifische Andocken der Nuklease im Bereich der genetischen Veränderung und in weiterer Folge durch das Schneiden der DNA (Desoxyribonukleinsäure) an dieser Stelle initiiert. TALENs sowie die CRISPR/Cas9-Nukleasen wurden bereits für therapeutische Ansätze für ausgewählte Genodermatosen als Gene-editing-Werkzeuge ausgewählt. Darunter fallen die monogenetischen Hauterkrankungen EB [1, 3, 10, 12, 13], epidermolytische Palmoplantarkeratose [14] oder epidermolytische Ichthyose [15]. Gene-Editing mittels Designer-Nukleasen ermöglicht einerseits die Deletion von Genen, in denen eine dominant-negative Mutation den Phänotyp am Patienten verursacht [1, 15], aber auch die potenziell spurlose Reparatur von Mutationen über die sog. homologe Rekombination (HR) [10, 12, 13].

Analog zur Gensatztherapie ist bei der Designer-Nukleasen-vermittelten Gentherapie eine einmalige Anwendung am Patienten ausreichend, da die Genkorrektur direkt im Erbgut erfolgt und somit langjährig ist. Auch hier werden Hautstammzellen vom Patienten gewonnen und dann folglich unter Zellkulturbedingungen mit den entsprechenden

Hautarzt 2020 · 71:85–90 <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04529-7>  
© Der/die Autor(en) 2020

U. Koller

## Ex-vivo-Stammzellgentherapie an der Haut. Reif für klinische Anwendungen?

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Eine Ex-vivo-Stammzellgentherapie ermöglicht die Behebung der genetischen Ursache einer monogenetischen Hauterkrankung.

**Fragestellung.** Dargestellt werden die Vorgehensweise und Wahl der Gentherapiemethode im Zuge einer Ex-vivo-Gentherapie an der Haut.

**Material und Methoden.** Aktuelle Gentherapieansätze fokussieren sich auf die Ergänzung oder gezielte Korrektur des betroffenen Gens im Erbgut.

**Ergebnisse.** Bis dato wurde die Gensatztherapie erfolgreich an Patienten mit

der blasenbildenden Hauterkrankung Epidermolysis bullosa angewandt. Designer-Nukleasen-vermittelte Gentherapieansätze befinden sich in der präklinischen Phase.

**Schlussfolgerungen.** Die Wahl der Gentherapiemethode richtet sich nach deren Sicherheitsprofil, der zu behandelten Genodermatose und dem zu korrigierenden Erbschaden.

### Schlüsselwörter

Gensatztherapie · Designer-Nukleasen · CRISPR/Cas9 · Epidermolysis bullosa · Sicherheitsprofil

## Ex vivo stem cell gene therapy of the skin. Ready for clinical use?

### Abstract

**Background.** Use of ex vivo stem cell gene therapy enables the correction of the genetic cause of a monogenetic skin disease.

**Objectives.** The procedure and choice of gene therapy method in the course of ex vivo gene therapy of the skin are presented.

**Materials and methods.** Current gene therapeutic applications focus on the addition or targeted correction of the respective gene within the genome.

**Results.** So far, gene replacement therapy has been successfully used in patients suffering from the blistering skin disease epidermolysis

bullosa. Designer nuclease-based gene therapy approaches are at the preclinical stage.

**Conclusions.** The selection of the gene therapy method depends on its safety profile, the target genodermatoses and the genetic mutation to correct.

### Keywords

Gene replacement therapy · Designer nucleases · CRISPR/Cas9 · Epidermolysis bullosa · Safety profile

Nukleasen behandelt [16]. Anders als bei der Gensatztherapie, bei der die Zellen mit viralen Partikeln behandelt werden, die die zu ergänzende Genkopie beinhalten, kann hier die Einbringung der Nukleasen in die Zellen z. B. über die Methode der Elektroporation erfolgen [3]. Diese Art der Zellbehandlung geht bis dato mit einer hohen Genkorrekturfizienz und einem vielversprechenden Sicherheitsprofil einher.

Generell ist bei allen Gentherapiewerkzeugen, die das Erbgut verändern, äußerste Vorsicht geboten, und es bedarf vorab einer gründlichen Sicherheitsanalyse der generierten Reparaturmoleküle. Gerade bei Nukleasen ist bekannt, dass diese auch an ungewünschten Orten im

Erbgut (oder Genom) schneiden können [7, 12, 13, 24, 25]. Aus diesem Grund wird aktuell intensiv am Einsatz potenziell sicherer Nukleasen [12, 13, 20] bzw. an sensitiveren Analysemethoden [23, 25] gearbeitet, um diese möglichen Nebenwirkungen, auch Off-Targets genannt, im Erbgut aufspüren zu können.

