

Jakob R. Passweg, Michael Medinger, Claudia Lengerke¹

Das therapeutische Potential hämatopoetischer Stammzellen

Neben der Kapazität zur Generierung aller Blutzellreihen besitzen hämatopoetische Stammzellen die einzigartige Eigenschaft, sich selbst neu zu bilden. Aufgrund dieser Eigenschaft können Stammzellen lebenslang die Regeneration der Blutzellen gewährleisten, während Progenitoren und differenzierte Zellen sich erschöpfen bzw. nur eine begrenzte Lebensdauer aufweisen.

Die Abbildung 1 zeigt das heutige Verständnis der Blutbildung mit einer gemeinsamen hämatopoetischen Stammzelle, von welcher die verschiedenen differenzierten Blutzellen abstammen. Es kommt zu einer frühen Trennung in lymphoide und myeloide Vorläuferzellen (Progenitoren), aus welchen dann das lymphoide sowie das myeloische Kompartiment gebildet werden. Ne-

Übertragbarkeit

Hämatopoetische Stammzellen sind von einer Person auf die nächste übertragbar; dies wird bei der allogenen, und wenn der Patient selbst der Spender ist, bei der autologen Stammzelltransplantation genutzt. Tierexperimentell können hämatopoetische Stammzellen seriell übertragen werden und zuverlässig die Blutbildung im Emp-

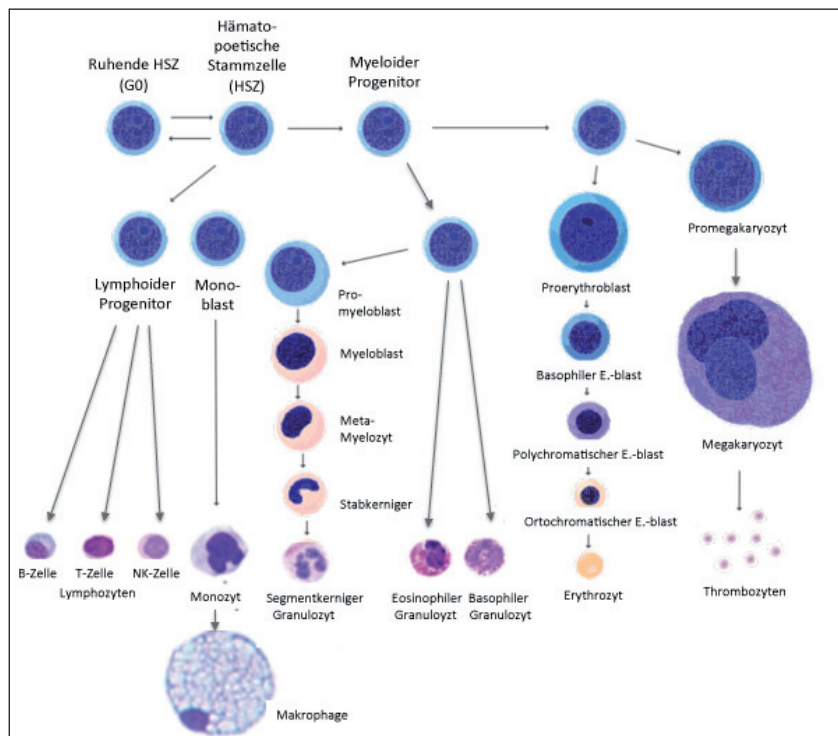


Abbildung 1: Die hämatopoetische Stammzelle als Ursprung des hämatopoetischen Systems.

ben den klassischen myeloischen Zellen (Granulozyten, Monozyten-Makrophagen) entstehen ebenfalls die Vorläuferzellen der Thrombozyten und Erythrozyten aus der myeloiden Vorläuferzelle.

fänger rekonstituieren. Die möglichen Indikationen für allogene Stammzelltherapien sind breit und schliessen den Organersatz wie bei der aplastischen Anämie, bei der das versagende Knochenmark ersetzt wird, sowie das Znutzeförderung immuntherapeutischer Effekte, des sogenannten Graft-versus-

Le potentiel thérapeutique des cellules souches hématopoïétiques

En plus de leur capacité à régénérer tous les types de cellules sanguines, les cellules souches hématopoïétiques ont la particularité de s'autorégénérer. Elles peuvent ainsi garantir la régénération des cellules sanguines tout au long de la vie, alors que les cellules progénitrices et les cellules différenciées s'épuisent ou ne présentent qu'une durée de vie limitée. Les cellules hématopoïétiques sont transmissibles d'une personne à l'autre; cette faculté est exploitée lors des transplantations de cellules souches. Les cellules souches hématopoïétiques et les cellules progénitrices hématopoïétiques sont ancrées dans la moelle osseuse par différents mécanismes, elles peuvent quitter la moelle osseuse et circuler dans le sang ou s'implanter dans d'autres organes. Lors de la transplantation de cellules souches, elles peuvent être administrées par voie intraveineuse et trouvent elles-mêmes leur foyer grâce aux mécanismes dit «de homing».

