

Mit Blutstammzellen gegen Krebs

*C. Teschendorf
U. Graeven
W.-H. Schmiegel*

Stockholm, Dezember 1990: Der Nobelpreisträger für Physiologie und Medizin heißt E. Donald Thomas, er wird ausgezeichnet für seine wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der Knochenmarktransplantation. Der Arzt und Forscher aus Seattle, Washington, hat in den vergangenen vierzig Jahren die Grundlagen dafür geschaffen, dass diese Therapie in die moderne Medizin Einzug halten konnte.

Knochenmarktransplantation - was verbirgt sich hinter dieser viel gepriesenen und heiß diskutierten (s. Info, S. 29) Errungenschaft der Medizin? Zunächst das grundlegende Prinzip, einem Menschen Knochenmark zu entnehmen und es ihm selbst (autologe) oder einem anderen Patienten wieder zurückzugeben (allogene Transplantation). Die besondere Bedeutung des Verfahren liegt darin, dass sich mit dem Knochenmark die Fähigkeit zur Blutbildung übertragen lässt und sich die Blut bildenden Zellen des Knochen-

*Dr. med. Christian Teschendorf,
Dr. med. Ullrich Graeven, Prof. Dr. med. Wolff-H. Schmiegel, Medizinische Universitätsklinik am Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer*



Abb. 1

marks außerhalb des Organismus tiefgekühlt aufbewahren lassen.

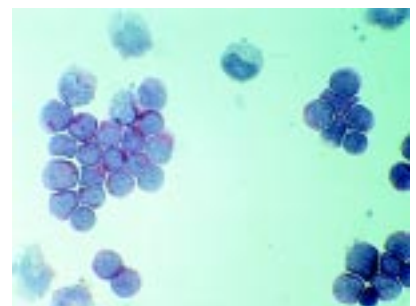
Anfang der 50er Jahre konnte belegt werden, dass die Blutbildung - die Produktion der roten und weißen Blutkörperchen (Erythrozyten und Leukozyten) sowie der Blutplättchen (Thrombozyten) - im Knochenmark stattfindet. Mitte der 60er Jahre stellte sich heraus, dass alle drei Blutzellarten aus einer einzigen Zelle, der sog. Blutstammzelle, hervorgehen (s. Abb. 3 u. Info, S. 27). Im Knochenmark sind diese Zellen enthalten - wenngleich nur zu einem Bruchteil, vermutlich weniger als einem Millionstel der Knochenmarksubstanz. Da es zunächst nicht möglich war, die Stammzellen näher zu charakterisieren und damit zu isolieren, musste man sich ganz nach dem „Schrottschussprinzip“ einer unspezifischen Gewinnung über das Knochenmark bedienen. Dies ist möglich, da schon sehr wenige Zellen

Aus Stammzellen des erwachsenen Organismus können Leberzellen, Muskelzellen, Nervenzellen oder Blutzellen werden - aber kein vollständiges Lebewesen wie aus embryonalen Stammzellen: faszinierende Möglichkeiten für die moderne Medizin - und keine ethischen Probleme.

genügen, um die Blutbildung in Gang zu setzen. Aufgrund von Experimenten mit Mäusen konnte berechnet werden, dass bereits eine einzige Blutstammzelle diesen Zweck erfüllen kann.

Anfang der 80er Jahre konnte ein Eiweiß auf der Oberfläche von Zellen, das sog. CD34-Antigen, mit den Blutstammzellen in Verbindung gebracht werden. Dadurch ließ sich zumindest ein Zell-Pool

*Abb. 2:
Zell-Pool von Stammzellen im Knochenmark - nachweisbar durch eine spezielle Färbetechnik.*





*Bildserie:
Konservierte (eingefrorene)
Blutstammzellen werden für die
Transplantation vorbereitet.*

