

Stammzellen und therapeutische Anwendungsmöglichkeiten

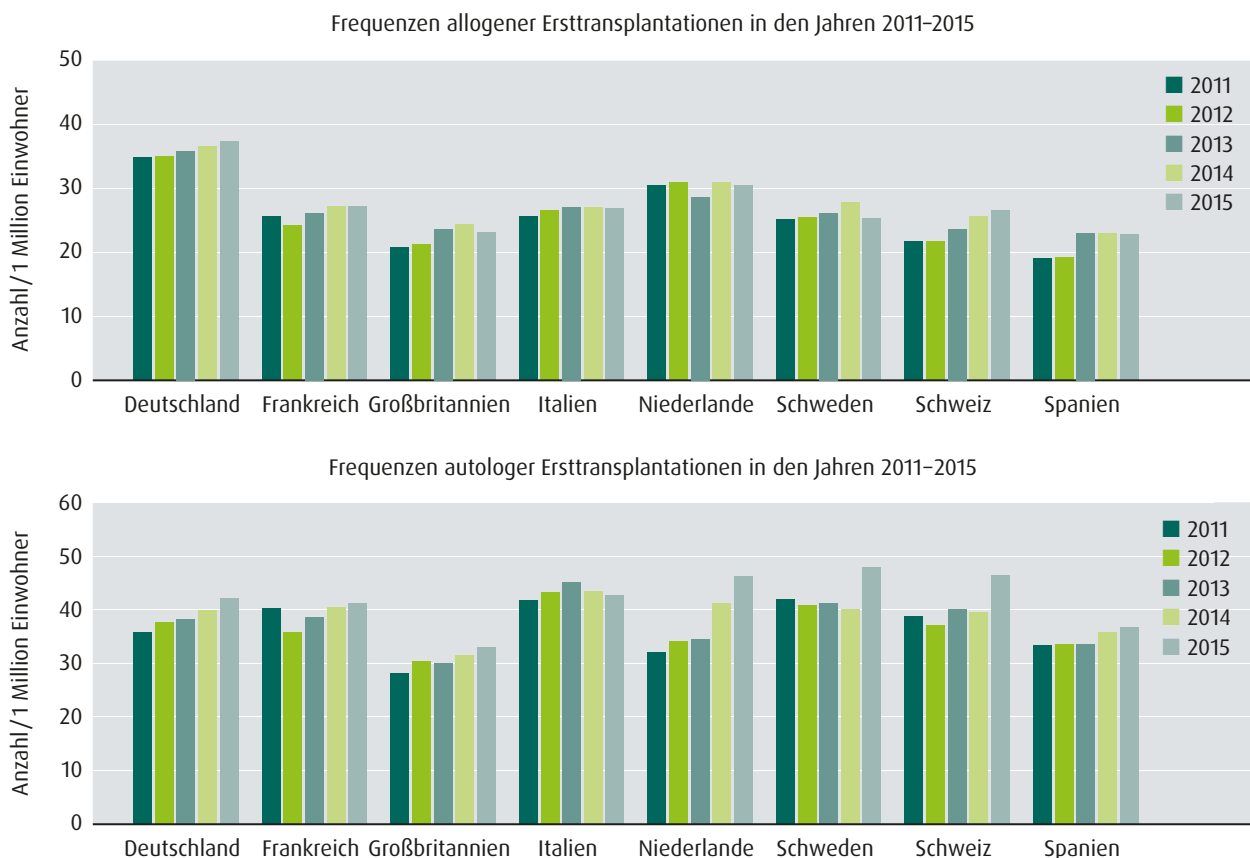
3 CME-PUNKTE

Anerkannt durch die Ärztekammer Nordrhein

1 Einleitung

Der Begriff „Stammzelle“ wurde erstmals im Jahr 1868 von dem Biologen Dr. Ernst Haeckel (1834-1919) verwendet. Später wurde der Begriff von verschiedenen anderen Wissenschaftlern aufgegriffen und unter anderem in Bezug auf die Entwicklung des Blutsystems benutzt. Eine besondere Tragweite bekam die Stammzellforschung nach den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki im Jahr 1945, als die biologischen Folgen der Strahlung bekannt wurden. Zunächst wurde das Knochenmark als Stammzellquelle identifiziert, später wurden auch Stammzellen im peripheren Blut und – nach der Tschernobyl-Katastrophe – im Nabelschnurblut nachgewiesen.¹ Nachdem E. Donnall Thomas im Jahr 1957 erstmals eine Transplantation von Knochenmark bei einem an Leukämie erkrankten Patienten vorgenommen hatte, wurde 1968 die erste erfolgreiche Knochenmarkstransplantation bei einem Kind mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) durchgeführt.^{2,3} Heute ist die Stammzelltransplantation ein wesentlicher Bestandteil der Therapie hämatologischer Erkrankungen. So zeigen Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen aus den Jahren 2010 bis 2014 eine stetige Zunahme allogener und autologer Ersttransplantationen (Abb. 1). Darüber hinaus gewinnen Stammzellen in der Regenerativen Medizin zunehmend an Bedeutung.

Abb. 1: Entwicklung der Frequenzen allogener und autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2011 bis 2015: Gesamtfrequenz der Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner (Quelle: Deutsches Register für Transplantationen)⁴



2 Stammzellen: Klassifikation und Eigenschaften

Bei Stammzellen handelt es sich um undifferenzierte Zellen, die sich durch ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung („Self-Renewal“) auszeichnen, die es ihnen erlaubt, in undifferenziertem Zustand eine unbegrenzte Anzahl an Zellzyklen zu durchlaufen. Darüber hinaus haben sie das Potenzial, sich in verschiedenste Zelltypen zu differenzieren.⁵

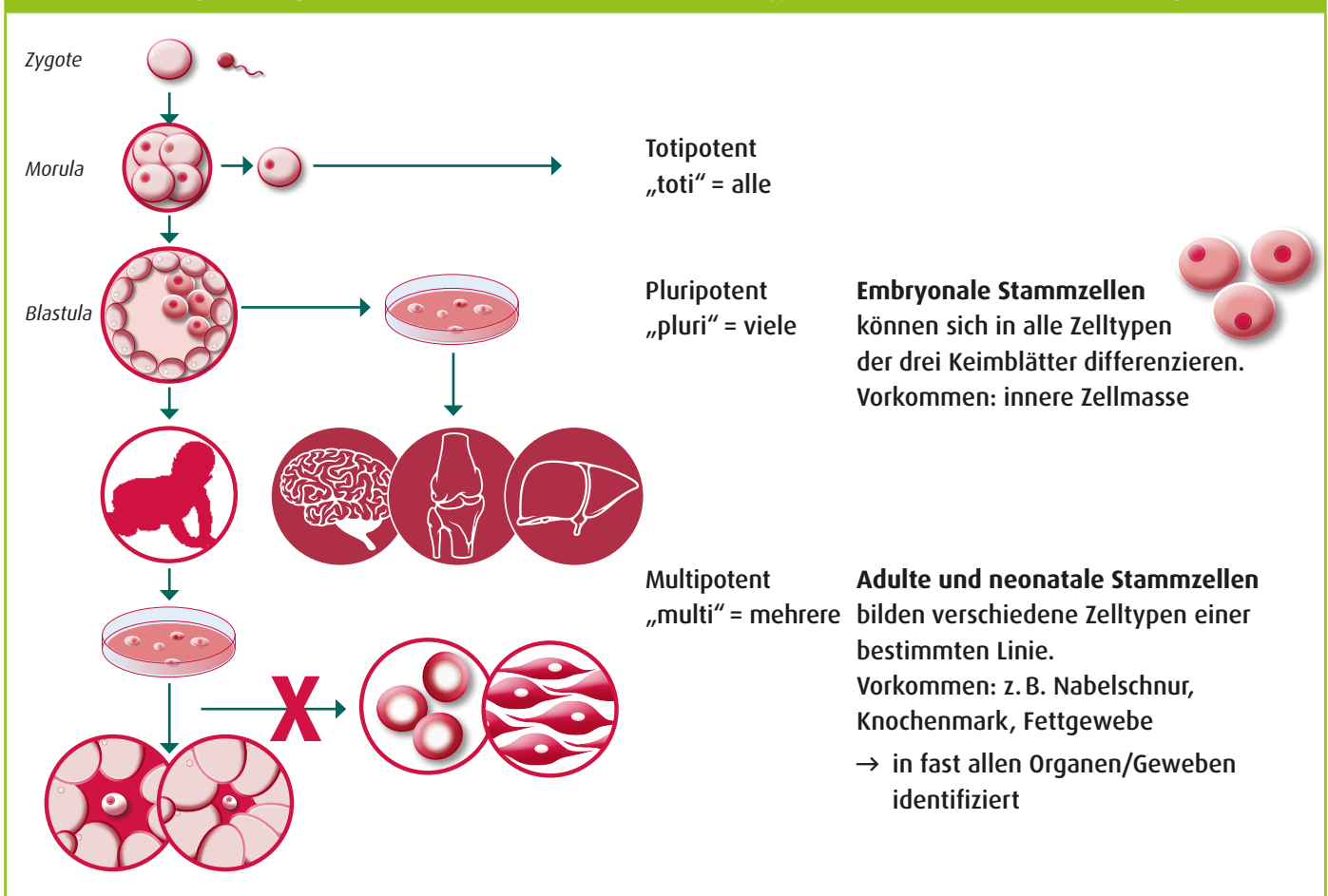
2.1 Ontogenese und Klassifikation der Stammzellen

Anhand des Differenzierungsgrades wird zwischen totipotenten, pluripotenten, multipotenten und oligopotenten Stammzellen unterschieden. Bei einer befruchteten Eizelle handelt es sich um eine totipotente Stammzelle, da sie sich in alle Zelltypen differenzieren und extraembryonales Gewebe bilden kann. Embryonale Stammzellen sind hingegen pluripotent. Sie haben die Fähigkeit, sich in alle Zelltypen der drei Keimblätter zu differenzieren.

Bei den drei Keimblättern (Ektoderm, Mesoderm und Entoderm) handelt es sich um Zellschichten, die während der Embryogenese entstehen und aus denen verschiedene Gewebetypen entstehen. Aus dem Ektoderm (äußeres Keimblatt) entwickeln sich unter anderem Haut und ZNS, das Mesoderm (mittleres Keimblatt) bildet beispielsweise den Ursprung der Knochen, Muskeln und Nieren und aus dem Entoderm (inneres Keimblatt) geht insbesondere der überwiegende Teil des Gastrointestinal- und Respirationstrakts hervor.