» Eine Gentherapie über Designer-Nukleasen erfolgt eher patienten- bzw. mutationsspezifisch

Durch die stetige Entdeckung und Weiterentwicklung von Designer-Nukleasen

als gentherapeutische Werkzeuge gewinnt das Schlagwort personalisierte Therapie immer mehr an Bedeutung. Die mutations- und daher patientenspezifische Herstellung von Nukleasen kann in einer relativ kurzen Zeitspanne von wenigen Wochen erfolgen, was vor 10 Jahren noch undenkbar war. Trotz dieser vielversprechenden Entwicklungen im Bereich des Gene-Editing in den letzten Jahren muss man erste klinische Studien für andere schwere Erkrankungen (s. <https://clinicaltrials.gov/>) abwarten, um wichtige Erkenntnisse zum Thema Effizienz und Sicherheit zu erhalten. Zu diesen Erkrankungen zählen diverse Krebsformen wie Leukämie oder Tumoren des Magen-Darm-Traktes, die erbliche Erkrankung des roten Blutfarbstoffes  $\beta$ -Thalassämie oder HIV („human immunodeficiency virus“-) Infektionen.

## Gentherapie bei Genodermatosen – Status quo

Zusammenfassend kann die Genersatztherapie als Pionier der Ex-vivo-Gentherapie für Genodermatosen gesehen werden. Speziell bei der junctionalen Form der EB konnten in 3 unabhängigen Studien eine hohe Effizienz und Sicherheit gezeigt werden [2, 11, 17], wobei ein langfristiges Follow-up notwendig ist, um etwaige Nebenwirkungen der Behandlung studieren zu können. Erste Experimente und Studien haben aber gezeigt, dass jedes zu korrigierende Gen bzw. die Vererbung (dominant oder rezessiv) der vorliegenden Mutation einen wesentlichen Einfluss auf die Durchführung einer autologen Ex-vivo-Genersatztherapie hat. Gerade bei diesem Punkt kommen Designer-Nukleasen wie CRISPR/Cas9 ins Spiel, die punktuell die Korrektur von genetischen Veränderungen induzieren können. Obwohl Gene-Editing noch nicht in der Klinik praktiziert wird, liefern erste Studien im Labor vielversprechende Resultate. Neben der Effizienz der Methode ist im Hinblick auf eine klinische Anwendung v. a. die Sicherheit ein wichtiger Aspekt. Die Wahl der oben genannten Gentherapiemethode hängt von der Genodermatose und von der Art der Mutation ab. Die gewählte Therapieme-

thode soll aber 2 wesentliche Punkte im Endeffekt vereinen können: Effizienz und Sicherheit!

### Fazit für die Praxis

- Die Wahl der Gentherapiemethode hängt von der vorliegenden Genodermatose und von der Art der genetischen Veränderung im Erbgut ab.
- Mit der Genersatztherapie kann ein größerer Anteil an Patienten behandelt werden, während eine Gentherapie über Designer-Nukleasen eher patienten- bzw. mutationsspezifisch erfolgt.
- Viren, die für die Einbringung des zu ergänzenden Gens bei der Genersatztherapie verwendet werden, bzw. mögliche Verletzungen des Erbguts durch Designer-Nukleasen sind potenzielle Gefahren einer Gentherapie an der Haut, die beachtet werden müssen.
- Da die Ex-vivo-Stammzellgentherapie einen invasiven Eingriff am Patienten darstellt, müssen 2 Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung gegeben sein: Effizienz und Sicherheit.

### Korrespondenzadresse



**PD Dr. Ulrich Koller**  
Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, EB-Haus Austria, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg  
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich  
u.koller@salk.at

**Funding.** Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** U. Koller gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Aushev M et al (2017) Traceless targeting and isolation of gene-edited immortalized keratinocytes from epidermolysis bullosa simplex patients. *Mol Ther Methods Clin Dev* 6:112–123
2. Bauer JW et al (2017) Closure of a large chronic wound through transplantation of gene-corrected epidermal stem cells. *J Invest Dermatol* 137:778–781
3. Bonafont Jet al (2019) Clinically relevant correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by dual sgRNA CRISPR/Cas9-mediated gene editing. *Mol Ther* 27(5):986–998
4. De Rosa L et al (2018) Advances on potential therapeutic options for epidermolysis bullosa. *Expert Opin Orphan Drugs* 6(4):283–293
5. De Rosa L et al (2014) Long-Term Stability and Safety of Transgenic Cultured Epidermal Stem Cells in Gene Therapy of Junctional Epidermolysis Bullosa. *Stem Cell Reports* 2:1–8
6. Fine JD et al (2014) Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 70:1103–1126
7. Fu Y et al (2013) High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol* 31(9):822–826
8. Gorell E et al (2014) Gene therapy for skin diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4:a15149
9. Hacein-Bey-Abina S et al (2003) A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 348:255–256
10. Hainzl S et al (2017) COL7A1 editing via CRISPR/Cas9 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther* 25:2573–2584
11. Hirsch T et al (2017) Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 551:327–332
12. Kocher T et al (2017) Cut and paste: efficient homology-directed repair of a dominant negative KRT14 mutation via CRISPR/Cas9 nickases. *Mol Ther* 25:2585–2598
13. Kocher T et al (2019) Improved double-nicking strategies for COL7A1 editing by homologous recombination. *Mol Ther Nucleic Acids*. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.09.011>
14. Luan XR et al (2018) CRISPR/Cas9-mediated treatment ameliorates the phenotype of the

epidermolytic palmoplantar keratoderma-like mouse. *Mol Ther Nucleic Acids* 12:220–228

