

PRESS RELEASE, July 31, 2017

Publication release:

Gustav Steinhoff, Prof. M.D.; Julia Nesteruk, M.D.; Markus Wolfien; Guenther Kundt, Prof PhD; Jochen Boergermann, M.D.; Robert David, Prof PhD; Jens Garbade, Prof MD; Jana grosse, Prof PhD; Axel Haverich, Prof MD; Holger Hennig, PhD; Alexander Kaminski, M.D.; Joachim Lotz, Prof MD; Friedrich W Mohr, Prof MD; Paula Mueller; Robert Oostendorp, Prof PhD; Ulrike Ruch, PhD; Samir Sarikouch, Prof MD; Anna Skorska, PhD; Christof Stamm, Prof MD; Gudrun Tiedemann, PhD; Florian M Wagner, M.D.; Olaf Wolkenhauer, Prof PhD

Abstract:

CARDIAC FUNCTION IMPROVEMENT AND BONE MARROW RESPONSE

Outcome analysis of the randomized PERFECT phase III clinical trial of intramyocardial CD133+ application after myocardial infarction

E-BioMedicine <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.07.022>

[http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(17\)30296-7/fulltext](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30296-7/fulltext)

ROSTOCK, Germany.

HEART FUNCTION REPAIR IS DEPENDENT ON BONE MARROW RESPONSE

Rostock researchers unravel heart disease mechanism in bone marrow stem cells

Stem cell therapies for heart disease have failed so far, much to the high expectations of scientists, patients and society to get objective clinical proof for heart repair, despite abundant research proof in animal studies. The Rostock University cardiac surgeon, Prof. Gustav Steinhoff, and his research team, have now unraveled the cause of failure in bone marrow stem cell response and published their results in EBioMedicine. In the randomized double-blinded placebo-controlled phase 3 PERFECT-trial studying stem cell therapy in bypass patients, forty percent of all patients were identified as having a suppressed bone marrow response for repair related to the regulatory gene SH2B3. This results in a deficit of circulating stem cells and prevents new blood vessel growth in the heart muscle, required to avoid progressive heart failure.

This pilot trial was financed by the Ministry of Research and Education in Germany and the EU for the development of highly standardized stem cell therapies, and was performed between 2009 through March 2016 to assess clinical safety and efficacy of intramyocardial CD133+ bone marrow derived cell application and coronary bypass surgery. The multicentre trial included the six main German university heart centers Bad Oeynhausen, Berlin, Hamburg, Hannover, Leipzig, Rostock, the German

stem cell isolation product specialist Miltenyi-Biotech GmbH, Bergisch—Gladbach, and scientists in Freiburg, Munich and Göttingen.

Professor Gustav Steinhoff is the principal investigator of the publication and has spent one year analyzing the data with a specialist team of university and biotech company researchers. “It was an enormous puzzle. After unblinding, the clinical results of the study did not at all reveal the expected results of the stem cell therapy. But there was a surprising overall improvement in all treated patients irrespective of stem cell therapy, leading to a 10% gain of heart pump function.” said Gustav Steinhoff, who pioneered cardiac stem cell therapy with the first intramyocardial treatment in 2001, initiating the first Phase I trial in the field. ”And then we discovered that 40% of the patients did not show improved heart function at all, whereas the 60% of reactive patients had a mean increase of 17% pump function and better long-term survival.” The researchers succeeded in finding a diagnostic biomarker signature in the peripheral blood of patients by using an artificial intelligence machine learning computer analysis system, allowing pretreatment identification of patient responders for improved heart function. Using this new computer-aided diagnostic technology, responsive patients can be accurately identified prior to treatment with bypass surgery and stem cells.

Highlights of the study

1. Heart function improvement is dependent on circulating endothelial progenitor cells.
2. Suppression of bone marrow response is associated to SH2B3 gene expression
3. Peripheral blood angiogenesis response can be predicted by a biomarker signature

Media contact:

Dr. Ulrike Ruch, Reference and Translation Center for Cardiac Stem Cell Therapy, University Rostock;
ulrike.ruch@med.uni-rostock.de
Phone: +49-381 498 8974
Mobile:+49 179 39 39 344

About:

The **Reference and Translation Center for Cardiac Stem Cell Therapy (RTC)** was founded in 2008 on the initiative of Prof. Dr. Gustav Steinhoff, heart surgeon and scientist at the University Medical Center Rostock, as one of the five translation centers for regenerative medicine in Germany which are funded by both by the federal and the state government. The RTC is hosted by the Biomedical Research Center (BMFZ) Rostock. At the RTC **high-performance medicine** is being conducted. With focus on **cardiovascular diseases** innovative approaches for **stem cell therapies** are being developed in labs applying most modern molecular- and cell biological investigation methods and evaluating them in animal models – frequently in cooperation with industry partners. Following the demonstration of **safety and efficacy** in the **clinical study center** of the RTC the new therapies are being integrated into the patient care activities of the Clinic for Heart Surgery. The concept of the RTC includes all **translation steps** in the scope of both development and manufacturing of stem cell products as well as treatment of patients in a **standardized and quality-assured** manner according to the legal requirements of “**Advanced Therapy Medicinal Products**”. Accordingly, the RTC takes the position as a **reference centre**.

