

# Blutstammzelltransplantation

Prof. Dr. Peter Dreger und Prof. Dr. Anthony D. Ho, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

**Die HLA (Human Leukocyte Antigen)-Typisierung bei der Ermittlung geeigneter Stammzellspender, die kontinuierliche Vergrößerung des Fremdspenderpools und vor allem die Tatsache, dass immer häufiger eine allogene Transplantation auch bei älteren Patienten und Patienten mit Komorbiditäten durchgeführt werden kann, sind die wesentlichsten Entwicklungen bei der allogenen Blutstammzelltransplantation der vergangenen zehn Jahre. Bei der autologen Blutstammzelltransplantation ist insbesondere die Einführung von Mobilisierungsagencien von Bedeutung, die wesentliche neue Behandlungsoptionen ermöglichen.**

**D**ie erfolgreiche Durchführung einer allogenen Blutstammzelltransplantation hängt entscheidend davon ab, wie gut die Merkmale der Spender- und Empfängerzellen übereinstimmen. Während für lange Zeit die serologische Typisierung die Standardmethode für die Bestimmung dieser Übereinstimmung war, hat sich in den vergangenen Jahren die molekulargenetische HLA-Typisierung etabliert. Diese basiert auf dem Einsatz allelspezifischer DNS-Sonden bzw. der Sequenzierung der Allele des HLA-Klasse-I/II-Bereichs auf Chromosom 6. Mit dieser Methode lässt sich eine sehr genaue HLA-Typisierung erreichen, die eine Spenderauswahl sowohl für HLA-Klasse-I- als auch für HLA-Klasse-II-Merkmale ermöglicht sowie dazu beiträgt, die immungenetischen Unterschiede zwischen Spender und Empfänger zu minimieren und so die Patientensicherheit zu erhöhen [1].

## Vergrößerung des Spenderpools

Durch die Zunahme registrierter freiwilliger Stammzellspender in den weltweit vernetzten Spenderdateien konnte, trotz erhöhter Komplexität moderner allelbasierter Typisierungsmethoden, die Wahrscheinlichkeit einen Spender zu finden, kontinuierlich erhöht werden. Insbesondere aufgrund der überdurchschnittlichen Aktivität der nationalen Spenderregister trägt die Wahrscheinlichkeit einen HLA-identischen Stammzellspender zu finden in Deutschland mittlerweile mehr als 75%.

## Allogene Transplantationen mit reduzierter Konditionierung

Seit der Jahrtausendwende hat eine stetige Optimierung der Transplantationsverfahren und der supportiven Therapie zu einer wesentlich höheren Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche allogene Blutstammzelltransplantation geführt. Entscheidend dazu beigetragen hat die Entwicklung reduzierter Konditionierungsstrategien, deren primärer Zweck nicht die Eradikation der malignen Grunderkrankung mittels Zytostatika, sondern die Immunparalyse des Rezipienten zur Etablierung eines Spenderchimärismus des lymphohämatopoetischen Systems ist. Unter diesen Bedingungen können sich im weiteren Verlauf die zur Krankheitsbewältigung erforderlichen Graft-versus-Tumor-Effekte entfalten. Die kurative Wirkung dieser Behandlung konnte in den vergangenen zehn Jahren in mehreren Studien gezeigt werden. Dies kommt insbesondere älteren oder durch Infektionen und eingeschränkte Organfunktionen geschwächten Patienten zugute, die zuvor in der Regel für eine Blutstammzelltransplantation mit potenziell kurativem Charakter nicht geeignet waren [2]. Doch auch bei jüngeren Patienten lassen sich mittels reduzierter Konditionierung bei vielen Indikationen Ergebnisse erzielen, die denen der klassischen, wesentlich toxischeren, myeloablativen Konditionierung zumindest vergleichbar sind [3].

## Einsatz peripherer Blutstammzellen

Möglich geworden ist die allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung erst durch die Verwendung von peripheren Blutstammzellen (PBSZ) anstelle hämatopoetischer Stammzellen, die direkt dem Knochenmark entnommen wurden. Im Jahr 1985 konnte erstmals gezeigt werden, dass Blutstammzellen durch eine geeignete Stimulierung im Knochenmark mobilisiert werden, ins periphere Blut übertreten und mittels Apherese für die Transplantation gesammelt werden können [4]. Zusätzlich zu dem Vorteil einer beschleunigten Erholung