15. March OP et al (2019) Gene editing-mediated disruption of epidermolytic ichthyosis-associated KRT10 alleles restores filament stability in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 139(8):1699–1710
16. March OP et al (2018) Gene editing for skin diseases: designer nucleases as tools for gene therapy of skin fragility disorders. *Exp Physiol* 103:449–455
17. Mavilio F et al (2006) Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 12:1397–1402
18. Montaudie H et al (2016) Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis* 11(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0489-9>
19. Porteus MH (2019) A new class of medicines through DNA editing. *N Engl J Med* 380(10):947–959
20. Ran FA et al (2013) Double nicking by RNA-guided CRISPR Cas9 for enhanced genome editing specificity. *Cell* 154:1380–1389
21. Siplashvili Z et al (2010) Long-term type VII collagen restoration to human epidermolysis bullosa skin tissue. *Hum Gene Ther* 21:1299–1310
22. Siplashvili Z et al (2016) Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA* 316:1808–1817
23. Tsai SQ et al (2015) GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nat Biotechnol* 33(2):187–197
24. Wu Z, Feng G (2015) Progress of application and off-target effects of CRISPR/Cas9. *Yi Chuan* 37(10):1003–1010
25. Zhang XH et al (2015) Off-target Effects in CRISPR/Cas9-mediated Genome Engineering. *Mol Ther Nucleic Acids* 17(4):e264. <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.37>

## Förderprogramm für junge Krebsforscher: Bewerbungsportal geöffnet

**Mit der „Heidelberg School of Oncology“ (HSO) hat das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), der Medizinischen Fakultät Heidelberg und dem Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) eine umfangreiche Nachwuchsförderung aus regelmäßigen Fortbildungsveranstaltungen und dem neu überarbeiteten Fellowship-Programm HSO<sup>2</sup> geschaffen**

Ab sofort können sich junge Wissenschaftler und Ärzte für das zweijährige Programm HSO<sup>2</sup> bewerben. In der aktuellen Förderperiode werden die Teilnehmer Forschungsprojekte in den Bereichen „klinische Studien“ sowie „digitale Onkologie“ bearbeiten.

### Vom 15. Januar bis zum 15. März 2020

können Ärzte und Naturwissenschaftler ihre Bewerbungsunterlagen für das Nachwuchsförderprogramm HSO<sup>2</sup> online einreichen. Die „Heidelberg School of Oncology“ ist ein Ausbildungsprogramm für Krebsforscher zu Beginn ihrer Laufbahn. Es setzt sich zusammen aus regelmäßigen Veranstaltungen und dem Fellowship-Programm HSO<sup>2</sup>. Letzteres richtet sich an junge Ärzte und Wissenschaftler, die sich für eine Karriere in der patientenorientierten Krebsforschung interessieren. „Ziel ist es, den Austausch zwischen den unterschiedlichen Berufsgruppen in der Krebsmedizin zu intensivieren: Kliniker sollen einen besseren Einblick in die Bedürfnisse der Grundlagenforschung gewinnen und Naturwissenschaftler ihre Kenntnisse über die klinische Anwendung vertiefen“, betont Stefan Fröhling, kommissarischer Geschäftsführender Direktor am NCT Heidelberg und Leiter der Abteilung „Translationale Medizinische Onkologie“ am DKFZ. Durch diesen Ansatz möchte das NCT Heidelberg den Forschungstransfer, auch translationale Forschung genannt, fördern. Forschungsergebnisse sollen möglichst rasch aus dem Labor in die klinische Anwendung überführt werden, um so die Heilungschancen für Betroffene zu erhöhen.

Nach erfolgreicher Bewerbung für die HSO<sup>2</sup> erhalten Naturwissenschaftler ein Stipendium für ihre zweijährige Tätigkeit. Klinisch arbeitende Ärzte werden für ihre Forschungstätigkeit je nach Bedarf bis zu 100 Prozent ihrer Arbeitszeit freigestellt und erhalten abhängig vom Projekt Fördergelder für Sach-

mittel. Jeweils zwei Mentoren unterstützen die HSO<sup>2</sup>-Teilnehmer und beraten diese in Forschungs- und Karrierefragen.

#### Kontakt

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 460  
69120 Heidelberg  
[hso@nct-heidelberg.de](mailto:hso@nct-heidelberg.de)

**Quelle: Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, 13.01.2020**