Im weiteren Verlauf der Ontogenese nimmt das Differenzierungspotenzial ab. Multipotente Stammzellen können sich in alle Zelltypen eines Gewebes oder Organs entwickeln. Hier können als Beispiel hämatopoetische Stammzellen genannt werden. Zudem gibt es oligopotente Stammzellen, wie zum Beispiel lymphoide Stammzellen, die sich nur in bestimmte Zelltypen eines Gewebes oder Organs differenzieren können (Abb. 2).⁵

Abb. 2: Entwicklung und Fähigkeit der Stammzellen, sich in verschiedene Zelltypen zu differenzieren, während der Ontogenese



Nicht nur im Verlauf der Ontogenese, sondern auch im Laufe des Lebens nimmt die Differenzierungsfähigkeit der Stammzellen ab. Gleichzeitig sinkt die Anzahl der Stammzellen.⁵

2.2 Die medizinisch bedeutendsten Stammzelltypen

2.2.1 Embryonale Stammzellen

Die in der Öffentlichkeit wohl bekanntesten Stammzellen sind die embryonalen Stammzellen. Dabei handelt es sich um pluripotente Zellen, die sich durch ihre nahezu uneingeschränkte Selbsterneuerung auszeichnen. Aufgrund ihrer hohen Proliferations- und Differenzierungsfähigkeiten bieten sie ein enormes Potenzial für medizinische Anwendungen, das jedoch durch ethische Vorbehalte beschränkt ist. Zudem ist ihr Einsatz mit einem erhöhten Teratomrisiko assoziiert.^{5,6}

2.2.2 Hämatopoetische Stammzellen

Bei hämatopoetischen Stammzellen handelt es sich um die am besten charakterisierten multipotenten Stammzellen. Sie befinden sich hauptsächlich im Knochenmark und können sich in alle zellulären Bestandteile des Blutes differenzieren und ein geschädigtes Immunsystem dauerhaft ersetzen. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen gehört heute zur Standardbehandlung einer Vielzahl hämatologischer Erkrankungen.⁵

2.2.3 Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale Stammzellen (zunehmend auch als mesenchymale Stromazellen bezeichnet) sind ebenfalls multipotente Stammzellen, die neben dem Knochenmark in zahlreichen anderen Organen und Geweben zu finden sind, wie z. B. Fettgewebe, Zahnpulpa, Synovialmembran, Endometrium, Haarfollikel, Plazenta und Nabelschnur. Sie können sich unter anderem in Osteoblasten, Adipozyten und Chondroblasten differenzieren. Darüber hinaus zeichnen sie sich durch verschiedene andere regenerationsfördernde (z. B. immunmodulatorische) Eigenschaften aus, wodurch sie sich für den Einsatz in der Regenerativen Medizin besonders eignen.^{5,7}

2.2.4 Induzierte pluripotente Stammzellen

Im Jahr 2006 entdeckten Takahashi und Yamanaka, dass die ektopische Expression (Expression eines Gens außerhalb seines normalen Expressionsorts) von vier Transkriptionsfaktoren (Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4) Pluripotenz in somatischen Zellen induziert.⁸ Dieses als „Reprogrammierung“ bezeichnete Verfahren wird seither verwendet, um aus somatischen Zellen sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen zu gewinnen.

Reprogrammierung beschreibt ein Verfahren in der Molekularbiologie, bei dem somatische Zellen so manipuliert werden, dass sie Eigenschaften und Differenzierungspotenzial pluripotenter Stammzellen aufweisen. Sie stellt sozusagen eine Umkehrung der Differenzierung dar.

Diese induzierten pluripotenten Stammzellen sind in ihren Eigenschaften embryonalen Stammzellen sehr ähnlich und bieten neben der unbegrenzten Verfügbarkeit den Vorteil, dass keine ethischen Vorbehalte bestehen. Wie embryonale Stammzellen sind sie pluripotent und weisen eine nahezu uneingeschränkte Selbsterneuerung auf. Zudem ähneln sie embryonalen Stammzellen in ihrer Morphologie und ihrem Genexpressionsmuster. Jedoch gibt es Hinweise, dass induzierte pluripotente Stammzellen eine höhere genetische Instabilität aufweisen. Bisher erfolgt sowohl die Reprogrammierung als auch die Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen in bestimmte Zelllinien noch ineffizient. Der Verbleib von undifferenzierten Zellen korreliert dabei mit der Bildung von Teratomen. Die Sicherheit des Einsatzes von induzierten pluripotenten Stammzellen wurde bis zum aktuellen Zeitpunkt nur in wenigen klinischen Studien untersucht.^{5,6}

Tab. 1: Überblick über die Stammzellmarker, die die einzelnen Stammzelltypen charakterisieren^{5,7,9}

Stammzelltyp	Stammzellmarker
Embryonale Stammzellen	Sox2, Nanog, Oct4, SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, Tra-1-60, Tra-1-81, Frizzled5
Hämatopoetische Stammzellen	CD34 ⁺ , c-Kit/low, Lin ⁻ , CD38 ⁻ , Flt3/Flk2
Mesenchymale Stammzellen	CD73 ⁺ , CD90 ⁺ , CD105 ⁺ , CD14 ⁻ , CD19 ⁻ , CD34 ⁻ , CD45 ⁻ , HLA-DR ⁻
Induzierte pluripotente Stammzellen	Reaktivierung embryonaler Stammzellmarker, z. B. Sox2, Nanog, Oct4, Klf4, SSEA-4, Tra-1-60

3 Gewinnung und Konservierung von Stammzellen

3.1 Gewinnung von Stammzellen

3.1.1 Gewinnung embryonaler Stammzellen

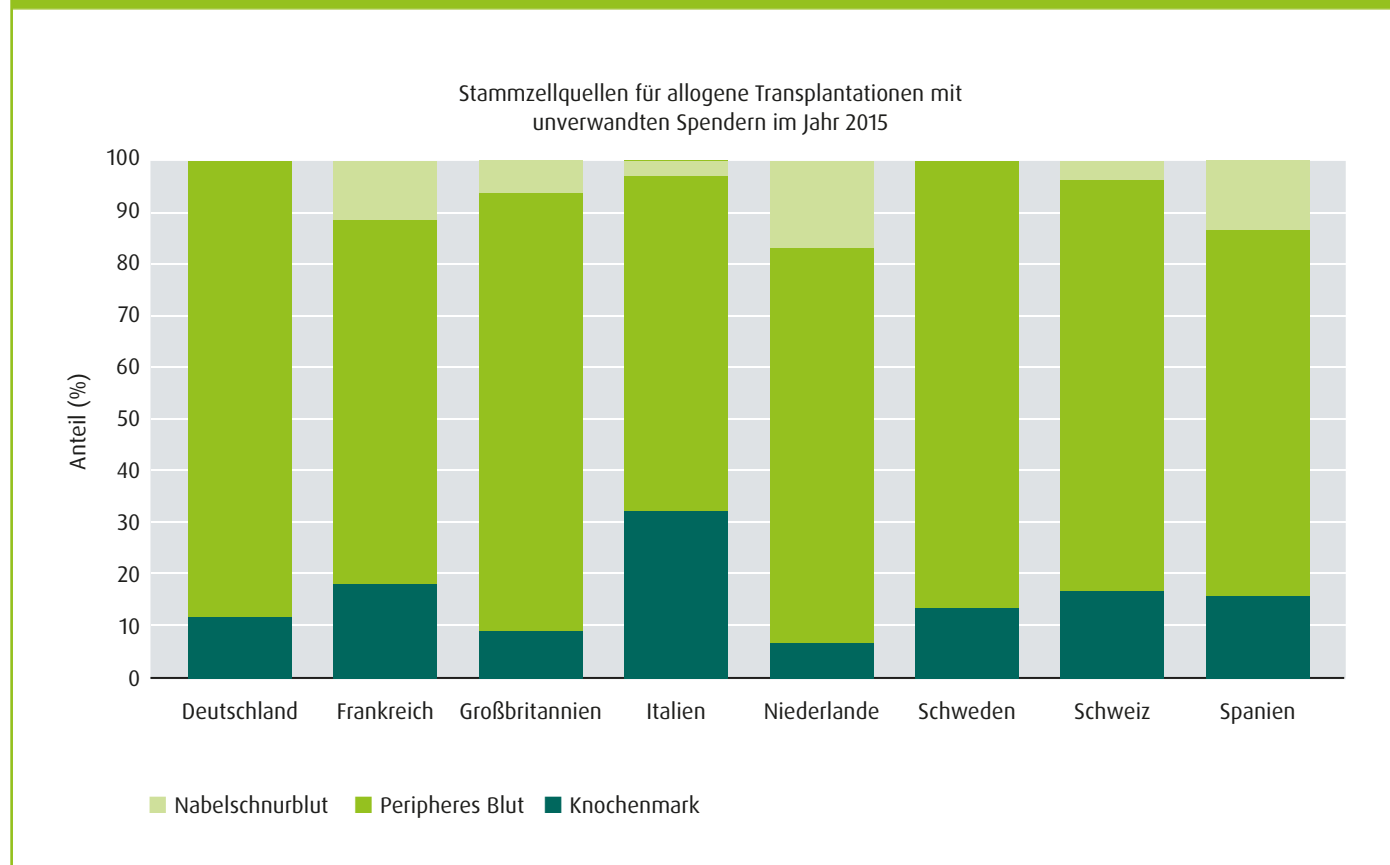
Humane embryonale Stammzellen können aus in-vitro-fertilisierten Embryonen gewonnen werden. Dazu wird die innere Zellmasse der Blastozyste isoliert. Zudem besteht die Möglichkeit, embryonale Stammzellen durch Parthenogenese zu erhalten. Dabei werden unbefruchtete Oozyten zur asexuellen Teilung angeregt. Die daraus gewonnenen Stammzellen weisen im Gegensatz zu den aus in-vitro-fertilisierten Embryonen isolierten Stammzellen einen haploiden Karyotyp auf.¹⁰ Ein weiteres Verfahren zur Gewinnung embryonaler Stammzellen ist der Zellkerntransfer. Bei dieser Methode wird die Oozyte entkernt und der Zellkern einer somatischen Zelle in die Oozyte eingebracht. Sie kann bisher jedoch noch nicht bei menschlichen Zellen angewandt werden.^{11,12}

In Deutschland ist die Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken gesetzlich untersagt (§ 2 Embryonenschutzgesetz). Zudem ist die Einfuhr und Verwendung von embryonalen Stammzellen verboten. Einschränkungen dieses Verbots bestehen bei der Einfuhr und Verwendung von embryonalen Stammzellen zu Forschungszwecken, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Unter anderem müssen die Stammzellen im Herkunftsland vor dem 1. Mai 2007 gewonnen und die Embryonen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt und endgültig nicht mehr für diesen Zweck verwendet worden sein. Für die Überlassung der Embryonen darf außerdem kein Entgelt oder Ähnliches gewährt oder versprochen worden sein (§ 4 Stammzellgesetz).

3.1.2 Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen sind hauptsächlich im Knochenmark zu finden. In den meisten Fällen werden sie heute jedoch zunächst aus dem Knochenmark mobilisiert und anschließend durch Apherese aus dem peripheren Blut isoliert. Darüber hinaus befinden sich hämatopoetische Stammzellen im Nabelschnurblut, sodass diese nach der Geburt gewonnen und für mögliche medizinische Anwendungen kryokonserviert werden können. In Abbildung 3 ist die Verteilung der Stammzellquellen für allogene Transplantationen mit unverwandten Spendern im Jahr 2015 dargestellt. Es fällt auf, dass in vielen europäischen Ländern Stammzellen aus der Nabelschnur zum Einsatz kamen, während dies in Deutschland selten der Fall war.