www.cardiac-stemcell-therapy.com

Study protocol PERFECT:

http://www.cardiac-stemcell-therapy.com/dokumente/Protocol_PERFECT_version_9_0_2015Dec01_fin.pdf

TRIAL REGISTRATION: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950274>

Funding: German Ministry of Research and Education (BMBF) FKZ0312138A, EU ESF/IV-WM-B34-0011/08, ESF/IV-WM-B34-0030/10 and Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch-Gladbach, Germany

Tags:

#heart failure

#bone marrow failure

#stem cells

#heart repair

#heart function improvement

#cardiac stem cell therapy

#SHB3 gene

#biomarker signature

#angiogenesis response

#circulating stem cells

#randomized clinical trial

#double-blinded placebo controlled multicentre

#PERFECT

#phase 3

#machine learning

#signature



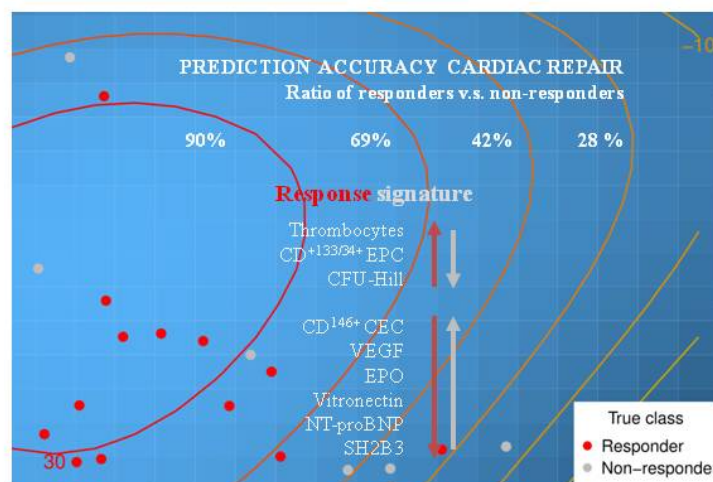
Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff, University Medicine Rostock, Germany
gustav.steinhoff@med.uni-rostock.de

E-BioMedicine

CARDIAC FUNCTION IMPROVEMENT AND BONE MARROW RESPONSE

Outcome analysis of the randomized PERFECT phase III clinical trial of intramyocardial CD133+ application after myocardial infarction

Gustav Steinhoff, MD, Julia Nesteruk, MD, Markus Wolfien, Günther Kundt, PhD, and the PERFECT trial investigators group



Three-dimensional t-SNE calculation by machine-learning using specific peripheral blood biomarker-signature to diagnose responders versus non-responders for the improvement of heart function.

The variables x and y refer to the newly calculated features that are used to classify the patients into distinct groups. The model was subsequently fitted by a polynomial (n^3) equation to visualize the z-axis as a geographic profile. The respective colors for the responder (red dot) and non-responder (grey dot) patients have been added afterwards. The classified groups have been roughly summarized by a red and grey dashed line. Results are obtained after 3000 iterations. The calculation of the ratio between responder and non-responder is indicated for each circle. It is more likely for the non-responder group to be located at smaller z-values ($z < 20$, ratio $< 42\%$). The responders tend to be enriched within the light blue areas ($z > 20$) including a ratio greater than 69%. The selected features are listed.

Pressemitteilung, 31. Juli, 2017

Universität Rostock

Referenz- und Translationszentrum für kardiale Stammzelltherapie (RTC)

Publikation:

Gustav Steinhoff, Prof. M.D.; Julia Nesteruk, M.D.; Markus Wolfien; Guenther Kundt, Prof PhD; Jochen Boergermann, M.D.; Robert David, Prof PhD; Jens Garbade, Prof MD; Jana Grosse, PhD; Axel Haverich, Prof MD; Holger Hennig, PhD; Alexander Kaminski, M.D.; Joachim Lotz, Prof MD; Friedrich W Mohr, Prof MD; Paula Mueller; Robert Oostendorp, Prof PhD; Ulrike Ruch, PhD; Samir Sarikouch, Prof MD; Anna Skorska, PhD; Christof Stamm, Prof MD; Gudrun Tiedemann, PhD; Florian M Wagner, M.D.; Olaf Wolkenhauer, Prof PhD

Abstract:

CARDIAC FUNCTION IMPROVEMENT AND BONE MARROW RESPONSE

Outcome analysis of the randomized PERFECT phase III clinical trial of intramyocardial CD133+ application after myocardial infarction

E-BioMedicine <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.07.022>

[http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(17\)30296-7/fulltext](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30296-7/fulltext)

ROSTOCK, Germany.

