

## Kongressbericht

Dieter Kabelitz  
Heinrich Hermeler

# Potenzial von Stammzellen für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen

Obwohl sich die therapeutischen Erfolge in der Behandlung von (erwiesenen oder vermuteten) Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose, Psoriasis und rheumatoider Arthritis in den vergangenen Jahren aufgrund der Entwicklung neuer immunsuppressiver Medikamente, monoklonaler Antikörper und Zytokin-blockierender Wirkstoffe zum Teil erheblich verbessert haben, gibt es bisher keine kausalen Therapiemöglichkeiten. Hierfür bietet die Therapie mit Stammzellen zumindest vom theoretischen Ansatz her eine Alternative. Grundsätzlich ist eine Autoimmunerkrankung dadurch gekennzeichnet, dass das Immunsystem unerwünschterweise gegen körpereigene Bestandteile (Autoantigene) reagiert und es zu einer antikörper- oder zellvermittelten, meist inflammatorischen Reaktion mit Gewebeerstörung kommt. Prinzipiell sind daher wenigstens zwei Perspektiven für den Einsatz von Stammzellen in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen denkbar. Zum einen könnten hämatopoetische Stammzellen verwendet werden, um nach Zerstörung des körpereigenen Immunsystems (und der damit verbundenen Eliminierung von selbstreaktiven Lymphozyten) aus den transplantierten Blutstammzellen ein neues Immunsystem mit Toleranz für körpereigene Antigene zu generieren. Andererseits wäre auch denkbar, dass Stammzellen verwendet werden, um durch eine Autoimmunerkrankung zerstörtes Gewebe zu ersetzen.

Die Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V. (<http://www.autoimmun.org>) hat am 8. Februar 2003 mit Unterstützung durch die gemeinnützige Hertie-Stiftung in Düsseldorf einen Workshop durchgeführt, um die interdisziplinäre Diskussion zur

Nutzbarkeit und Perspektiven der Anwendung von embryonalen und adulten Stammzellen in der Therapie von Autoimmunerkrankungen anzuregen. Wie *Karl-Manfred Richter*, Heikendorf, Gründer und Präsident der Gesellschaft darlegte, sollte der Workshop Stammzellforschern mit unterschiedlichen Schwerpunkten Gelegenheit für ein interdisziplinäres Gespräch geben, um hierauf aufbauend vielleicht eine Plattform für einen interdisziplinären Erfahrungsaustausch, eine wissenschaftliche Kooperation und die Planung von künftigen Studien zu entwickeln.

## Hämatopoetische Stammzellen

Hämatopoetische Stammzelltransplantationen sind im Rahmen von Pilotstudien bereits mehrfach bei sonst therapierefraktären Autoimmunerkrankungen durchgeführt worden. Ermutigende Ergebnisse der autologen Stammzelltransplantation bei therapierefraktärem systemischen Lupus erythematoses (SLE) liegen an der Charité, Berlin, vor. So berichtete *Renate Arnold*, Berlin, über insgesamt zehn autologe Transplantationen von CD34<sup>+</sup>-Stammzellen bei therapierefraktären Autoimmunerkrankungen. Bei 3 von 5 Patienten mit schwerstem SLE wurden komplette Remissionen für 1 bis 5 Jahre beobachtet. Entsprechende Remissionen können mit einem Abfall der Autoantikörperspiegel sowie einer Normalisierung der B- und T-Zell-Funktion einhergehen, betonte *Falk Hiepe*, Berlin. In Einzelfällen sind auch andere therapierefraktäre Autoimmunerkrankungen wie Sklerodermie, Psoriasis-Arthritis und M. Wegener mit Blutstammzelltransplantationen behandelt worden. Hier-