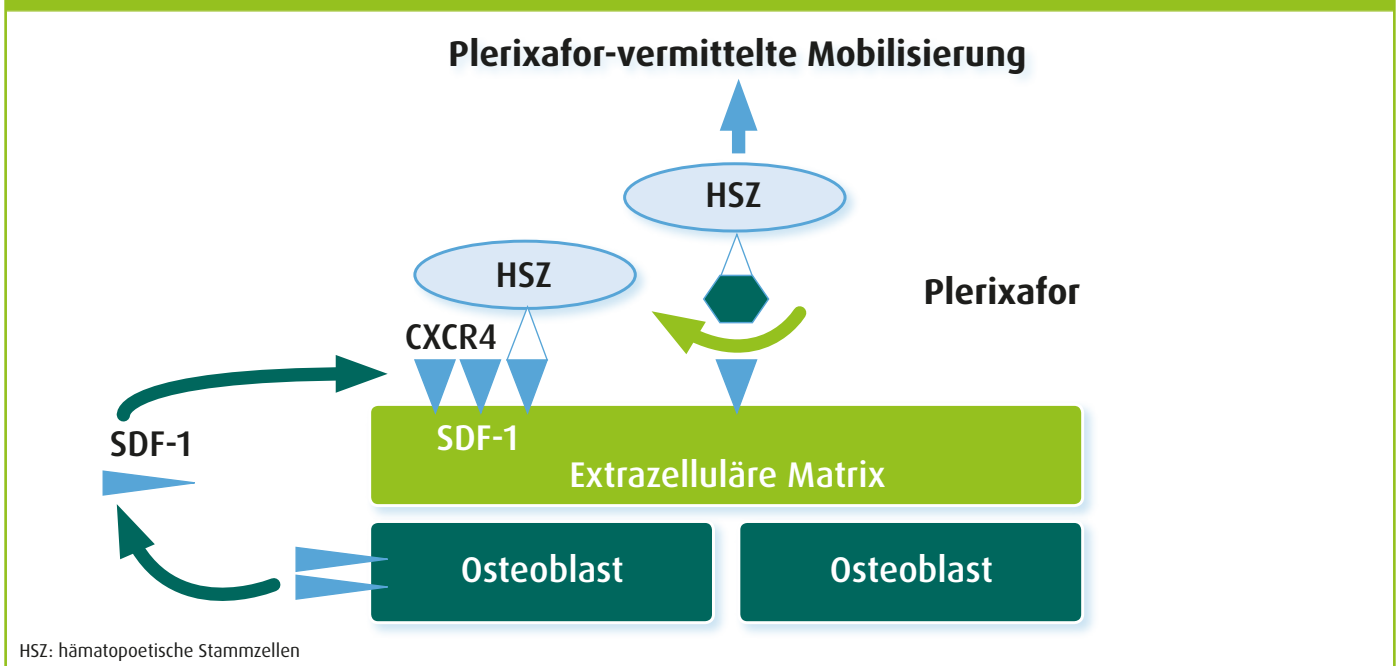
Abb. 3: Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahr 2015 in acht europäischen Ländern (Quelle: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen)



Um hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark zu gewinnen, werden unter Allgemeinanästhesie bis zu 1,5 Liter Knochenmarkspirat (20 ml pro kg Körpergewicht, bei Kindern max. 25 % des Körperblutvolumens) an verschiedenen Stellen des hinteren Beckenkamms (Crista iliaca) entnommen.^{1,13}

Zur Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen aus dem peripheren Blut müssen diese zunächst mobilisiert werden. Dazu können unter anderem G-CSF und Plerixafor zum Einsatz kommen. Bei Plerixafor handelt es sich um einen Antagonisten des Chemokinrezeptors CXCR4. CXCR4 wird von hämatopoetischen Stammzellen exprimiert und vermittelt durch Bindung an das Adhäsionsmolekül SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) ihre Verankerung im Knochenmark (Abb. 4). Plerixafor wirkt dieser Verankerung entgegen und fördert so die Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen. Die Behandlung mit G-CSF erfolgt in Abhängigkeit von der Dosis für drei bis fünf aufeinanderfolgende Tage vor der Apherese. Plerixafor kann zusätzlich vier bis sechs Stunden vor der Apherese eingesetzt werden.¹

Abb. 4: Wirkmechanismus von Plerixafor; modifiziert nach Vose et al.¹⁴



Um eine autologe Stammzellseparation durchzuführen, sollte die Leukozytenzahl im peripheren Blut $> 1.000/\mu\text{l}$, die Zahl der CD34-positiven Zellen $> 10/\mu\text{l}$ und die der Thrombozyten $> 30.000/\mu\text{l}$ betragen. Bei der Stammzellapherese sollte das prozessierte Blutvolumen das Vierfache des Blutvolumens nicht überschreiten. Zudem ist die Entnahme zu einem Zeitpunkt auf maximal 15 % des Körperblutvolumens beschränkt und sollte nicht länger als fünf Stunden dauern.¹³

Nabelschnurblut wird durch Venenpunktion der Nabelschnur und anschließende Schwerkraftdrainage in einen Antikoagulantien enthaltenden Blutbeutel gewonnen. Mit dieser Methode können bis zu 200 ml Nabelschnurblut gesammelt und in Nabelschnurblutbanken kryokonserviert werden. Vorteile dieser Stammzellquelle liegen u. a. in der nebenwirkungsfreien Gewinnung oder der unmittelbaren Verfügbarkeit im Anwendungsfall.¹

Von allen drei Stammzellquellen (Knochenmark, peripheres Blut, Nabelschnurblut) liefert das periphere Blut die größte und das Nabelschnurblut die geringste Anzahl an hämatopoetischen Stammzellen. Darüber hinaus enthalten alle Stammzellpräparate T-Zellen, sodass es bei allogener Transplantation zu einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) kommen kann. Während ein gewisses „Mismatch“ zwischen Spender und Empfänger vorteilhaft sein kann, da dadurch beispielsweise die Immunzellen des Spenders restliche Leukämiezellen abstoßen (Graft-versus-Leukämie-Effekt), ist eine schwere Abstoßungsreaktion (GvHD) lebensgefährlich (siehe auch Abschnitt 4.1). Die größte Anzahl an T-Zellen ist in Stammzellpräparaten aus dem peripheren Blut enthalten. Nabelschnurblut enthält nur wenige T-Zellen, die zudem immunologisch naiv sind. Demzufolge ist das Risiko einer GvHD bei Stammzellpräparaten aus der Nabelschnur am geringsten. Gleichzeitig kommt es jedoch aufgrund der im Vergleich zu den anderen beiden Stammzellquellen geringeren Anzahl hämatopoetischer Stammzellen zu einem verzögerten Engraftment (Anwachsen des Transplantats).¹

3.1.3 Gewinnung mesenchymaler Stammzellen

In der klinischen Praxis werden mesenchymale Stammzellen am häufigsten aus dem Knochenmark gewonnen. Jedoch handelt es sich bei der Punktion des Knochenmarks um eine schmerzhafte Gewinnungsmethode und der Anteil an mesenchymalen Stammzellen im Knochenmark ist mit 0,001-0,01 % gering.¹⁵ Aus diesen Gründen werden zunehmend andere Quellen in Betracht gezogen.¹⁶

Laut einer amerikanischen Studie können mit den derzeit genutzten Isolationsmethoden aus dem Knochenmark bis zu 300.000 Stammzellen/ml gewonnen werden. Fettgewebe enthält hingegen bis zu 1,5 Mio. Stammzellen/ml und aus der Wharton-Sulze der Nabelschnur können sogar bis zu 4,7 Mio. Stammzellen/ml isoliert werden.¹⁷ Um mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe zu gewinnen, wird die stromal-vaskuläre Fraktion isoliert, die neben Stammzellen auch Perizyten, Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen enthält.¹⁶

Die Wharton-Sulze (Wharton's jelly) der Nabelschnur, bei der es sich um das Bindegewebe handelt, in das die Gefäße der Nabelschnur eingebettet sind, ist ebenfalls reich an mesenchymalen Stammzellen. Für die Isolation dieser Zellen gibt es verschiedene Protokolle. In den meisten Fällen wird zunächst das epitheliale, vaskuläre und perivaskuläre Gewebe entfernt und das übrige Gewebe mechanisch und/oder enzymatisch aufgeschlossen. Anschließend werden die gewonnenen Zellen in der Zellkultur vermehrt.⁷

Die Identifikation der mesenchymalen Stammzellen erfolgt *in vitro* anhand folgender, vom „Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapy“ festgelegten Kriterien:¹⁸

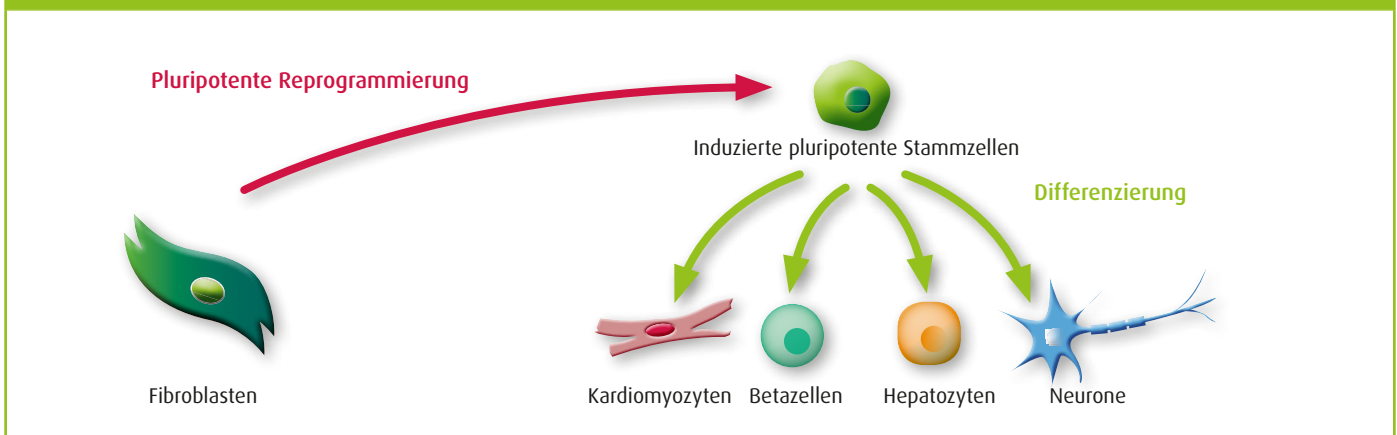
- Plastikadhärenz unter standardmäßigen Kulturbedingungen
- Expression von CD105, CD73 und CD90; fehlende Expression von CD45, CD34, CD14, CD19 und HLA-DR
- Fähigkeit zur Differenzierung in Osteoblasten, Adipozyten und Chondroblasten

