

Blutkrankheiten und deren Therapie: Was ist neu?

Juni 2015

Fortschritte in der Stammzelltransplantation

Reine Stammzellen sind für die Transplantation nicht optimal, Welche Begleitzellen braucht es?

In einem frisch entnommenen Blutstammzelltransplantat hat es ausser Stammzellen viele verschiedene Zellen des Immunsystems, die das Angehen des Transplantates im Empfänger fördern und restliche bösartige Zellen im Empfänger vernichten. Dies gilt in der Regel für Transplantationen von einem gewebeverträglichen (HLA – identischen) Spender.

Wenn der Spender nur zur Hälfte gewebsverträglich (haploidentisch) ist, müssen die unverträglichen Immunzellen entweder aus dem Transplantat entfernt, oder nach der Transplantation unschädlich gemacht werden, weil sie sonst unvermeidlich sehr schwere Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD, umgekehrte Abstossungsreaktion) verursachen würden. Als Alternative zur T-Zell-Entfernung aus dem Transplantat hat sich die Therapie des Patienten mit hochdosierter immunsuppressiver Chemotherapie (Endoxan) am 3. und 4. Tag nach Transplantation von unbehandelten Stammzellen bewährt (Quelle: Blood 2015 Vol.125, S.3024). Verschiedene Transplantationszentren haben sich auf die eine oder andere Methode spezialisiert.

Transplantate aus gereinigten Stammzellen, die keine weissen Blutkörperchen (Immunzellen) enthalten, gehen aber nur langsam oder gar nicht an, Infektionen sowie Rückfälle der Grundkrankheit (z.B. Leukämie) sind nach solchen Transplantationen häufig. Es muss also „gute“, für die Transplantation förderliche, und „böse“ Immunzellen geben, die für Transplantationskomplikaionen verantwortlich sind.

Im normalen Blut hat es verschiedene weisse Blutkörperchen (Immunzellen), die bei der Stammzelltransplantation unterschiedliche Rollen spielen:

1. Granulozyten, die Frontkämpfer gegen Bakterien. Diese sind kurzlebig und spielen bei der Stammzelltransplantation keine Rolle.
2. B – Lymphozyten sind die Produzenten von Antikörpern gegen „Fremdes“. Sie leben nach der Transplantation im Empfänger weiter und bilden Antikörper gegen Infektionserreger. Nach haploidentischer Transplantation verursachen sie jedoch nicht selten Lymphdrüsenkrebs als Spätfolge, weswegen sie von manchen Zentren aus dem Transplantat entfernt werden.

3. T- Lymphozyten, die „Fremdes“ erkennen und durch Zellkontakt töten. Es gibt 2 Gruppen von T- Lymphozyten, welche **alpha/beta**, respektive **gamma/delta – T- Lymphozyten** genannt werden. T- Lymphozyten in Stammzelltransplantaten verursachen nicht nur Abstossungsreaktionen, sie vernichten auch verbleibende Leukämiezellen im Empfänger. Welche die „bösen“ und welche die „guten“ T-Lymphozyten sind, ist eine der Grundfragen der Stammzelltransplantationsforschung.
4. Natürliche Killer (NK) Zellen, welche fremde, bösartige Zellen töten, aber allein keine Abstossungsreaktionen verursachen.

Die haploidentische Transplantation eignet sich besonders für die Erforschung der Rolle der T- Lymphozyten, weil bei 50%iger Gewebsunverträglichkeit immer mit einer starken Abstossungsreaktion gerechnet werden muss. Im Unterschied dazu wird nach gewebeverträglichen (HLA-identischen) Transplantationen prinzipiell nicht mit Abstossungsreaktionen gerechnet, deren Erforschung ist viel schwieriger.

Italiens Transplantationszentren – ausgehend von Pavia – haben eine Vorreiterrolle in der haploidentischen Stammzelltransplantation. In Zusammenarbeit haben sie erforscht, welche T- Lymphozyten für eine erfolgreiche haploidentische Transplantation wichtig sind und welche aus dem Transplantat entfernt werden müssen. In einer Studie an 23 Kindern, die wegen einer nicht-leukämischen Blutkrankheit halbidentisch transplantiert wurden, konnten sie zeigen, dass es die **alpha/beta – T- Lymphozyten** sind, welche Abstossungsreaktionen verursachen, während die **gamma/delta -T-Lymphozyten** das Angehen des Transplantates fördern und Virusinfektionen bekämpfen, ohne Abstossungsreaktionen zu verursachen. Sie fertigten Transplantate an, die – neben Stammzellen - nur **beta/gamma -T- Lymphozyten** und natürliche Killerzellen enthielten. **Alpha/beta – T- Lymphozyten** sowie B – Lymphozyten (wegen der Gefahr von Lymphdrüsenkrebs) wurden aus dem Transplantat entfernt. Von den 23 Kindern, die ein solches Transplantat bekamen, sind heute 21 lebend und gesund.
Quelle: BLOOD 2014, Vol 124, S. 822