HEMMUNG DER STAMMZELLEN IM KNOCHENMARK BEEINFLUSST HERZFUNKTION

Forscher aus Rostock entschlüsseln Krankheitsmechanismus für Herzinsuffizienz

Stammzelltherapien für Herzerkrankungen haben die hochgesteckten Erwartungen von Wissenschaftlern, Patienten und Gesellschaft bezüglich ihrer klinischen Eignung bisher nicht erfüllen können, obwohl umfangreiche Nachweise in Tiermodellen gemacht wurden. Der Wissenschaftler und Herzchirurg an der Universität Rostock, Prof. Gustav Steinhoff, und sein Forschungsteam haben die Ursache für das Therapieversagen in der Reaktionsfähigkeit der Knochenmarkstammzellen gefunden und die Ergebnisse in E-BioMedicine publiziert. In der randomisierten doppel-blinden Placebo kontrollierten Phase 3 Studie PERFECT mit Stammzelltherapie und Bypassoperation, wurde in 40% der Patienten ein Therapieversagen festgestellt. Bei diesen lag zugleich eine Unterdrückung der Knochenmarkstammzellen in Verbindung mit dem Genregulator SH2B3 vor. Das Resultat ist ein Stammzellmangel im Blut als Ursache für fehlendes Nachwachsen von Gefäßen für die Sauerstoffversorgung der Herzmuskulatur und damit Ursache für nachfolgende Herzinsuffizienz.

Die klinische Forschung wurde als Pilotprojekt in Deutschland vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und der EU für die Entwicklung von hochstandardisierten Stammzelltherapien

gefördert und die klinische Studie von 2009 bis März 2016 durchgeführt, um Sicherheit und Effizienz der Transplantation von CD133+ Stammzellen aus dem Knochenmark zusammen mit Bypassoperation zu prüfen. Die multizentrische Studie wurde mit den führenden Herzzentren in Deutschland Bad Oeynhausen, Berlin, Hamburg, Hannover, Leipzig und Rostock, zusammen mit dem Biotechnologie Unternehmen Miltenyi-Biotec GmbH, Bergisch-Gladbach und Wissenschaftlern in Freiburg, München und Göttingen realisiert.

Professor Gustav Steinhoff, der klinische Leiter der PERFECT Studie und Hauptautor der Publikation, hat fast ein Jahr mit einem Spezialistenteam der beteiligten Universitäten und Biotechnologie-Unternehmen die Ergebnisse der Studie und der Begleitforschung analysiert. "Es war ein enormes Puzzle. Die klinischen Resultate waren nach Entblindung der Studie komplett anders als erwartet. Allerdings gab es eine nicht erklärte Besserung von 10% der Pumpleistung des Herzens unabhängig von der Stammzelltherapie." sagte Gustav Steinhoff, der schon 2001 in Rostock die weltweit erste Stammzelltransplantation in den Herzmuskel durchführte. "Wir fanden dann bei 40% der Patienten überhaupt keine Verbesserung der Herzfunktion, während die übrigen 60% sogar im Mittel 17% Verbesserung der Pumpfunktion und ein besseres Langzeitüberleben aufwiesen." Die Forscher konnten dann mit Hilfe von neuen künstlich intelligenten lernenden Rechenprogrammen eine präoperative Biomarker-Diagnostik für die Erkrankung etablieren, mit der Patienten mit gesundem Knochenmark für eine Verbesserung der Herzfunktion ausgewählt werden können. Mit dieser neuen Computer-assistierten Diagnostik können Patienten individuell mit einer optimale Therapie mit Bypassoperation und Stammzellen behandelt werden.

Pressekontakt:

Dr. Ulrike Ruch, Reference and Translation Center for Cardiac Stem Cell Therapy, University Rostock;

ulrike.ruch@med.uni-rostock.de

Phone: +49-381 498 8974

Mobile:+49 179 39 39 344

Das **Referenz- und Translationszentrum für kardiale Stammzelltherapie (RTC)** wurde 2008 auf Initiative des Herzchirurgen und Wissenschaftlers Prof. Dr. Gustav Steinhoff an der Universitätsmedizin Rostock als eines der fünf von Bund und Ländern geförderten Translationszentren für Regenerative Medizin in Deutschland gegründet. Es befindet sich im Biomedizinischen Forschungszentrum (BMFZ) Rostock.