Stammzellen aus der Nabelschnur werden als adulte Stammzellen betrachtet, sind jedoch aufgrund des Zeitpunktes der Gewinnung in der Ontogenese nicht hundertprozentig mit anderen adulten Stammzellen, wie beispielsweise hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder mesenchymalen Stammzellen aus dem Fettgewebe, vergleichbar. Sie zeichnen sich durch eine höhere Proliferations- und Differenzierungsfähigkeit aus und sind noch unbeeinflusst von Umweltbelastungen.^{7,19}

3.1.4 Generierung induzierter pluripotenter Stammzellen

Induzierte pluripotente Stammzellen können durch Expression von vier Transkriptionsfaktoren (Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4) aus somatischen Zellen generiert werden (siehe auch Kapitel 2.2.4).⁸ Die Expression der entscheidenden Transkriptionsfaktoren kann unter anderem durch virale Vektoren erreicht werden, die die entsprechende DNA in die Zelle einschleusen. Eine andere Möglichkeit ist die chemische Modulation der zelleigenen Genexpression durch niedermolekulare Verbindungen (sog. „small molecules“). Dies ist prinzipiell in allen somatischen Zellen möglich, in ersten Experimenten wurden hierzu Fibroblasten verwendet (Abb. 5).^{5,20}

Abb. 5: Generierung induzierter pluripotenter Stammzellen durch Reprogrammierung mithilfe von „small molecules“; modifiziert nach Ma et al.²⁰



3.2 Lagerung und Kryokonservierung von Stammzellen

Zur Anreicherung kernhaltiger Zellen und zur Reduktion von Volumen, Plasma oder unerwünschten Zellen können die gewonnenen Stammzellpräparate noch zentrifugiert und konzentriert werden. Zudem können Selektionsverfahren zum Einsatz kommen, um spezifische Zellpopulationen zu selektieren oder zu depletieren. Beispielsweise ist die Anwendung monoklonaler

Antikörper möglich, um bestimmte Stammzellpopulationen anzureichern.¹³ Bei Raumtemperatur ist die Lagerung für max. 72 Stunden nach der Entnahme empfohlen. Nach Zugabe einer Gefrierschutzlösung (üblicherweise Dimethylsulfoxid (DMSO)) kann zudem eine langfristige Lagerung in der Gasphase über flüssigem Stickstoff (Kryokonservierung) erfolgen.¹³

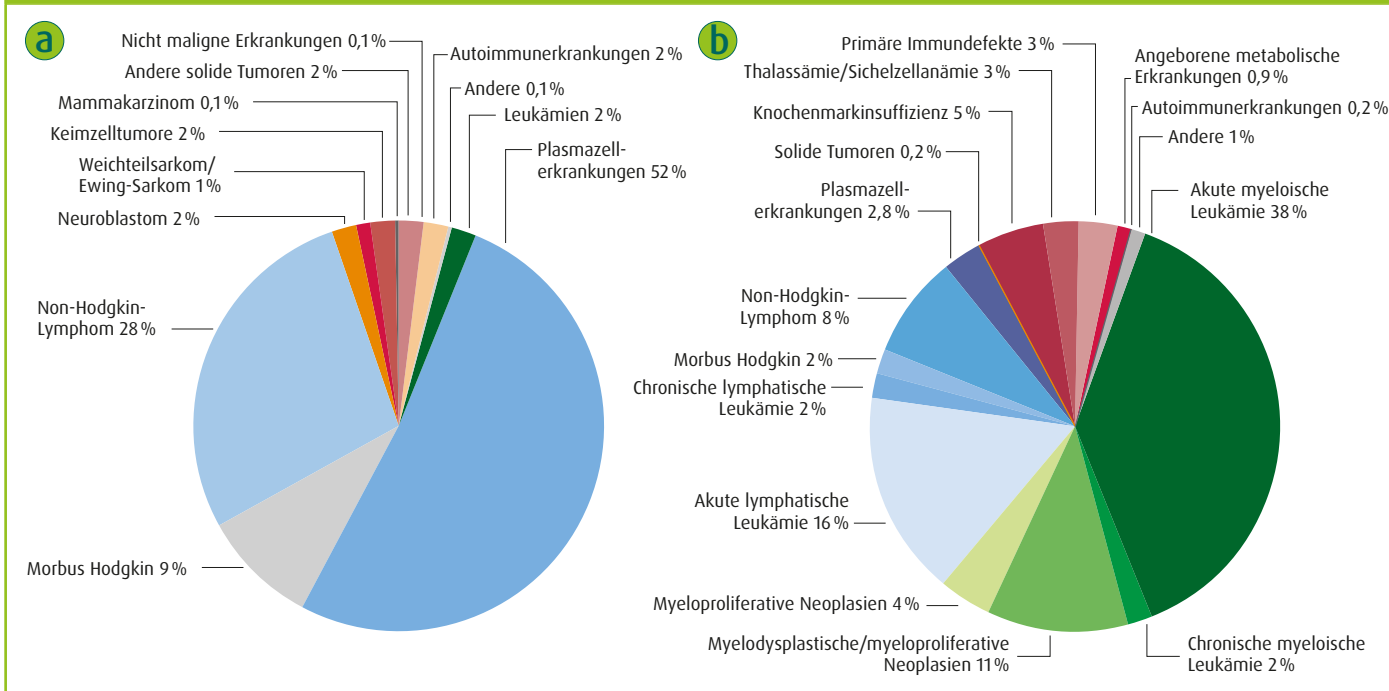
Zur langfristigen Einlagerung von Stammzellpräparaten aus der Nabelschnur stehen verschiedene öffentliche und private Stammzellbanken zur Verfügung. Weltweit lagern etwa 700.000 Stammzelldepots in öffentlichen und vier Millionen Stammzelldepots in privaten Stammzellbanken.²¹ Ist die Einlagerung in einer privaten Stammzellbank bzw. die Spende an eine öffentliche Stammzellbank gewünscht, sollte die Entscheidung rechtzeitig (üblicherweise mindestens fünf Wochen vor dem errechneten Entbindungstermin) getroffen werden. Nach Kontaktaufnahme mit der entsprechenden Stammzellbank wird den werdenden Eltern das Entnahmepaket zugeschickt, das sie zur Entbindung mit in die Klinik nehmen. Nach der Entnahme des Nabelschnurlutes beauftragt das Klinikpersonal einen Kurier, der das Entnahmepaket zur Stammzellbank bringt. Zusätzlich zur Einlagerung von Nabelschnurlut ist bei einzelnen privaten Stammzellbanken die Einlagerung von Nabelschnurgewebe möglich, das nach heutigem Wissensstand eine der ergiebigsten Quellen mesenchymaler Stammzellen ist.¹⁷

4 Therapeutischer Einsatz von Stammzellen

4.1 Klassische Anwendungsgebiete: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen kommen insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen und im Rahmen der Therapie onkologischer Erkrankungen zum Einsatz. Eine Stammzelltransplantation kann autolog, allogene oder – in seltenen Fällen – syngene (zwischen eineiigen Zwillingen) erfolgen. Die autologe Stammzelltransplantation wird vor allem in der Behandlung lymphoproliferativer Erkrankungen (z. B. Multiples Myelom, Lymphome) durchgeführt (Abb. 6 a). Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation können beispielsweise eine akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL), ein myelodysplastisches Syndrom (MDS), Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellanämie), aber auch primäre Immundefekte und angeborene Stoffwechselerkrankungen sein (Abb. 6 b).²²⁻²⁴

Abb. 6: Anteil der autologen (a) und allogenen (b) Stammzelltransplantationen nach Indikationen (Europa 2016); modifiziert nach Passweg et al.²⁴



4.1.1 Spendersuche für die allogene Stammzelltransplantation

Während bei der autologen und syngenen Transplantation keine Transplantatabstoßung zu erwarten ist, muss für eine allogene Stammzelltransplantation zunächst ein geeigneter Spender gefunden werden. Bei Geschwistern liegt die Wahrscheinlichkeit für die Eignung als Spender bei 25 %, während sie bei unverwandten Spendern deutlich geringer ist. Die Spendersuche erfolgt

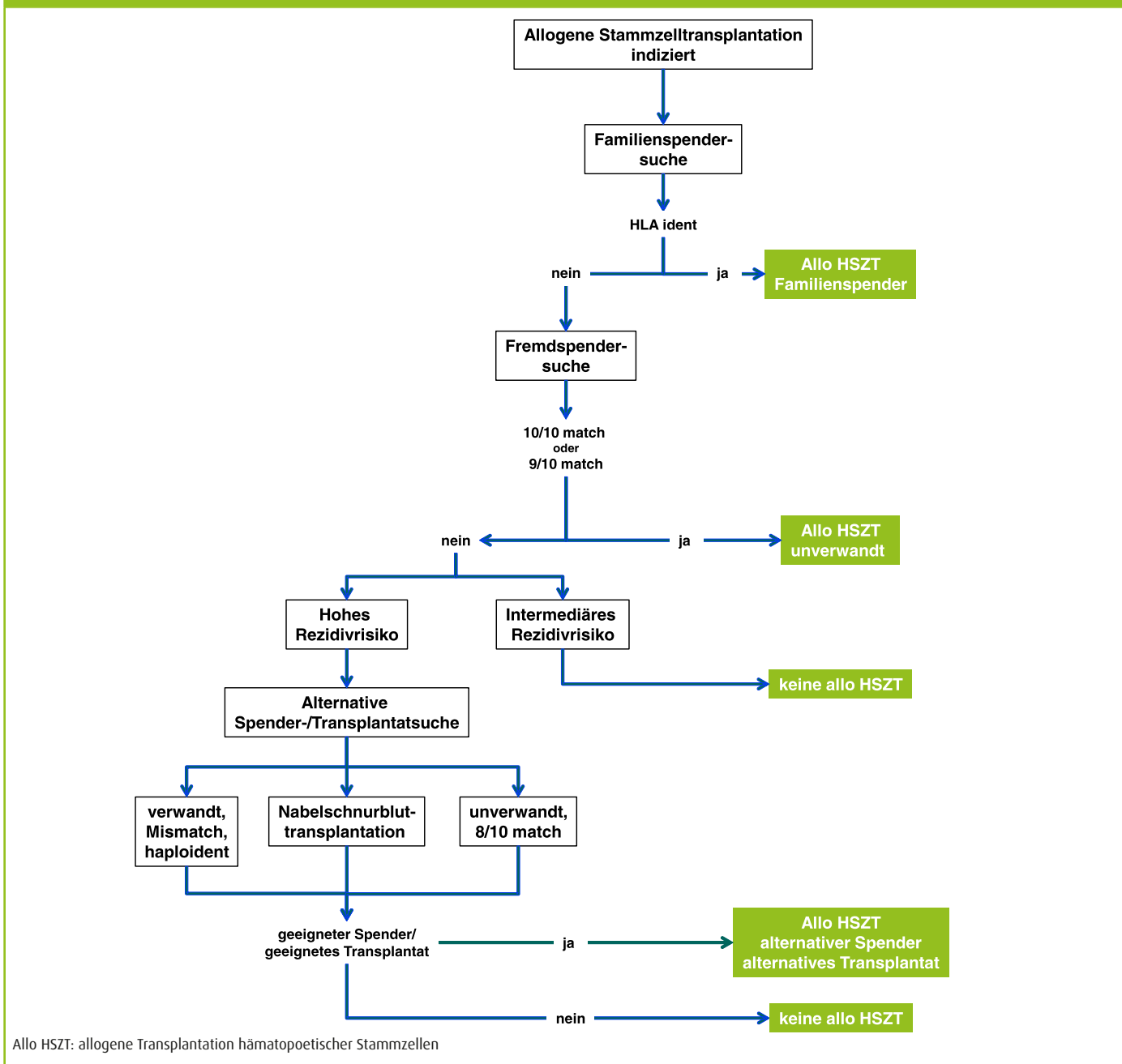
anhand der HLA (Human Leukocyte Antigen)-Typisierung, bei der die HLA-Klasse-I- (HLA-A, HLA-B, HLA-C) und HLA-Klasse-II-Moleküle (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) von Spender und Empfänger verglichen werden. Dabei wird zwischen HLA-identischen und HLA-kompatiblen Spendern unterschieden, die in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. folgendermaßen definiert sind:^{22,23, 25}