Un rêve de la transplantation de cellules souches est la multiplication des cellules souches hématopoïétiques dans le tube à essai. Des quantités réduites de cellules souches seraient suffisantes pour réaliser un transplant adéquat. Elles doivent cependant non seulement pouvoir se multiplier, mais également conserver le caractère de la cellule souche. Dans le tube à essai, en l'absence des signaux régulateurs complexes de la moelle osseuse, cela reste jusqu'à maintenant un défi. Ces derniers mois, les manipulations génétiques des cellules sanguines se sont retrouvées sur le devant de la scène avec des résultats spectaculaires. On ne sait pas vraiment si des technologies semblables seront également disponibles pour les cellules souches hématopoïétiques. De nombreux concepts thérapeutiques intéressants et déjà cliniquement établis ont découlé des concepts de la cellule souche pour la différenciation des cellules tissulaires – et en particulier des cellules souches hématopoïétiques. Ils sont désormais indispensables dans le bagage de la médecine moderne.

Leukämie-Effektes, mit ein. Dies ist besonders bei der Behandlung von Tumoren des hämatopoetischen Systems von Bedeutung. Die autologe Stammzelltransplantation wird mehrheitlich bei lymphoiden Tumoren, insbesondere dem Plasmazell-Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom, zum Teil Hodgkin-Lymphom und in geringerem Umfang bei akuten Leukämien, sowie bei soliden Tumoren im Kindesalters und bei schweren Autoimmunkrankheiten eingesetzt. Hier werden die hämatopoetischen Stammzellen vor den Auswirkungen der intensiven Therapie geschützt, indem sie ausserhalb des Körpers des Patienten in kryokonserviertem Zustand während dieser Zeit aufbewahrt werden. →

¹ Prof. Dr. Jakob R. Passweg MS, PD Dr. Michael Medinger, Prof. Claudia Lengerke, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel

Interaktionen

Hämatopoetische Stammzellen sind beim Erwachsenen im Knochenmark in entsprechenden «Nischen» lokalisiert und zirkulieren nur wenig im peripheren Blut. Ihr Verhalten («ruhen» versus «selbsterneuern» versus «differenzieren») wird massgeblich durch Signale aus der Umgebung gesteuert. Dazu gehören zirkulierende Wachstumsfaktoren und Zytokine, die bedarfsgerecht ausgeschüttet werden (z.B. bei Infektionen führt eine Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)-Stimulation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen zur Aktivierung und schlussendlich zur vermehrten Ausbildung neutrophiler Granulozyten), aber auch direkter Kontakt und enge Interaktion mit anderen Knochenmarkszellen («Nischen»-Zellen wie Osteoblasten, Endothelzellen sowie andere Zelltypen wie mesenchymale Stromazellen, Nervenzellen etc.) und biophysikalische Faktoren (Sauerstoffversorgung, Blutfluss).

Hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen sind über verschiedene Mechanismen im Knochenmark verankert. In bestimmten krankhaften Situationen

(Fibrosierung des Knochenmarks oder Überstimulation der Hämatopoese wie im Rahmen einer Leukämie) können sie das Knochenmark verlassen und im Blut zirkulieren bzw. sich in andere Organe (präferentiell in Milz und Leber) ansiedeln.