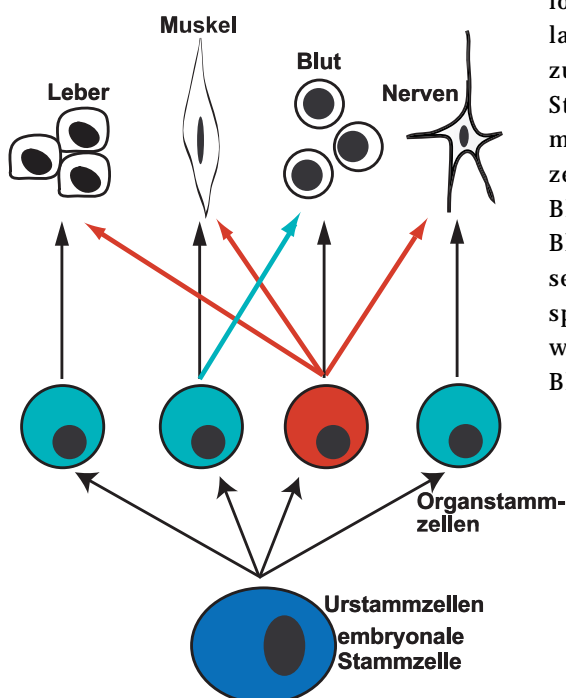
von Stammzellen im Knochenmark eingrenzen. Das Oberflächenmerkmal CD34 kann mit Hilfe einer speziellen Färbetechnik nachgewiesen werden (Abb. 2). Bei mehr als 90 Prozent aller CD34-positiven Zellen ist jedoch schon festgelegt, ob aus ihnen Leukozyten, Erythrozyten oder Thrombozyten werden. Es scheint nur sehr wenige Blutstammzellen zu geben, die noch alle Möglichkeiten haben, sich zu differenzieren und die sich in diesem pluripotenten Stadium vermehren können.

Eine weitere Quelle für Blutstammzellen wurde Mitte der 80er Jahre erschlossen: das periphere Blut. CD34-positive Blutstammzellen, die sich normalerweise im Knochenmark befinden, können unter bestimmten Bedingungen auch im Blut vorkommen. So werden sie z.B. nach einer Chemotherapie in der Erholungsphase des Knochenmarks in den Blutstrom ausgeschwemmt. Mit Hilfe von bestimmten Wachstumsfaktoren, wie z.B. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) oder Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) kann eine zusätzliche Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark erreicht werden. Die Konzentration der CD34-positiven Blutstammzellen im peripheren Blut lässt sich so bis auf das Tausendfache steigern. Mit Hilfe einer speziellen Technik (Leukapherese) werden die Stammzellen aus dem Blut abgeschöpft und anschlie-

ßend eingefroren. Damit lassen sich Blutstammzellen über einen längeren Zeitraum bis zur Transplantation aufbewahren. Diese im Vergleich zur Knochenmarkentnahme einfachere und vor allem weniger eingreifende Stammzellgewinnung hat dazu geführt, dass periphere Blutstammzellen das Knochenmark bei der autologen und allogenen Transplantation weitgehend verdrängt haben.

Chemotherapie tötet Zellen mit hoher Wachstumsrate

Eine Behandlungsmethode bei bösartigen Tumoren ist die Gabe von Zellgiften (zytostatische Chemotherapie). Die Medikamente töten die schnell wachsenden Tumorzellen ab, schädigen aber auch andere Zellen des Körpers, die eine hohe Wachstumsrate haben. Dazu gehören unter anderem die Haarfollikel, die Darmschleimhaut und auch die Knochenmarkszellen. Die ungewollte aber unvermeidbare Schädigung der Knochenmarkszellen, die die kontinuierliche Produktion der Blutzellen sichern, ist begrenzender Faktor einer Chemotherapie. Aus dieser Problematik heraus ist die autologe Knochenmark- bzw. Blutstamm-



*Abb. 3:
Unter den Organstammzellen spielen Blutstammzellen eine besondere Rolle: Sie sind leicht zu gewinnen und sie können auch Zellen anderer Gewebe - wie Nerven oder Leberzellen - bilden.*



*Bildserie:
Letztlich „nur“ eine Spritze - die Stammzellentransplantation.
Sie ermöglicht eine hochdosierte Chemotherapie.*

zelltransplantation entstanden. Die Entnahme und Konservierung (Einfrieren) von Blutstammzellen erlaubt heute, die Chemotherapie wesentlich höher zu dosieren. Denn das geschädigte Knochenmark ist nun ersetzbar, da eingefrorenes Knochenmark bzw. Blutstammzellen zur Verfügung stehen. Somit ist die Blutstammzelltransplantation ein Weg zur höher dosierten Chemotherapie, die wiederum eine bessere Wirkung gegen den Tumor verspricht.