„HLA-Identität eines Familienspenders liegt dann vor, wenn die betreffenden Individuen verwandt (in der Regel Geschwister) sind, und aufgrund der Segregation der elterlichen HLA-Haplotypen mindestens der Genorte HLA-A, -B und -DRB1 die Identität des vollständigen MHC zwischen Spender und Empfänger sichergestellt ist.

HLA-Kompatibilität im Rahmen der Suche nach einem unverwandten Spender liegt dann vor, wenn in der molekularen Typisierung die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1-Allele bei Spender und Patient übereinstimmen. Von „vollkompatibel“ oder „10/10-kompatibel“ wird gesprochen, wenn alle o. g. Allele übereinstimmend sind.“²⁵

Die Spenderauswahl wird nach folgendem Algorithmus durchgeführt:

Abb. 7: Algorithmus zur Spenderauswahl; modifiziert nach der DGHO-Leitlinie²⁵



Bei diesem Verfahren werden Spender von Knochenmark, peripheren Blutstammzellen oder Nabelschnurblut gleichermaßen getestet.

4.1.2 Ablauf der Stammzelltransplantation

Bevor eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, muss zunächst die Konditionierung erfolgen. Dadurch werden maligne Zellen eliminiert und es wird einer späteren Abstoßung des Transplantats entgegengewirkt.²³ Standardmäßig kommen eine Ganzkörperbestrahlung plus Cyclophosphamid und Busulfan plus Cyclophosphamid zum Einsatz.²⁶

Nach erfolgreicher Konditionierung werden bei allogenen Transplantationen mind. 4×10^6 CD34-positive Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers transplantiert. Bei der autologen Stammzelltransplantation sind mind. 2×10^6 CD34-positive Zellen pro kg Körpergewicht notwendig.¹³ Ein Engraftment (Anwachsen des Transplantats) ist erreicht, sobald die absoluten Zahlen der Neutrophilen im peripheren Blut $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und der Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$ (ohne Thrombozytentransfusion) für drei aufeinanderfolgende Tage betragen. Liegen mehr als 21 Tage nach der Transplantation noch eine Knochenmarkshypoplasie ($< 10\%$ Zellularität) sowie absolute Neutrophilenzahlen im peripheren Blut $< 0,5 \times 10^9/l$ vor, muss von einem Transplantatversagen oder einer Transplantatabstoßung ausgegangen werden. Weitere mögliche Komplikationen nach einer Stammzelltransplantation sind Infektionen, eine GvHD und ein Rezidiv.²³

Um den Erfolg der Transplantation und das Rezidivrisiko beurteilen zu können, wird spätestens 28 Tage nach der Transplantation eine Chimärismusanalyse durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine genotypische Untersuchung der Hämatopoese, bei der geklärt wird, ob die regenerierte Blutbildung vom Spender oder vom Empfänger stammt.²⁷

Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) sind in Abhängigkeit des Transplantationserfolgs folgende Chimärismusformen möglich:²⁷

1. *Vollständiger oder kompletter Chimärismus: Die gesamten blutbildenden Zellen stammen vom Spender ab.*
2. *Transienter gemischter Chimärismus: In den ersten Wochen nach der Transplantation stammt ein Teil der Blutzellen noch vom Empfänger (ca. 1–5 %), bevor im weiteren Verlauf ein kompletter Spenderzellchimärismus eintritt.*
3. *Stabiler gemischter (stable mixed) Chimärismus: Nach der Transplantation findet sich ein gemischtes Profil mit unterschiedlichem Anteil von Spender- und Empfängerhämatopoese, welches jedoch über die Zeit stabil bleibt.*
4. *Progressiver gemischter Chimärismus: Es besteht ein gemischter Anteil von Spender- und Empfängerhämatopoese, wobei der Spenderanteil kontinuierlich abnimmt.*
5. *Chimärismusverlust (loss of chimerism): Es bestand zumindest ein teilweiser Spenderzellchimärismus, der jedoch vollständig verloren gegangen ist (auch sekundäres Graft Failure).*
6. *Splitchimärismus: Es sind nur Zellen einer Zelllinie vom Spender vorhanden, die übrigen Zellreihen stammen vom Empfänger ab.*

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ist ein nicht vollständiger Spenderzellchimärismus mit der Entwicklung eines Rezidivs assoziiert, während bei nicht malignen Erkrankungen (z.B. aplastische Anämie) ein stabiler gemischter Chimärismus für den Transplantationserfolg ausreicht.²⁷

4.1.3 Ergänzender Einsatz mesenchymaler Stammzellen

Studien belegen, dass mesenchymale Stammzellen die Proliferation und Aktivierung von T-Zellen unterdrücken und die Differenzierung von T-Helferzellen fördern können, wodurch einer GvHD vorgebeugt werden kann. Zudem können sie die Aktivierung und Proliferation von B-Zellen sowie die Freisetzung von Immunglobulinen hemmen. Neben direkten Zell-Zell-Kontakten beeinflussen mesenchymale Stammzellen die Immunregulation durch indirekte Mechanismen wie die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Darüber hinaus fördern sie die Hämatopoese. Dadurch können sie im Rahmen hämatopoetischer Stammzelltransplantationen zur Förderung der hämatopoetischen Rekonstitution, bei fehlendem Anwachsen des Transplantates sowie zur Prävention oder Behandlung einer GvHD eingesetzt werden.²⁸ In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. zur Behandlung der akuten GvHD wird der Einsatz mesenchymaler Stammzellen bereits als Option für die Zweitlinientherapie aufgeführt.²⁹

4.2 Einsatzmöglichkeiten von Stammzellen in der Regenerativen Medizin

Neben den klassischen Anwendungsbereichen bieten Stammzellen ein großes Potenzial zur Nutzung im Rahmen der Regenerativen Medizin. In einigen Bereichen gehört der Einsatz von Stammzellen bereits zum Therapiestandard (z.B. Hautersatz bei chronischen Wunden, Limbusstammzellinsuffizienz). Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren weitere potenzielle Einsatzgebiete identifiziert, sodass Stammzellen zunehmend Gegenstand präklinischer und klinischer Studien werden. Im Folgenden sind einige Anwendungsgebiete aufgeführt.

4.2.1 Chronische Wunden

Zur Behandlung chronischer Wunden kann – nach dem Scheitern anderer Behandlungsverfahren – eine Hauttransplantation notwendig werden. Bis vor einigen Jahren bestand dafür lediglich die schmerzhafte Option der Eigenhauttransplantation. Mittlerweile gibt es ein Verfahren, bei dem Haut aus Stammzellen aus der Haarwurzelscheide entsteht. Dazu sind für eine Wundfläche von zehn Quadratzentimetern etwa 70 Haare nötig. Den Patienten werden einige Kopfhare in der anagenen Phase entnommen, die Haarwurzel wird isoliert und in eine Nährlösung gelegt. Aus den pluripotenten adulten Stammzellen der Haarwurzelscheide entstehen innerhalb von drei bis vier Wochen in Kultur zunächst epidermale Keratinozyten und anschließend Hautscheibchen, die transplantiert werden können. In einer retrospektiven Studie, die 68 Patienten mit chronischen Wunden einschloss, führte dieses Verfahren bei 74 % der Patienten zu einer vollständigen Verheilung der Wunde und bei weiteren 15 % zu einer Verringerung der Wundfläche um mehr als 50 %.³⁰

4.2.2 Limbusstammzellinsuffizienz

Die Regeneration des Hornhautepithels des Auges erfolgt über unipotente Stammzellen aus der Limbusregion. Bei Entzündungen, Verbrennungen, Verätzungen oder Autoimmunerkrankungen kann es zu einer Schädigung dieser limbalen Stammzellen kommen, die eine Vaskularisation oder Eintrübung der Cornea zur Folge haben kann. In der Therapie der Limbusstammzellinsuffizienz können verschiedene Verfahren der autologen oder allogenen Transplantation limbalen Stammzellen zum Einsatz kommen.³¹

In einigen Verfahren werden die aus Limbusbiopsaten gewonnenen Limbusstammzellen vor der Transplantation kultiviert und expandiert, aber auch eine direkte Transplantation von Limbusgewebe ist möglich. Dabei können die Limbusbiopsate entweder vom gesunden Auge des Patienten oder einem Spender stammen. Die Transplantation ex vivo expandierter Limbusstammzellen ist bereits seit 1997 etabliert und mittlerweile Behandlungsstandard. Sie kam seither in verschiedenen klinischen Zentren zur Anwendung und zeigt Erfolgsraten von 60 bis 70 %.³²

In einer monozentrischen prospektiven Studie wurden die Langzeiteffekte einer autologen direkten Transplantation von Limbusgewebe bei 125 Patienten mit unilateralen okularen Verätzungen oder Verbrennungen untersucht. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 1,5 Jahren wiesen 95 von 125 Augen (76 %) ein erfolgreich regeneriertes und stabiles Hornhautepithel auf. Zudem kam es bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung der Sehschärfe. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse früherer Untersuchungen und zeigen, dass eine ex-vivo-Kultivierung vor der Transplantation nicht unbedingt notwendig ist.³³