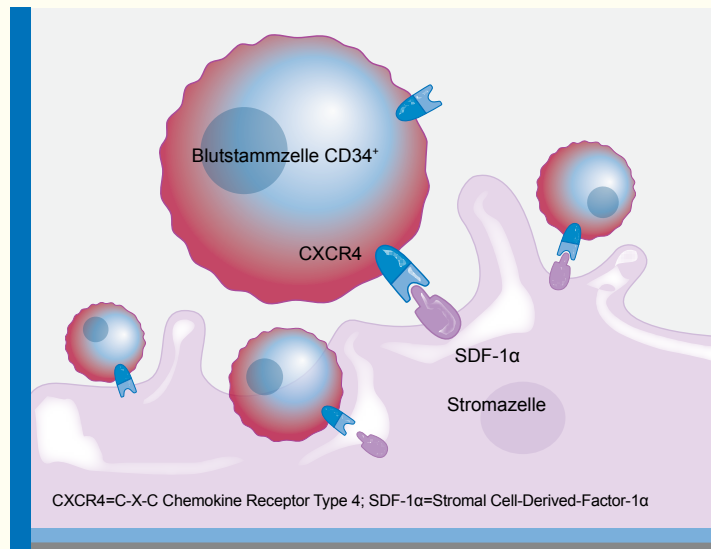
der Hämatopoese zeichnen sich PBSZ gegenüber hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark zumeist durch ein höheres Potenzial für das Engraftment aus, das die Voraussetzung für den Einsatz vieler reduzierter Konditionierungsregime ist [5]. Circa 80% der allogenen und 98% der autologen Transplantationen bei Erwachsenen mit hämatologischen bzw. onkologischen Erkrankungen werden heutzutage mit PBSZ durchgeführt [6].

### Mobilisierung peripherer Blutstammzellen

Blutstammzellen befinden sich in ihrer geschützten Nische im Knochenmark und werden unter Stress, wie beispielsweise bei einem Blutverlust oder bei Infektionskrankheiten, mobilisiert, um sich zu teilen und neue, reife Blutzellen zu regenerieren. Die Bindung an die Knochenmarknische ist ein entscheidender Faktor, denn nur die dortigen Wechselwirkungen ermöglichen die Homöostase der hämatopoetischen Stammzellen und schützen diese vor der Alterung.

Lange Zeit war das für die Granulozytenreifung essenzielle Zytokin G-CSF (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor) das potenteste Agens zur Mobilisierung der Blutstammzellen [7]. Durch indirekte Effekte bewirkt G-CSF die Unterbrechung der Bindung zwischen Knochenmarknische und Blutstammzellen, sodass diese aus dem zirkulierenden Blut gewonnen werden können.

Von Forschungsergebnissen aus den vergangenen Jahren ist bekannt, dass die Zell-Zell-Kontakte in der Knochenmarknische durch Adhäsionsmoleküle, wie z.B. CXCR4 (C-X-C Chemokine Receptor Type 4) und dessen Ligand SDF-1 $\alpha$  (Stromal Cell-Derived-Factor-1 $\alpha$ ) sowie CD44, vermittelt werden. Am besten untersucht ist die Interaktion zwischen CXCR4 und SDF-1 $\alpha$ . CXCR4, ein Rezeptor auf der Oberfläche der Blutstammzellen, bindet an SDF-1 $\alpha$  auf der Zelloberfläche der Stromazellen im Knochenmark (**Abbildung 1**). Ein Inhibitor von CXCR4 (AMD3100/Plerixafor), der mit dieser Bindung spezifisch interferiert, wurde Ende der 1990er Jahre entdeckt [8]. Wie Ergebnisse klinischer Studien bestätigen, kann mit Plerixafor eine schnelle Unterbrechung der CXCR4/SDF-1 $\alpha$ -Bindung erreicht werden, sodass die hämatopoetischen Stammzellen ihre Nische im Knochenmark verlassen und in das periphere Blut ausschweben, wo sie für die Transplantation gewonnen werden können [9]. Plerixafor ist inzwischen zugelassen für die Blutstammzellmobilisierung zur Transplantation bei Patienten mit Lymphomen bzw. multiplem Myelom.



**Abbildung 1** ► Immobilisierung der Blutstammzellen in der Knochenmarknische

### Ausblick – Mobilisierung von Leukämienstammzellen

Auch entartete Blutstammzellen werden durch Adhäsionsmoleküle in ihrer Knochenmarknische immobilisiert und können deshalb von einer Chemo- oder Strahlentherapie nicht erreicht werden. Aus diesem Grund erforscht unsere Arbeitsgruppe in Heidelberg Verfahren, mit denen Leukämienstammzellen, ähnlich wie gesunde Blutstammzellen, durch die gezielte Inhibition der molekularen Rezeptor-Liganden-Interaktion aus dem Schutz der Knochenmarknische mobilisiert und auf diese Weise zytotoxischen Therapien effektiver zugänglich gemacht werden können [10].

#### Literatur

- [1] Lee SJ et al. (2007) *Blood* 110: 4576–4583
- [2] Sorror ML et al. (2011) *JAMA* 306: 1874–1883
- [3] Dreger P et al. (2010) *Blood* 116: 2438–2447
- [4] Körbling M et al. (1986) *Blood* 67: 529–532
- [5] Dreger P et al. (1993) *Blood* 81: 1404–1407
- [6] Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, Jahresbericht 2010; [www.drst.de/download/jb2010.pdf](http://www.drst.de/download/jb2010.pdf)
- [7] Lane TA et al. (1995) *Blood* 85: 275–282
- [8] Donzella GA et al. (1998) *Nat Med* 4: 72–77
- [9] Mohty M, Ho AD (2011) *Exp Hematol* 39: 723–729
- [10] Buss EC, Ho AD (2011) *Int J Cancer* 129: 2328–2336