Am RTC wird **Hochleistungsmedizin** betrieben. Fokussiert auf **kardiovaskuläre Erkrankungen** werden unter Einsatz modernster molekular- und zellbiologischer Forschungsmethoden - häufig in Kooperation mit Industriepartnern - innovative Ansätze für **Stammzelltherapien** im Labor entwickelt und in Tiermodellen überprüft. Nachdem Sicherheit und Wirksamkeit im **klinischen Studienzentrum des RTC** belegt worden sind werden die neuen Therapien in die Patientenversorgung der Klinik für Herzchirurgie übernommen. Der Gesundheitszustand aller Stammzellpatienten wird hier in einem **Register** lebenslang weiter beobachtet. Dieses dient der **Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit** der

neuartigen Therapien. Das Konzept des RTC beinhaltet, dass alle **Translationsschritte** im Rahmen der Entwicklung sowie die Herstellung der Stammzellprodukte und die Behandlung der Patienten **standardisiert und qualitätsgesichert** entsprechend den gesetzlichen Anforderungen für „**Arzneimittel für neuartige Therapien**“ durchgeführt werden. Damit nimmt das RTC die Position eines **Referenzzentrums** ein.

www.cardiac-stemcell-therapy.com

Study protocol PERFECT:

http://www.cardiac-stemcell-therapy.com/dokumente/Protocol_PERFECT_version_9_0_2015Dec01_fin.pdf

TRIAL REGISTRATION: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950274>

Funding: German Ministry of Research and Education (BMBF) FKZ0312138A, EU ESF/IV-WM-B34-0011/08, ESF/IV-WM-B34-0030/10 and Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch-Gladbach, Germany

Suchwörter:

#Herzinsuffizienz

#Knochenmarkinsuffizienz

#Stammzellen

#Herz Regeneration

#Herzfunktion

#kardiale Stammzelltherapie

#SHB3 Gen

#Biomarker Diagnose

#Angiogenese

#zirkulierende Blutstammzellen

#randomisierte klinische Studie

#double-blinded placebo controlled multicentre

#PERFECT Studie

#Phase 3

#künstliche Intelligenz

#Signatur

#Biomarker



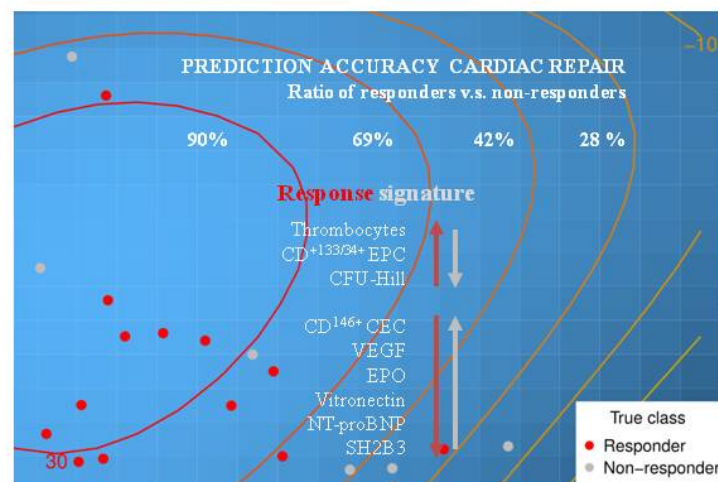
Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff, Universitätsmedizin Rostock
gustav.steinhoff@med.uni-rostock.de

E-BioMedicine

CARDIAC FUNCTION IMPROVEMENT AND BONE MARROW RESPONSE

Outcome analysis of the randomized PERFECT phase III clinical trial of intramyocardial CD133+ application after myocardial infarction

Gustav Steinhoff, MD, Julia Nesteruk, MD, Markus Wolfien, Günther Kundt, PhD, and the PERFECT trial investigators group



Dreidimensionale t-SNE Kalkulation durch maschinelles Lernen zur Klassifizierung von Patienten durch Verwendung von spezifischen Biomarkern im peripheren Blut zur notwendig zur Verbesserung der Herzfunktion

The variables x and y refer to the newly calculated features that are used to classify the patients into distinct groups. The model was subsequently fitted by a polynomial (n^3) equation to visualize the z-axis as a geographic profile. The respective colors for the responder (red dot) and non-responder (grey dot) patients have been added afterwards. The classified groups have been roughly summarized by a red and grey dashed line. Results are obtained after 3000 iterations. The calculation of the ratio between responder and non-responder is indicated for each circle. It is more likely for the non-responder group to be located at smaller z-values ($z < 20$, ratio $< 42\%$). The responders tend to be enriched within the light blue areas ($z > 20$) including a ration greater than 69%. The selected features for response are listed.