Diese Mobilität wird im Rahmen der Stammzellbehandlungen genutzt. Hier werden hämatopoetische Stammzellen mit Hilfe von Wachstumsfaktor-Applikationen (G-CSF) in das periphere Blut mobilisiert und dann über eine Apherese, einem Verfahren mit extrakorporellem Kreislauf, gesammelt. G-CSF, sowie neuere Medikamente wie z.B. der CXCR4-Antagonist Plerixafor, welche bei ungenügend mobilisierenden Patienten, insbesondere bei der Mobilisation für die autologe Stammzelltransplantation verwendet werden, blockieren die Verankerungsmechanismen der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark und führen so zu ihrem raschen Anstieg im zirkulierenden peripheren Blut (Abbildung 2, HSC = Hämatopoetische Stammzelle). In Abwesenheit solcher blockierenden Stimuli werden zirkulierende Stammzellen er-

neut vom Knochenmark abgefangen und hier in der Nische erfolgreich verankert. Deshalb können hämatopoetische Stammzellen bei der Stammzelltransplantation intravenös verabreicht werden und diese finden über diese sogenannten «Homing»-Mechanismen ihre Nische als ihr zuhause von selbst.

Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen können demzufolge sowohl über die direkte Punktion des Knochenmarkes (in Narkose durchgeführt, unter Entnahme von etwa 1000–1500 ml Knochenmark aus den Beckenknochen beidseits) als auch über Mobilisation in das periphere Blut mit anschliessender Apherese gewonnen werden. Eine dritte Stammzellquelle ist das Nabelschnurblut. Das nach der Geburt in der Plazenta und in der Nabelschnur verbleibende Blut ist reich an hämatopoetischen Stammzellen, dies wahrscheinlich, weil fötal mehr Stammzellen zirkulieren, aber insbesondere, weil der Geburtsstress einen Mobilisationseffekt ausübt. Dies hat man sich zunutze gemacht, in-



Name: UX-2000
Beruf: „2 in 1“ Urinanalytik
Berufung: Rückgrat des Teams



UX-2000: LIEBLINGSKOLLEGE!

- 2 Jobs in 1 Gerät mit kompaktem Design und minimalem Platzbedarf
- Teststreifen und/oder Partikelanalyse mit Fluoreszenz-Durchflusszytometrie
- Vollautomatische Nutzung von 2 verschiedenen Teststreifenprofilen in der Routine: Standard-Screening plus Streifen mit PROT/CREA-Index oder Mikroalbumin
- Intelligente Steuerung des Workflows für jede individuelle Probe

dem durch das Einfrieren von Nabelschnurblut-Einheiten eine quasi bereits vorgelagerte hämatopoetische Stammzellquelle zur Verfügung steht. In seltenen Fällen können bei Kindern, welche an einer Krankheit leiden, die eine Stammzelltransplantation benötigen, die Nabelschnurblutstammzellen eines neugeborenen Geschwisters als Stammzellquelle beigezogen werden (gerichtete Nabelschnurbluttransplantation). Viel häufiger werden Nabelschnurblutstammzellen aus einer *Cord Blood Bank* nach Spendersuche bezogen. Das Einfrieren der eigenen Nabelschnurblutstammzellen für autologe Stammzelltransplantation wird kommerziell betrieben, ist aber zurzeit ohne klinische Bedeutung. Während bei der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark und dem peripheren Blut eine ausreichende Menge von Stammzellen für eine Transplantation zur Verfügung steht, ist die Nabelschnurblut-Transplantation mit dem Problem der geringen Zahl an Stammzellen behaftet. Tierexperimentell ist es klar, dass zur Rekonstitution der Hämatopoese auch kleine Mengen an Stammzellen (bis zu einer einzigen Stammzelle) ausreichen, dies aber nur in der syngenen Situation, d.h. wenn Spender und Empfänger genetisch genau übereinstimmen. Je grösser die Disparität an Histokompatibilitätsantigenen, desto grösser ist die benötigte Stammzellmenge, um eventuelle Abstossungstendenzen zu überwinden und ein sicheres und zeitgerechtes Anwachsen des Transplantats zu gewährleisten.

Vermehrung hämatopoetischer Stammzellen

Ein Traum der Stammzelltransplantation ist die Vermehrung hämatopoetischer Stammzellen im Reagenzglas. Der Nutzen einer solchen Methode ist relativ einfach zu verstehen. Geringe Stammzellmengen würden ausreichen, um ein adäquates Transplantat herzustellen. Einerseits ist die Stammzellmenge im Organismus zuverlässig reguliert und es ist gut belegt, dass nach einer erfolgreichen Transplantation sich im Empfängerorganismus die Quantität der hämatopoetischen Stammzellen nach einiger Zeit normalisiert und somit Expansionsvorgänge stattfinden