In einer neueren Studie behandelten dieselben Autoren auch leukämiekranken Kinder mit demselben Protokoll: Von total 27 Kindern litten 15 an Leukämie, die mit Chemotherapie nicht heilbar war. 12 von diesen 15 wurden von der Leukämie geheilt ohne an Abstossungsreaktionen zu leiden. Sie konnten in Kultur zeigen, dass früh nach der Transplantation die im Empfänger kreisenden T- Lymphozyten vom Spender stammen, vom **gamma/delta-Typ** sind, und leukämische, sowie virusinfizierte Zellen töten. (Interessanterweise konnte die Heilwirkung der **gamma/delta -T- Lymphozyten** durch ein Medikament gegen Knochenschwund (Biphosphonat) in Kultur verstärkt werden. Die unerwartete antileukämische „Nebenwirkung“ dieses Medikamentes soll klinisch weiter untersucht werden).
Quelle: BLOOD 2015, Vol 125, S.2349

Diese Studien liefern wichtige Informationen über „gute“ und „böse“ Immunzellen in haploidentischen Stammzelltransplantaten. Die dadurch stete Verbesserung der Resultate der haploidentischen Transplantation macht diese als Alternative zur HLA-identischen Transplantation immer attraktiver: mehr Patienten, die keinen passenden Spender haben, werden in Zukunft transplantiert werden können. Die erwähnten Forschungsergebnisse dürften auch für die Transplantation von Spendern mit nur kleinen Gewebsunverträglichkeiten bedeutsam sein.

Gezüchtete Blutstammzellen: sie könnten für die Transplantation tauglich sein!

Wie wunderbar wäre es, wenn wir Blutstammzellen-Transplantate aus einer ganz kleinen Zahl von Spenderzellen in Kultur züchten könnten!

Die freudige Nachricht, dass es heute möglich ist, gewisse Gewebe aus Stammzellen für den klinischen Gebrauch herzustellen – z.B. Muskelzellen, Insulin-bildende Zellen der Bauchspeicheldrüse als Therapie für Zuckerkrankheit (Diabetes) und bis zu einem gewissen Grad auch rote Blutkörperchen und Blutplättchen für Transfusionen – gilt (leider) heute noch nicht für Blutstammzellen für die Transplantation.

Auch die überwältigende Erkenntnis, dass man den Reifungsprozess von Zellen umkehren und damit Blutstammzellen aus reifen Hautzellen gewinnen kann, hat es nicht möglich gemacht, Stammzelltransplantate ausserhalb des natürlichen Umfeldes der Stammzellen zu „züchten“.

Das Problem liegt darin, dass Blutstammzellen die einzigartige Fähigkeit haben, sich selber zu vermehren und dabei nicht auszureifen. Solche Zellen braucht es aber für eine erfolgreiche Blutstammzelltransplantation: Diese müssen sich in raschem Tempo zu verschiedenen reifen Zellen entwickeln können, unter anderen rote Blutkörperchen für den Sauerstofftransport und gleichzeitig Immunzellen für die Erkennung und Bekämpfung fremder Einflüsse. Dabei müssen sie sich in ihrem Urzustand vermehren, ohne auszureifen, sonst können sie keine Blutzellen nachliefern.

Alle bisherigen Versuche, solche klinisch brauchbare Stammzellen zu vermehren, scheitern daran, dass die Stammzellen in Kultur ihre Vermehrungsfähigkeit verlieren.

Der Prozess der Selbstvermehrung der Stammzellen ohne gleichzeitige Ausreifung findet in den winzigen Höhlen des Knochenmarks (sogenannte „Nischen“) statt.

Mittlerweile kennt man viele „Nestzellen“, welche diese Nischen zu einem Ort machen, wo Stammzellen sowohl ruhen, wie sich vermehren können, ohne auszureifen. Bisher ist es aber noch nicht gelungen, solche Nischen in Kultur nachzuahmen. Die grundlegenden Mechanismen, die sich vermehrende von ruhenden Zellen unterscheiden, sind noch zu wenig bekannt.

Quelle : BLOOD 2015, Vol 125, S.2641

Eine neue Arbeit brachte Erkenntnisse: sie beruhen auf der Tatsache, dass lebende Zellen ihren Energiebedarf auf unterschiedliche Art decken: Reife Zellen, die aktiv „arbeiten“ brauchen dazu Sauerstoff, dagegen überleben unreife Zellen, deren einzige Aufgabe die Selbstvermehrung ist, besser ohne Sauerstoff. Entsprechend stellen die Stammzellen ihren Stoffwechsel um, wenn sie anfangen, zu Endzellen auszureifen. Solange sie sich nur vermehren ohne auszureifen (jedoch die Fähigkeit zur Ausreifung behalten – jene Art von Zellen also, die es für eine erfolgreiche Transplantation braucht), funktioniert ihr Stoffwechsel ohne Sauerstoff.

Nun ist es einer Forschergruppe gelungen, diesen Übergang zur Sauerstoffabhängigkeit zu blockieren und damit vermehrungsfähige Stammzellen der Maus in Kultur zu züchten. Interessanterweise wurde dieser Effekt durch ein Antibiotikum erreicht, und ein gängiges Mittel gegen Diabetes hat eine ähnliche Wirkung. So konnten sie (ohne Gentherapie!) Stammzellen gewinnen, die sich in Kultur vermehren ohne auszureifen, und diese als Transplantate bei der Maus mit Erfolg verwenden.

Sollte sich diese Entdeckung mit menschlichen Zellen bewähren, könnte sie für manchen Patienten den Stammzellenmangel – für eigene oder fremde - weitgehend beheben. Für eine Transplantation würde es nur noch kleinste Mengen Stammzellen brauchen, die in Kultur unbegrenzt vermehrt werden könnten.

Quelle: BLOOD 2015, Vol 125, S.2641