bei wurden jedoch hohe Rezidivraten beobachtet. *Hermann Einsele*, Tübingen, erläuterte, dass sich bei einem Kollektiv von Patienten, die wegen hämatologischen Neoplasien stammzelltransplantiert wurden und zugleich an einer entzündlichen Darmerkrankung wie M. Crohn oder Colitis ulcerosa litten, eine deutliche Reduktion der Autoimmunerkrankung nach der Stammzelltransplantation nachweisen ließ. Weitere Studien mit hämatopoetischen Stammzellen sind bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) durchgeführt worden. Hierüber berichteten *Peter Rieckmann*, Würzburg, und *Judith Haas*, Berlin. Obwohl in der Literatur über hohe Erfolgsraten im Sinne von progressionsfreiem Überleben innerhalb von drei Jahren nach Stammzelltransplantation berichtet wurde, sind diese Ergebnisse aufgrund der multizentrisch erhobenen Datensammlung und retrospektiven Auswertung nur begrenzt aussagekräftig, so *Rieckmann*. Andererseits liegen eindrucksvolle Einzelfallbeobachtungen vor. So berichtet *Haas* von einer 13-jährigen Patientin mit rasch progredienter MS und schwerstem Krankheitsbild, bei der nach autologer Stammzelltransplantation eine deutliche klinische Besserung und Rückbildung der Herde im MRT nachzuweisen waren. Wie *Hans Lassmann*, Wien, betonte, ist gerade im Fall der MS die Pathogenese noch nicht eindeutig geklärt. Im Allgemeinen wird eine T-Zell-vermittelte Selbstreaktivität gegen Komponenten der Myelinscheide (unter anderem „myelin basic protein“) angenommen. Das Konzept der therapeutischen Anwendung von Blutstammzellen bei therapierefraktärer MS geht davon aus, dass sich nach Zerstörung des Immunsystems, einschließlich der Eliminierung der selbstreakti-

ven T-Zellen, aus den hämatopoetischen Stammzellen ein „normales“ und gegenüber Selbstantigenen tolerantes Immunsystem regeneriert. Darüber hinaus wird auch diskutiert, dass sich durch Transdifferenzierung aus hämatopoetischen Stammzellen auch neuronale Zellen regenerieren könnten. Interessanterweise zeigte sich bei Autopsien von MS-Patienten, die stammzelltransplantiert waren, eine diffuse Infiltration von zytotoxischen T-Zellen in das Gehirngewebe, zusammen mit einer massiven Zerstörung von Axonen, erklärte Lassmann. Deshalb muss untersucht werden, inwieweit sich aus den transplantierten Stammzellen präferenziell schädliche T-Lymphozyten bilden können.

Insgesamt ist die Transplantation autologer Blutstammzellen bisher kein etabliertes Verfahren zur Therapie von schweren Autoimmunerkrankungen. Es wird zwar bei einigen Erkrankungen über eine längerfristige Krankheitskontrolle berichtet, wofür vor allem die T-Zell-Depletion des Stammzelltransplantats beziehungsweise die T-Zell-Depletion in vivo von großer Bedeutung zu sein scheinen. In der Regel wird aber bei der überwiegenden Zahl der Patienten nach einigen Monaten bis Jahren wieder ein Fortschreiten der Autoimmunerkrankung beobachtet. Es besteht daher dringender Bedarf für weitergehende grundlegende Forschung sowie darauf aufbauend, die Planung kontrollierter Studien, um abschätzen zu können, welche Patienten in welchem Erkrankungsstadium von einer autologen oder auch allogenen Blutstammzelltransplantation profitieren können.

## Reparativer Gewebeersatz

Als zweiter Bereich wurde die Verwendung von embryonalen oder adulten Stammzellen zum Gewebeersatz („tissue repair“) in der Therapie von Autoimmunerkrankungen diskutiert. Prinzipiell lässt sich hierfür langfristig zwar ein erhebliches Potenzial erkennen, aber die klinische Umsetzbarkeit ist zum jetzigen Zeitpunkt noch weit entfernt. Ziel ist es, im Sinne einer reparativen Stammzelltransplantation