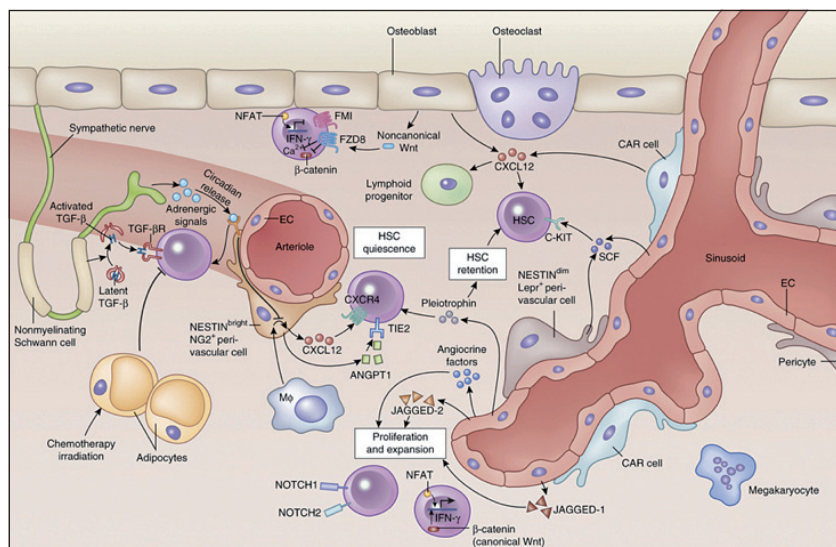


Abbildung 2: Die dynamische Regulation der Stammzellen in der Nische gewährleistet eine bedarfsangepasste lebenslange Regeneration mit Blutzellen. Extrinsische Signale steuern intrinsische Zelleigenschaften (Genexpression im Zellkern) und bestimmen dadurch das Schicksal der Stammzelle (Selbsterneuerung versus Differenzierung in bestimmte Blutzelltypen).

© Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Medicine 20, 833–846 (2014).

müssen. Andererseits ist viel über die Regulierung der Stammzellerneuerung in den letzten Jahren erforscht worden, und es ist heute immer noch so, dass eine wahre Expansion im Reagenzglas nicht möglich ist. Hämatopoetische Stammzellen müssen sich nicht nur vermehren können, sondern auch den Stammzellcharakter bewahren. Dies bleibt im Reagenzglas, in Abwesenheit der komplexen regulatorischen Signale des Knochenmarks, bisher eine Herausforderung.

Genetische Manipulation von Blutzellen sind in den letzten Monaten mit spektakulären Resultaten in den Vordergrund gerückt, dies mit den Resultaten der chimeric antigen receptor (CAR)-Technologie. Hierbei werden T-Lymphozyten über lentivirale Vektoren mit neuen Rezeptoren ausgerüstet, welche beispielsweise das B-Zell-Antigen CD19 erkennen und so B-Zell-lymphoide Neoplasien wie die chronisch lymphatische Leukämie, aber auch manche akute lymphatische Leukämien, in Remission bringen können. Eine solche Therapie entspricht in etwa einer autologen Stammzelltransplantation mit zusätzlich antileukämischem Effekt über die CAR-Lymphozyten. Ob ähnliche Technologien auch für hämatopoetische Stammzellen zur Verfügung stehen werden ist noch unklar; es gibt

zahlreiche Krankheiten, die so angegangen werden könnten, insbesondere die riesige Anzahl von Patienten mit Hämoglobinopathien könnten von solchen Therapien profitieren.

Regenerative Medizin

Ein weiterer Aspekt der Stammzelltechnologie interessiert sich für die regenerative Medizin. Während die vor Jahren postulierten Mechanismen einer Transdifferenzierung, d.h. einer Züchtung verschiedener Gewebe aus hämatopoetischen Stammzellen, nicht eindeutig experimentell belegt werden konnten, haben sich daraus doch interessante andere Strategien entwickelt. z.B. die Deckung von Knorpeldefekten in Gelenken über die Züchtung von autologen Knorpelzellen auf einem Gerüst, wie kürzlich von einer Basler Chirurgengruppe im *Lancet* publiziert. Somit haben sich aus den Konzepten der Stammzelle für die Differenzierung von Gewebezellen und insbesondere der hämatopoetischen Stammzelle zahlreiche interessante und klinisch bereits etablierte Therapiekonzepte ergeben, welche aus dem Rüstzeug der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken sind.

Korrespondenz:
Jakob.Passweg@usb.ch