An unserer Klinik wird die Hochdosistherapie mit peripherer Blutstammzelltransplantation seit 1999 bei Tumorpatienten angewendet. In Deutschland wurden Ende der 80er Jahre die ersten Blutstammzelltransplantationen durch-

In spezialisierten Zentren ein „Routineeingriff“

geführt. In den 90er Jahren verbreitete sich diese Therapieform und wird heute von ca. 100 Kliniken in Deutschland angeboten. Die Erfahrungen der letzten zehn Jahre haben zu weitgehend standardisierten Therapieverfahren geführt. So ist die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation in spezialisierten Zen-

tren heute ein „Routineeingriff“, der aber auf Grund seiner physischen und psychischen Belastung eine besondere Therapieform bleibt. In der Praxis beginnt die Stammzelltransplantation mit der Mobilisierungstherapie (Abb. 4). Diese Therapie verfolgt zwei Ziele: Sie schädigt den Tumor, soll aber vor allem dazu führen, dass in der

Erholungsphase des Knochenmarks vermehrt Stammzellen in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. Durch Wachstumsfaktoren, wie G-CSF, wird dieser Prozess gefördert. Die Blutstammzellen werden mittels Leukapherese „abgeschöpft“ und können über einen langen Zeitraum bis zu Jahren in flüssigem Stickstoff eingefroren

info Was sind Stammzellen?

Stammzellen zeichnen sich durch zwei Besonderheiten aus: Aus ihnen können sich verschiedene spezialisierte Zellen mit genau definierten Aufgaben entwickeln (s. Abb. 2, S. 26), deren Lebenszeit Stunden (Darmschleimhaut) bis viele Jahre (Nervenzellen) dauern kann. Sie besitzen aber auch die Fähigkeit, sich zu teilen, ohne sich dabei in unterschiedliche Zellarten zu differenzieren. Stammzellen bilden somit ein Reservoir von Zellen, aus dem ein Leben lang die verschiedenen spezialisierten Zellen des Körpers hervorgehen.

Gerade mit Blick auf die aktuelle ethische Diskussion um die Stammzellentherapie muss genau unterschieden werden zwischen den embryonalen Stammzellen, den sog. Urstammzellen, und den „Organstammzellen“, die im erwachsenen menschlichen Körper vorhanden sind. Man nimmt an, dass es verschiedene bereits „halb-differenzierte“ Stammzellen in den Organen des menschlichen Körpers gibt, aus denen sich jeweils eine bestimmte Art von Zellen entwickeln kann, z.B. Leberstammzellen zu Leberzellen oder Blutstammzellen zu Blutzellen. Die embryonalen Stammzellen dagegen sind omnipotent, d. h. aus ihnen kann ein gesamter Organismus hervorgehen. Im erwachsenen menschlichen Körper sind diese Zellen wahrscheinlich nicht mehr vorhanden.

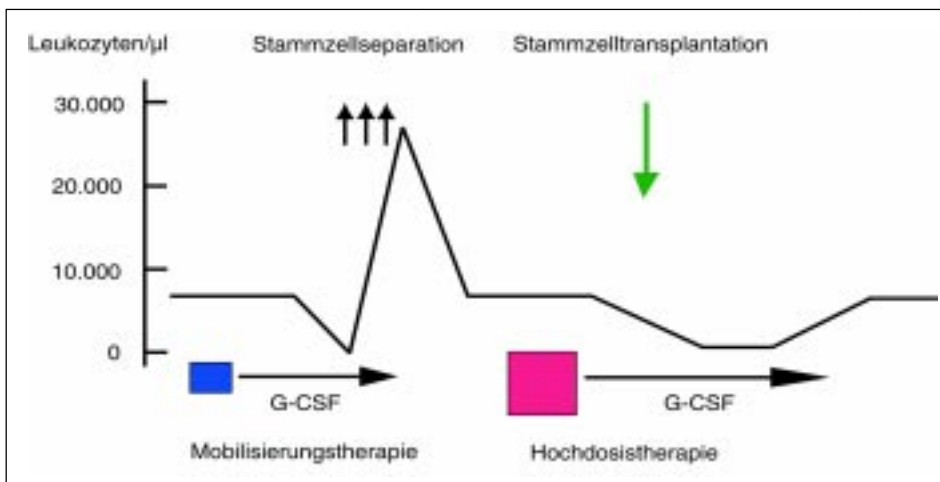


Abb. 4:
Schrittweise: Die Mobilisierungstherapie dient vor allem der Gewinnung der Blutstammzellen. Erst dann folgt die Hochdosistherapie. Hormone (G-CSF) stimulieren die Stammzellen und damit die Blutbildung nach der Chemotherapie.

aufbewahrt werden. Nach ein bis zwei Mobilisierungstherapien folgt die eigentliche Hochdosistherapie (s. Abb. 4). Anschließend werden die Blutstammzellen transplantiert – dies bedeutet für den Patienten nichts anderes als eine Injektion in die Vene. Von dort finden die Stammzellen „selbstständig“ den Weg in das Knochenmark, wo sie anwachsen und die Blutbildung wieder in Gang setzen. Nach der Transplantation vergehen ca. 10-14 Tage, bis sich die Blutwerte normalisiert haben. In diesem Zeit-

Stammzellen bringen die Blutbildung wieder in Gang

raum ist der Patient aufgrund extrem niedriger Leukozytenzahlen stark infektionsgefährdet und wird in einem isolierten Bereich betreut.