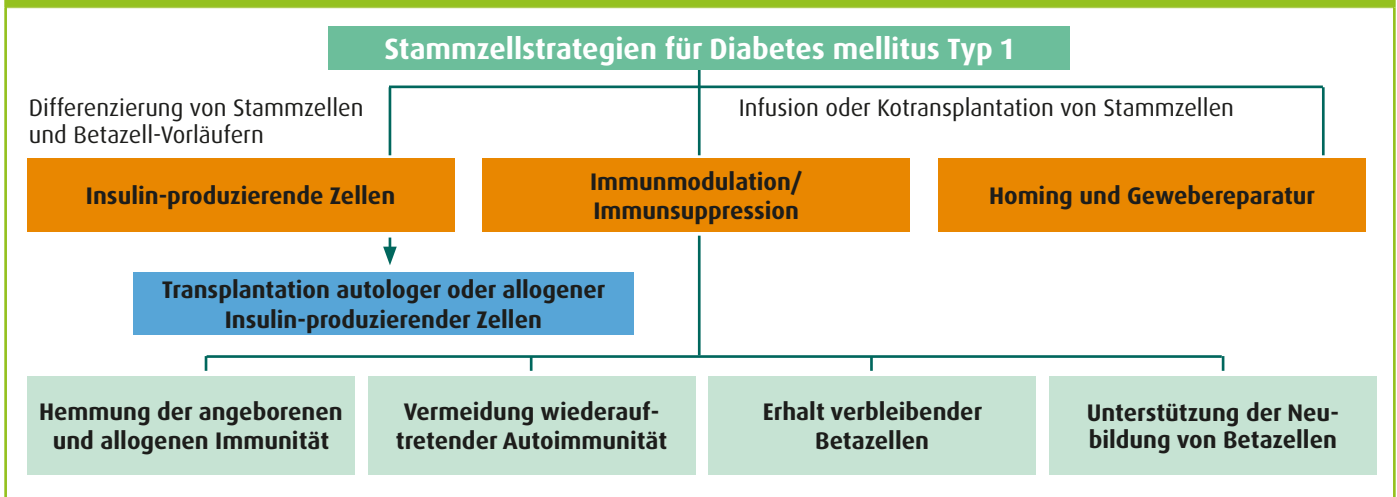
4.2.3 Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus Typ 1 kann eine lebenslange Insulintherapie nur durch kausale Therapieansätze vermieden werden. Diese schließen eine Pankreastransplantation sowie die Transplantation von Inselzellen ein – beide Optionen sind jedoch mit der lebenslangen Einnahme von Immunsuppressiva verbunden. Aus diesem Grund wird zunehmend der Einsatz von Stammzellen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 untersucht.

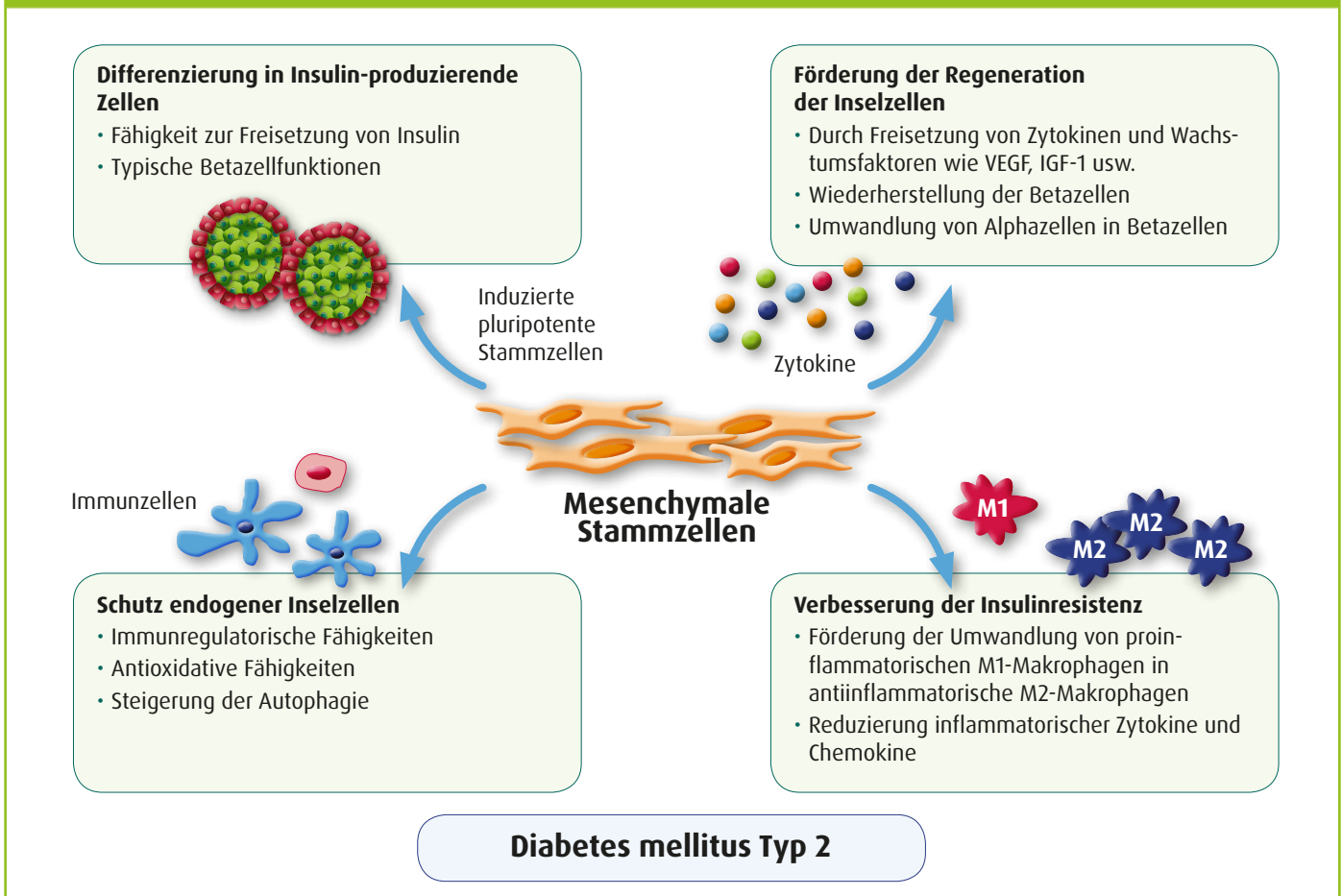
In ersten Studien zum Einsatz hämatopoetischer Stammzellen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 kam es nach autologer intravenöser Transplantation teilweise zum Anstieg der C-Peptidwerte und zum Absinken der HbA1c-Werte. Zudem konnten einige Patienten für mehrere Monate auf Insulin verzichten oder die Dosis reduzieren. Dabei handelt es sich jedoch um Studien mit geringen Teilnehmerzahlen und ohne Kontrollgruppen. Eine Bestätigung der Ergebnisse in umfangreicheren, randomisierten, placebokontrollierten Studien steht noch aus.³⁴

Erste positive Ergebnisse zeigten sich ebenfalls beim Einsatz von Stammzellen aus der Nabelschnur. In einer randomisierten Doppelblindstudie aus China wurde bei 29 Kindern und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes der Einfluss von mesenchymalen Stammzellen aus dem Nabelschnurgewebe untersucht. Nach der Gewinnung aus der Nabelschnur eines gesunden Neugeborenen und der Vermehrung der mesenchymalen Stammzellen wurden diese Zellen 15 Patienten transplantiert. Die 14 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten physiologische Kochsalzlösung. Bis zum Ende der Follow-up-Phase von 21 Monaten konnte bei drei der 15 behandelten Patienten die Insulintherapie eingestellt werden. Acht der übrigen behandelten Patienten konnten in diesem Zeitraum die Insulindosis um mindestens 50 % reduzieren. Der genaue Mechanismus dieser Wirkung ist noch nicht bekannt. Jedoch nehmen die Autoren der Studie an, dass die immunmodulatorischen Eigenschaften der mesenchymalen Stammzellen und ihre Fähigkeit, sich in Insulin-produzierende Zellen zu differenzieren, dazu beitragen (Abb. 8).³⁵

Auch in der Therapie des Typ-2-Diabetes konnten mithilfe von Stammzelltransplantationen positive Effekte erzielt werden. In vier Studien wurden autologe mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark in die Bauchspeicheldrüsen von insgesamt 189 Patienten mit Typ-2-Diabetes infundiert. Nach zwölf Monaten waren die durchschnittlichen C-Peptidwerte signifikant gestiegen und die durchschnittlichen HbA1c-Spitzenwerte signifikant gesunken. Darüber hinaus wurden 16,8 % der Patienten insulinunabhängig und bei 43,92 % sank der Insulinbedarf um mehr als 50 %.³⁴

Abb. 8: Potenzielle Wirkmechanismen von Stammzellen in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1; modifiziert nach Chhabra et al.³⁶

In einer Studie kamen mesenchymale Stammzellen aus der Nabelschnur zum Einsatz, die 22 Patienten zunächst intravenös und anschließend in das Pankreas infundiert wurden. Auch hier zeigten sich verringerte HbA1c-Werte, erhöhte C-Peptidwerte sowie ein reduzierter Insulinbedarf infolge der Transplantation.³⁷ Abbildung 9 gibt einen Überblick über die möglichen Mechanismen, die zu diesen Effekten beitragen.

Abb. 9: Mesenchymale Stammzellen können durch verschiedene Mechanismen in die Pathogenese des Typ-2-Diabetes eingreifen; modifiziert nach Zang et al.³⁸

4.2.4 Neonatale Erkrankungen

Eine **bronchopulmonale Dysplasie** betrifft bis zu 50 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 g.³⁹ In einer unverblindeten, monozentrischen Phase-I-Studie aus dem Jahr 2014 wurde der Einsatz mesenchymaler Stammzellen erstmals bei Frühgeborenen untersucht. Die allogene Transplantation der mesenchymalen Stammzellen aus Nabelschnurblut erfolgte intratracheal bei neun Neugeborenen mit einem hohen Risiko zur Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie

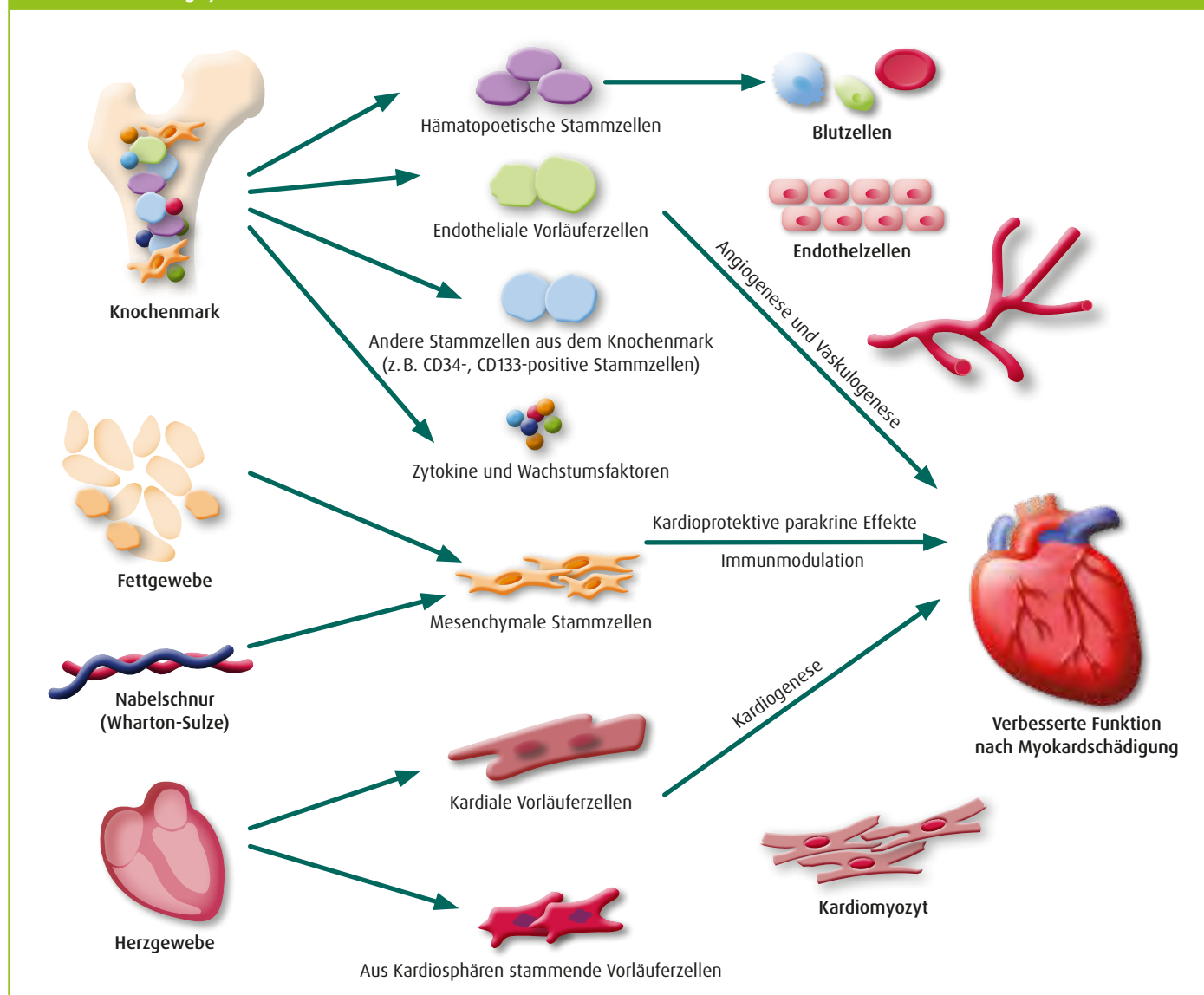
(Geburtsgewicht 630–1.030 g). Es zeigte sich, dass es sich um eine sichere und praktikable Behandlungsmethode handelt. Zudem war der Schweregrad der bronchopulmonalen Dysplasie im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe signifikant geringer.^{39,40} Aktuell werden weitere klinische Studien zum Einsatz von Stammzellen bei bronchopulmonaler Dysplasie durchgeführt.^{39,41}

Bis zu 15 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g sind von einer **Zerebralparese** betroffen.³⁹ In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei 36 Kindern im Alter von sechs Monaten bis 20 Jahren mit Zerebralparese die Effekte einer allogenen Transplantation mesenchymaler Stammzellen aus der Nabelschnur untersucht. Ein und drei Monate nach der Transplantation konnten eine signifikant höhere Muskelkraft und sechs Monate nach der Transplantation signifikante Verbesserungen der Motorik im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.^{39,42}

4.2.5 Kardiologische Erkrankungen

Nachdem zuvor der Einsatz von mononukleären Zellen aus dem Knochenmark bei kardiologischen Erkrankungen untersucht worden war und zum Teil Verbesserungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet wurden, kamen 2004 erstmals mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark in einer randomisierten Studie bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, zur Anwendung. Diese autologen mesenchymalen Stammzellen wurden intrakoronar injiziert. Auch in dieser Studie verbesserte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant. Infolge der allogenen, intravenösen Transplantation mesenchymaler Stammzellen aus dem Knochenmark war ein ähnlicher Trend zu verzeichnen. Der Fokus aktueller Studien liegt nun vorrangig auf dem Einsatz mesenchymaler Stammzellen aus dem Fettgewebe oder der Nabelschnur.⁴³

Abb. 10: Theoretische Wirkmechanismen verschiedener Stammzellpopulationen beim Einsatz nach einer Myokardschädigung; modifiziert nach Nguyen et al.⁴³



Für die positiven Effekte der Stammzellen nach einer Myokardschädigung werden verschiedene mögliche Mechanismen diskutiert. Neben einer Steigerung der Angiogenese und der Freisetzung von Faktoren, die dem Zelltod entgegenwirken oder das Immunsystem modulieren (parakrine Aktivierung), kommt die Generierung neuen Herzgewebes als Mechanismus infrage. Bisher konnte jedoch ausschließlich die parakrine Aktivierung nachgewiesen werden (Abb. 10).

4.2.6 Apoplex

Positive Effekte einer Stammzelltherapie werden auch beim Schlaganfall vermehrt in präklinischen und klinischen Studien beobachtet. Während embryonale Stammzellen, induzierte pluripotente Stammzellen und neuronale Stammzellen das Potenzial besitzen, geschädigte Neurone zu ersetzen, können mesenchymale Stammzellen durch die Freisetzung bioaktiver Substanzen die Neurogenese, Angiogenese und Synaptogenese fördern, inflammatorische Prozesse reduzieren und dadurch körpereigene Regenerationsprozesse verstärken. In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie konnten mit der intravenösen Infusion autologer mononukleärer Zellen aus dem Knochenmark jedoch keine Effekte erzielt werden.⁴⁴ Sehr positive Effekte zeigten sich hingegen in einer Phase-I/IIa-Studie, die 2016 veröffentlicht wurde. In dieser Studie kamen bei 18 Schlaganfall-Patienten mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark zum Einsatz, die allogent intrazerebral transplantiert wurden. Neben der Sicherheit und guten Verträglichkeit dieser Behandlung zeigte die Auswertung nach zwölf Monaten signifikante klinische Verbesserungen.⁴⁵

4.2.7 Morbus Alzheimer

Ergebnisse präklinischer Studien zeigen das Potenzial von Stammzellen in der Behandlung des Morbus Alzheimer auf. So ließen sich beim Einsatz mesenchymaler Stammzellen im Tiermodell neuroprotektive parakrine Effekte beobachten. Der Zelltod und die Plaquebildung konnten reduziert und die Neurogenese, neuronale Differenzierung und Synaptogenese angeregt werden. In weiteren Studien konnten antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte mesenchymaler Stammzellen beobachtet werden. Zudem zeigte sich, dass intravenös applizierte mesenchymale Stammzellen die Blut-Hirn-Schranke passieren können, sodass auch direkte Effekte möglich sind.^{46,47}

Aktuell werden erste klinische Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit des Einsatzes von mesenchymalen Stammzellen bei Morbus Alzheimer durchgeführt.⁴⁶

4.2.8 Osteoarthritis

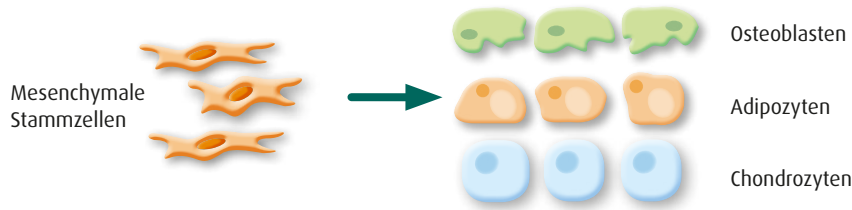
Die konventionelle Therapie der Osteoarthritis umfasst unter anderem eine Schmerz-, Entzündungs- und Physiotherapie sowie Veränderungen des Lebensstils, um das Fortschreiten der Erkrankung zu reduzieren. Sind diese Maßnahmen ausgeschöpft, kann eine Operation in Betracht gezogen werden. Bei Patienten über 45 Jahren kommt ein Gelenkersatz infrage, während insbesondere bei jüngeren Patienten gelenkerhaltende Verfahren eingesetzt werden. So kann durch Penetration des subchondralen Knochens (Mikrofrakturierung) die Freisetzung mesenchymaler Stammzellen stimuliert werden, die ein faserknorpeliges Ersatzgewebe bilden. Eine weitere Option ist die Chondrozytentransplantation. Dazu werden autologe Chondrozyten und deren Vorläuferzellen entnommen, *in vitro* expandiert und in den defekten Knorpel eingebracht. Dort produzieren sie ein Ersatzgewebe, das hyalinem Knorpel ähnelt. Nachteilig ist jedoch, dass dazu Gewebe aus gesunden Gelenkanteilen entnommen werden muss und dies zu einer zusätzlichen Morbidität führen kann. Zudem werden die Einsatzmöglichkeiten durch die Menge des gewonnenen Gewebes limitiert. Auch das Alter des Patienten hat Einfluss darauf, wie potent die gewonnenen Stamm- und Vorläuferzellen sind. Aufgrund dieser Einschränkungen wird zunehmend die Anwendung mesenchymaler Stammzellen in Betracht gezogen.^{15,48}

Neben ihren Differenzierungsfähigkeiten, die es ihnen erlauben, geschädigtes Gewebe zu ersetzen, können unter anderem ihre antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften positiv auf die Pathogenese der Osteoarthritis einwirken. Über parakrine Mechanismen beeinflussen sie durch Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Hormonen das Überleben und die Proliferation anderer Zellen. Zudem wirken sie über direkte Zell-Zell-Kontakte und die Freisetzung extrazellulärer Vesikel auf andere Zellen ein (Abb. 11).¹⁵

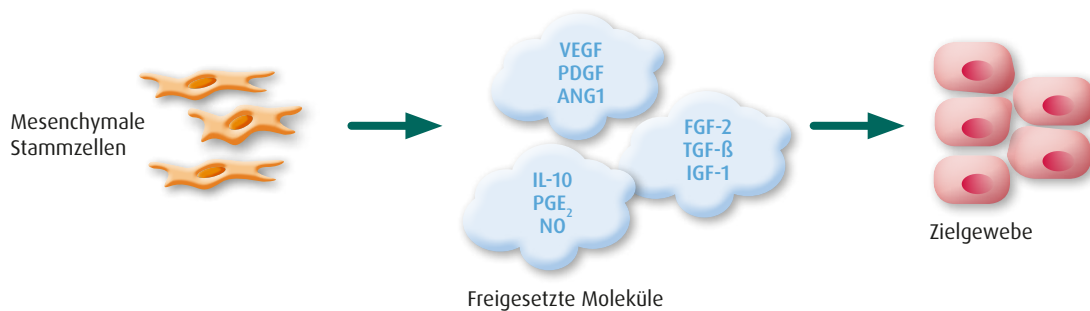
In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-I/II-Studie wurde die Wirksamkeit autologer mesenchymaler Stammzellen aus dem Knochenmark bei 30 Patienten mit Osteoarthritis im Kniegelenk untersucht. Dazu wurde entweder Hyaluronsäure allein oder in Kombination mit 10×10^6 oder 100×10^6 kultivierten mesenchymalen Stammzellen intraartikulär injiziert. Im Rahmen der zwölfmonatigen Follow-up-Phase wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Stattdessen konnten durch die Behandlung klinische und funktionelle Verbesserungen der Osteoarthritis erzielt werden. Diese vielversprechenden Ergebnisse können nun als Ausgangspunkt für eine Phase-III-Studie dienen.⁴⁹