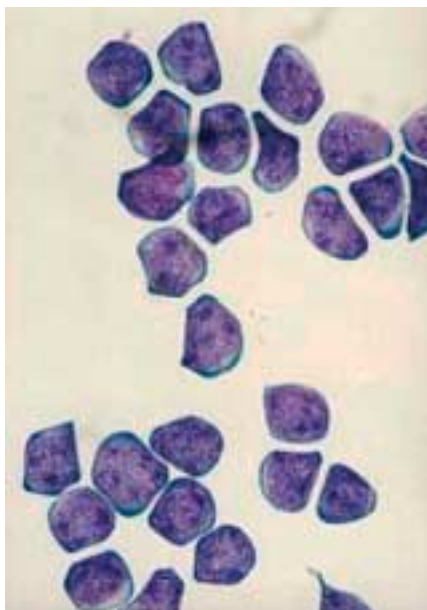


Abbildung: Lichtmikroskopische Darstellung von CD34-positiven hämatopoetischen Stammzellen. Foto: Prof. Dr. Hermann Einsele, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen

zum Beispiel bei Patienten mit MS nach bereits erfolgter Gewebeschädigung und massiver und progredienter klinischer Symptomatik eine Remyelinisierung entmarkter Axone zu erreichen. Hier ergeben sich, so *Christine Stadelmann*, Göttingen, neben der Frage der geeigneten Stammzellen auch klinische Herausforderungen wie die Identifizierung der klinisch bedeutsamen, stereotaktisch leicht zugänglichen Läsionen für die Implantation der Stammzellen. Wie *Oliver Brüstle*, Bonn, feststellte, sind in den nächsten Jahren noch erhebliche Herausforderungen zu bewältigen, bevor die Transplantation neuronaler Stammzellen klinische Bedeutsamkeit gewinnen kann. So muss in weiterführenden Studien geklärt werden, welche Stammzellen am besten geeignet sind, neuronales Gewebe zu ersetzen, und inwieweit die Gefahr besteht, dass nach Transplantation von Stammzellen mit unbeschränktem Wachstumspotenzial Tumoren entstehen können. Wenngleich pluripotente embryonale Stammzellen vielleicht am besten für gewebespezifischen „tissue repair“ geeignet sind, so vermehren sich zurzeit die Hinweise dafür, dass auch adulte Stammzellen ein erstaunliches Differenzierungsvermögen besitzen. Sie

können beispielsweise in Knochen-, Leber-, Muskel-, Herzmuskelzellen und Zellen des Nervensystems differenzieren und sind eine ernstzunehmende Alternative zu humanen embryonalen Stammzellen, betonte *Axel Zander*, Hamburg. Eine der großen Herausforderungen für die nahe Zukunft wird es daher sein, die Verwendbarkeit von embryonalen und adulten Stammzellen im Hinblick auf gewebespezifischen „tissue repair“ sehr sorgfältig miteinander zu vergleichen, wobei natürlich auch mögliche speziespezifische Unterschiede erforscht werden müssen.

## Vermehrung von Stammzellen

Neben der Gewinnung und Aufreinigung von Stammzellen ist die Frage ihrer Vermehrbarkeit (Expansion) von großer praktischer Bedeutung, da bei ihrer klinischen Anwendung erhebliche Zellzahlen generierbar sein müssen. Zellwachstum wird im Wesentlichen durch Zytokine über Liganden-Rezeptor-Interaktionen gesteuert. In diesem Zusammenhang ist von großem Interesse, dass über biotechnologische Verfahren neue Designer-Zytokine geschaffen werden können, die gegenüber dem natürlich vorkommenden Zytokin eine 100- bis 1 000fach höhere Aktivität haben. Am Beispiel des als Hyper-IL-6 bezeichneten Designer-Zytokins erläuterte *Stefan Rose-John*, Kiel, wie solche künstlich geschaffenen Botenstoffe zur Gewinnung der erforderlichen Zellzahlen von Stammzellen verwendet werden können.

Anschrift für die Verfasser:  
**Prof. Dr. med. Dieter Kabelitz**  
 Institut für Immunologie  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
 Campus Kiel  
 Michaelisstraße 5  
 24105 Kiel  
 E-Mail: [kabelitz@immunologie.uni-kiel.de](mailto:kabelitz@immunologie.uni-kiel.de)

Weitere Informationen:  
 Deutsche Gesellschaft  
 für Autoimmun-Erkrankungen e. V. (DGfAE)  
 Universitätshautklinik  
 Schittenhelmstraße 7  
 24105 Kiel  
 Telefon: 0431/5708125  
 Telefax: 0431/5708127  
<http://www.autoimmun.org>