Erkrankungen, bei denen die Überlebenschancen durch eine Hochdosistherapie mit Blutstammzelltransplantation verbessert werden können, sind Lymphknotenkrebs (Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome), spezielle Formen von Blutkrebs (Leukämie), das sog. Plasmozytom, und Hodenkrebs.

Daneben eröffnen Blutstammzellen durch ihre Pluripotenz weitere faszinierende Perspektiven für die moderne Medizin. Auf-

grund ihrer relativ einfachen Gewinnung aus dem Blutstrom und der heute möglichen Reinigung der CD34-positiven Stammzellen auf über 95 Prozent bieten sich zahlreiche neue Therapieansätze an.

Viel versprechend ist die Perspektive, Stammzellen in der Kulturschale gezielt zu verschiedenen Zellarten zu entwickeln. Hier steht die Forschung erst am Anfang. Für eine bestimmte Form von Blutzellen, die sog. dendritischen Zellen, gelingt dies schon heute sehr gut.

Dendritische Zellen haben innerhalb des Immunsystems eine zentrale Rolle bei dem komplexen Prozess der Abwehrreaktion. Sie steuern, stimulieren, aktivieren und koordinieren eine Vielzahl von Immunzellen, um eine effektive Immunabwehr zu initiieren. Die Entwicklung von Blutstammzellen zu dendritischen Zellen kann durch die Botenstoffe GM-

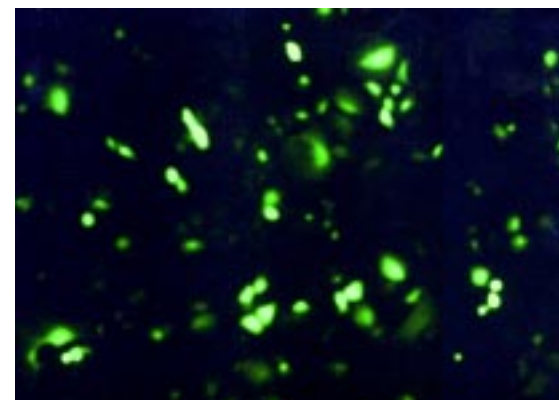
CSF und Interleukin-4 eingeleitet werden. In relativ kurzer Zeit lässt sich so eine große Menge dendritischer Zellen züchten. Welche Perspektiven bieten diese Zellen?

Das Immunsystem spielt bei Tumorerkrankungen eine ebenso wichtige Rolle wie bei Infektionen mit Bakterien oder Viren. Man geht davon aus, dass der Tumor ganz gezielt das Immunsystem stört. Bei Patienten mit bösartigen

Mit Stammzellen die Immunabwehr geben Krebs aktivieren

Tumoren fiel immer wieder auf, dass das Immunsystem nicht adäquat funktioniert. Die Patienten sind infolge ihrer geschwächten Immunabwehr besonders infektionsanfällig. Ein schlecht arbeitendes Immunsystem scheint aber auch die Entstehung von Tumoren eher zuzulassen. Entartete Tumorzellen müsste der Körper als

Abb. 5:
Dendritische Zellen fördern die Immunabwehr. Aus Stammzellen „gezüchtet“ und mit Eiweißen (hier grünfluoreszierend) beladen, könnten sie ein wirksamer Impfstoff gegen Krebs sein.



fremd erkennen, eine Abwehrreaktion initiieren, die Tumorzelle abtöten und so die Entstehung von bösartigen Tumoren im Keim ersticken. Diese Kontrollfunktion ist offensichtlich bei Tumorpatienten gestört. Ein Angriffspunkt ist daher die Aktivierung des Immunsystems gegen die Tumorzellen.