Abb. 11: Durch mesenchymale Stammzellen vermittelte Reparaturmechanismen: (a) Differenzierung in verschiedene Zelltypen, die geschädigte Zellen ersetzen können; (b) Sekretion parakriner Faktoren wie Wachstumshormone, Zytokine und Hormone; (c) Transfer von Organellen oder Molekülen; (d) Transfer von Proteinen, Peptiden, RNA, Hormonen etc. über extrazelluläre Vesikel; modifiziert nach Fellows et al.¹⁵

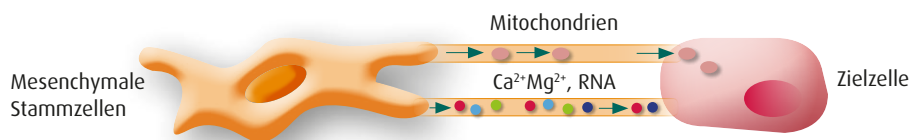
a Differenzierung mesenchymaler Stammzellen



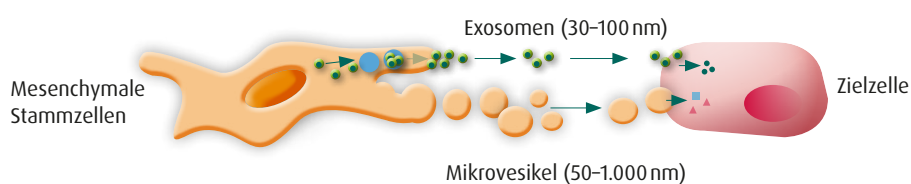
b Parakrine Aktivität mesenchymaler Stammzellen



c Transfer von Organellen oder Molekülen über Zell-Zell-Kontakte



d Molekültransfer über Exosomen und Mikrovesikel



4.2.9 Morbus Crohn

In der Behandlung des Morbus Crohn dienen die meisten bisherigen Therapieansätze der Symptomkontrolle. Mit dem Einsatz von Stammzellen ist hingegen eine verstärkt ätiologisch orientierte Therapie durch Veränderung der mukosalen Immunantwort möglich.⁵⁰ In einer Phase-II-Studie wurde untersucht, ob die Injektion autologer mesenchymaler Stammzellen aus dem Fettgewebe die Heilung von Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn fördern kann. Dazu wurden die Stammzellen in die Läsion injiziert. Acht Wochen nach der letzten Injektion waren die Fisteln bei 27 von 33 Patienten (82 %) vollständig verheilt.⁵¹ Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer klinischen Studie, in der mesenchymale Stammzellen allogenen eingesetzt wurden. 24 Wochen nach der Behandlung konnte bei 69,2 % der insgesamt 24 Patienten eine reduzierte Anzahl der Fisteln, bei 56,3 % ein vollständiger Verschluss der behandelten Fisteln und bei 30 % der Patienten ein vollständiger Verschluss aller

Fisteln beobachtet werden.⁵²

In einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie kamen mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark in verschiedenen Dosierungen allogenen zum Einsatz. In der wirksamsten Dosierung waren nach zwölf Wochen 85,7% der Fisteln verheilt, während dies lediglich bei 33,3% der Fisteln in der Placebogruppe der Fall war.⁵³ Auch nach systemischer Infusion mesenchymaler Stammzellen konnten positive Effekte bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet werden.⁵⁰

4.2.10 Multiple Sklerose

Bereits seit einigen Jahren wird der Einsatz von hämatopoetischen Stammzellen als Behandlungsoption bei Multipler Sklerose geprüft. Insbesondere bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), aber auch bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS), zeigen sich sehr vielversprechende Ergebnisse nach autologer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Bei vielen Patienten konnten Verbesserungen oder eine Stabilisierung der neurologischen Symptome beobachtet werden, insbesondere bei aktiver Erkrankung oder im frühen Stadium der Multiplen Sklerose. Dem stehen jedoch zum Teil schwere Nebenwirkungen infolge der vor der Transplantation notwendigen Chemotherapie gegenüber.⁵⁴ In aktuellen Studien wird zunehmend auch die Wirksamkeit mesenchymaler Stammzellen bei Multipler Sklerose untersucht.

5 Zusammenfassung

Stammzellen zeichnen sich durch ihre einzigartigen Proliferations- und Differenzierungsfähigkeiten aus, die nicht nur in der körpereigenen Regeneration, sondern auch in verschiedenen medizinischen Anwendungsgebieten genutzt werden können. Für den medizinischen Einsatz stehen hauptsächlich multipotente Stammzellen (hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen) zur Verfügung. Hämatopoetische Stammzellen werden heute vorrangig aus dem peripheren Blut, aber auch aus dem Knochenmark und dem Nabelschnurblut gewonnen und kommen insbesondere in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen zum Einsatz. Mesenchymale Stammzellen können unter anderem aus dem Knochenmark, dem Fettgewebe und der Nabelschnur isoliert werden und bieten großes Potenzial für die Regenerative Medizin. Während ihre Wirksamkeit in der Prävention und Therapie der GvHD bereits anhand vieler Studien gezeigt wurde, gibt es zum Einsatz bei anderen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, neurologische Erkrankungen) erste vielversprechende Ergebnisse, die jedoch zunächst in umfangreichen klinischen Studien bestätigt werden müssen.

Quellen

- 1 Panch SR, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (8): 1241-1249.
- 2 Thomas ED, et al. *N Engl J Med* 1957; 257 (11): 491-496.
- 3 Good RA. *Am J Med Sci* 1987; 294 (2): 68-74.
- 4 Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; Jahresbericht 2016.
- 5 Li M, et al. *Cells* 2017; 6 (1).
- 6 Puri MC, Nagy A. *Stem Cells* 2012; 30: 10-14.
- 7 Arutyunyan I, et al. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 6901286.
- 8 Takahashi K, Yamanaka S. *Cell* 2006; 126 (4): 663-676.
- 9 Liu S, et al. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6).
- 10 Sagi I, et al. *Nature* 2016; 532 (7597): 107-111.
- 11 Kim K, et al. *Cell Stem Cell* 2007; 1 (3): 346-352.
- 12 Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften: <http://www.drze.de/im-blickpunkt/stammzellen/module/abbildung-5>; abgerufen am 15.07.2017.
- 13 Bundesärztekammer. Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen. *Deutsches Ärzteblatt*; 18. August 2014.
- 14 Vose JM, et al. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (9): 1412-1421.
- 15 Fellows CR, et al. *Front Genet* 2016; 7: 213.
- 16 Varghese J, et al. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8 (1): 45.
- 17 Vangsness CT, et al. *Arthroscopy* 2015; 31 (9): 1836-1843.
- 18 Dominici M, et al. *Cytotherapy* 2006; 8 (4): 315-317.
- 19 Kim DW, et al. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (6): 11692-11712.
- 20 Ma X, et al. *Protein Cell* 2017; 8 (5): 328-348.
- 21 Ballen KK, et al. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (10): 1271-1278.
- 22 Sureda A, et al. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1037-1056.
- 23 Zhang XY, Zhang PY. *Oncol Lett* 2016; 12 (6): 4297-4300.
- 24 Passweg JR, et al. *Bone Marrow Transplant* 2018 Mar 14. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1.
- 25 DGHÖ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Allogene Stammzelltransplantation: Spenderauswahl. Stand: Mai 2016.
- 26 DGHÖ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Allogene Stammzelltransplantation: Konditionierung. Stand: Mai 2016.
- 27 DGHÖ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Allogene Stammzelltransplantation: Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD). Stand: Mai 2016.
- 28 Zhao K, Liu Q. *J Hematol Oncol* 2016; 9 (1): 46.
- 29 DGHÖ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Leitlinie Allogene Stammzelltransplantation: Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Stand: Januar 2017.
- 30 Ortega-Zilic N ,et al. *Dermatology* 2010; 221 (4): 365-372.
- 31 Gericke A, et al. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017 Jun 2. doi: 10.1055/s-0043-109693.
- 32 Baylis O, et al. *J Cell Biochem* 2011; 112 (4): 993-1002.
- 33 Basu S, et al. *Ophthalmology* 2016; 123 (5): 1000-1010.
- 34 El-Badawy A, El-Badri N. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0151938.
- 35 Hu J, et al. *Endocr J* 2013; 60 (3): 347-357.
- 36 Chhabra P, Brayman KL. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2 (5): 328-336.
- 37 Liu X, et al. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5 (2): 57.
- 38 Zang L et al. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 36. 39 Nitkin CR, Bonfield TL. *Stem Cell Transl Med* 2017; 6 (2): 539-565.
- 39 Nitkin CR, Bonfield TL. *Stem Cell Transl Med* 2017; 6 (2): 539-565.
- 40 Chang YS, et al. *J Pediatr* 2014; 164 (5): 966-972.
- 41 Chang YS, et al. *Yonsei Med J* 2017; 58 (2): 266-271.
- 42 Kang M, et al. *Stem Cells Dev* 2015; 24 (19): 2259-2268.
- 43 Nguyen PK, et al. *JAMA Cardiol* 2016; 1 (7): 831-841.
- 44 Bang OY. *J Clin Neurol* 2016; 12 (1): 14-20.
- 45 Steinberg GK, et al. *Stroke* 2016; 47 (7): 1817-1824.
- 46 Duncan T, Valenzuela M. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8 (1): 111.
- 47 Lee JH, et al. *Psychiatry Invest* 2016; 13 (6): 583-589.
- 48 Wirth CJ, et al. *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. Thieme Verlag 2007; 3. Auflage.
- 49 Lamo-Espinosa JM, et al. *J Transl Med* 2016; 14 (1): 246.
- 50 Duran NE, Hommes DW. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9 (4): 533-547.
- 51 Lee WY, et al. *Stem Cells* 2013; 31 (11): 2575-2581.
- 52 De la Portilla F, et al. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28 (3): 313-323.
- 53 Molendijk I, et al. *Gastroenterology* 2015; 149 (4): 918-927.
- 54 Kuan TLT, et al. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20 (7): 729-738.

Impressum

Autor:

Prof. Dr. med. Holger Stepan, Abteilung für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig

Der Autor dieser CME-Maßnahme wurde für die Autorenschaft mit 1.000 Euro durch den Sponsor honoriert und war in der Vergangenheit dessen bezahlter Berater bzw. Schulungsreferent.

Redaktion und Veranstalter:

Rp. GmbH, Köln

Mit freundlicher Unterstützung der Vita 34 AG.