Blutstammzellen: körpereigen und verträglich

Wir verfolgen den Forschungsansatz einer aktiven Immuntherapie gegen Tumorerkrankungen mit Hilfe dendritischer Zellen. Der Weg über dendritische Zellen bietet sich hierfür besonders an, weil diese aus den Stammzellen eines Patienten mit Tumorerkrankungen in großer Zahl gewonnen werden können und damit körpereigen und verträglich sind. Mit Eiweißen beladen, die auch der Tumor enthält - wodurch eine Abwehrreaktion hervorgerufen wird - dienen sie als wirkungsvoller Impfstoff (s. Abb. 5). Bei Behandlung mit diesen beladenen Zellen wird eine Abwehrreaktion in Gang gesetzt gegen eben diese Eiweiße und damit gleichzeitig auch gegen die Tumorzellen, die diese Eiweiße enthalten. Eine Form der Zelltherapie, die wir verfolgen, ist die Injektion dendritischer, mit Tumoreiweißen beladener Zellen, direkt in den Tumor. Unser Zentrum konzentriert sich dabei auf Tumoren des Dickdarms und der Bauchspeicheldrüse. Die Abwehrreaktion kann zusätzlich durch Botenstoffe, wie das GM-CSF, stimuliert werden.

Dendritische Zellen können auf verschiedene Weise beladen werden: So können Eiweiße durch sog. Genfähen, z.B. gentechnisch veränderte Viren, eingeschleust werden. Abb. 5 zeigt das leicht nachweisbare grünfluoreszierende Protein des Markereiweißes -

als Zeichen der erfolgreichen Beladung von dendritischen Zellen. Diese Zellen können aber auch selbst Eiweiße und Zellteile aufnehmen und sie so zubereiten, dass sie von den Abwehrstoffen (B- und T-Lymphozyten) als fremd erkannt werden und damit eine Immunreaktion auslösen.

Schon der heutige Wissensstand lässt das Potential von Stammzellen erahnen. Weltweit läuft die Forschung auf diesem Gebiet auf Hochtouren und mehr und mehr faszinierende Erkenntnisse lassen vollkommen neue Therapieansätze denkbar und auch realisierbar werden.

Neben der bereits fest etablierten und für bestimmte Tumorerkrankungen sehr effektiven Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation birgt vor allem die Plastizität von Stammzellen - wie die Differenzierung von Blutstammzellen in dendritische Zellen - ein enormes Potential für neue Therapien. Hinzu kommt die Möglichkeit der gezielten Änderung des Erbmaterials mit immer effektiveren und sichereren Gentransfermethoden. Dadurch besteht erstmals die Chance, sinnvolle Therapiekonzepte für bislang unheilbare genetische Erkrankungen zu entwickeln.

info Was möglich und was nötig ist

Es ist denkbar, aus embryonalen Stammzellen ganze Organe „zu züchten“. Der erste Schritt in diese Richtung ist getan, seit die Klonierung embryonaler Stammzellen für medizinische Forschungszwecke in England im November 2000 zugelassen wurde. Dies ist in Deutschland aus ethischen Gründen nicht erlaubt. Die Frage nach dem Beginn des menschlichen Lebens setzt hier Grenzen. Deshalb ist es wichtig, zwischen embryonalen Stammzellen und Organstammzellen zu unterscheiden.

Unter den Organstammzellen nehmen Blutstammzellen eine besondere Stellung ein. Sie sind sehr leicht zu gewinnen und stehen der Medizin in größeren Mengen zur Verfügung.

Aktuelle Ergebnisse aus Organstammzell-Transplantationen zeigen deutlich, dass sie „mehr können“, als bisher angenommen: Aus Blutstammzellen entwickeln sich nicht nur Blutzellen, sondern auch Zellen anderer Gewebe, z. B. Muskel-, Nerven-, und Knochenzellen sowie die innere Schicht (Haut) von Gefäßen. Mit dieser „Plastizität“ der Organstammzellen sind nun auch medizinische Einsatzgebiete denkbar, die man bislang nur den embryonalen Stammzellen zuschrieb - z.B. der Gewebe- oder Organersatz.

Wie sich jetzt in Tierversuchen zeigt, scheint das Prinzip der „Plastizität“ auch in entgegengesetzter Richtung möglich zu sein. Blutstammzellen, die aus Muskelgewebe isoliert wurden, haben das Potential, die Blutbildung wieder herzustellen. Die Faktoren und Bedingungen, die zur Entwicklung der verschiedenen Zelltypen führen, sind im Einzelnen nicht bekannt und Gegenstand aktueller Forschung.

Falls es gelingt, durch Zellkulturtechniken definierte Zelltypen bzw. Gewebe zu züchten, dann eröffnet der zusätzliche Transfer von Genen in die zu transplantierenden Stammzellen eine weitere therapeutische Option. Dieser „Gentransfer im Reagenzglas“ bietet eine hohe Spezifität und damit Sicherheit.