

Hämatologie: Verbessertes Homing von hämatopoietischen Stammzellen – oder: Darf es auch ein bisschen weniger sein?

Gabriela Baerlocher

Hämatopoietische Stammzelltransplantation

Die hämatopoietische Stammzelltransplantation hat in den letzten Jahren bei der Behandlung von verschiedenen Tumorkrankheiten an Bedeutung gewonnen. Bei der autologen Transplantation müssen genügend hämatopoietische Stammzellen vom Patienten selbst, bei der allogenen von einem HLA-kompatiblen Spender gewonnen werden. Dabei werden die hämatopoietischen Stammzellen überwiegend nicht mehr unter Vollnarkose durch Beckenkammpunktionen entnommen, sondern sie werden durch Zytokin-Stimulation (G-CSF, «granulocyte-colony stimulating factor») aus dem Knochenmark ins Blut getrieben («mobilisiert») und durch eine Apherese aus der peripheren Zirkulation gewonnen. Ein Vorteil dieser Methode gegenüber der Knochenmarkentnahme liegt in einer höheren Ausbeute von hämatopoietischen Stammzellen, was zu einem sichereren und beschleunigten Anwachsen des Transplantates führt [1]. Im Alltag stehen wir dennoch immer wieder vor dem Problem, dass durch eine ungenügende Mobilisierbarkeit der Patienten («poor mobilizers») keine ausreichende Stammzellzahl gewonnen werden kann. Versuche, ex vivo hämatopoietische Stammzellen zu expandieren, zeigten bisher nur wenig

Erfolg. Möglicherweise bietet sich nun aber in absehbarer Zeit eine ganz neue Strategie.

Steigerung der Transplantations-effizienz durch verbessertes Homing?

Da hämatopoietische Transplantate in der Regel nur einen geringen Anteil an echten Stammzellen enthalten, konzentrierte man sich in den letzten Jahren hauptsächlich darauf, die Technologie der Mobilisation und Sammlung als auch der Detektion von hämatopoietischen Stammzellen zu verbessern. Neu verschiebt sich der Fokus bei der peripheren Stammzelltransplantation nun auf das Homing. Erst kürzlich erschien zu diesem Thema wieder eine interessante Arbeit [2]. Christopherson et al. beschreiben eine neuartige Behandlung von hämatopoietischen Stammzellen, welche zumindest in Mausexperimenten, sehr eindrücklich aufzeigt, dass die Transplantationseffizienz um ein Vielfaches gesteigert werden kann. Diese neue Strategie beruht auf der Blockade des Oberflächenmoleküls CD26, welches unter anderem auch auf hämatopoietischen Stammzellen exprimiert wird. Das CD26-Molekül schneidet als Ektopeptidase N-terminale Enden von gewissen Proteinen wie z.B. dem «protein-stromal-derived-factor-1» (SDF-1 oder CXCL12). SDF-1 wird in höheren Konzentrationen von Knochenmarkstromazellen ins Knochenmarkbett sezerniert und ist der chemotaktische Faktor, welcher zirkulierende hämatopoietische Zellen wieder ins Knochenmark zurücklockt. Wird nun SDF-1 durch die Ektopeptidase CD26 am N-terminalen Ende gespalten, verliert dieser Faktor seine chemotaktische Wirksamkeit auf zirkulierende hämatopoietische Stammzellen, da er nicht mehr an den SDF-1 Rezeptor binden kann (Abb. 1 [3]). Basierend auf diesen Erkenntnissen wählte die Forschungsgruppe von Christopherson zwei experimentelle Ansätze: zum einen wurde die Ektopeptidase CD26 mittels Zugabe von Inhibitoren gegen CD26 ausgeschaltet, was auch zukünftig praktisch von Bedeutung sein könnte, zum anderen wurden CD26-defiziente Mäuse untersucht. Tatsächlich wurde in beiden Experimenten eine vielfach beschleunigte Regeneration von Blutzellen nach Transplantation beobachtet.

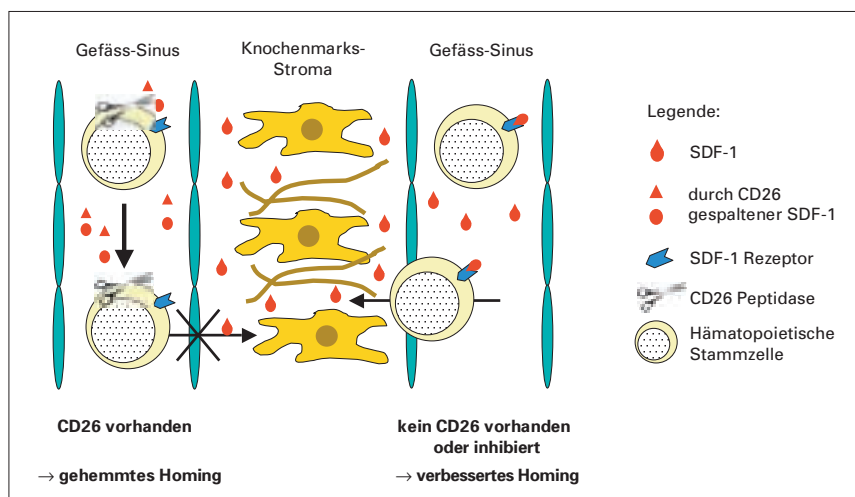


Abbildung 1.

Spaltung von SDF-1 durch die Ektopeptidase CD26 am N-terminalen Ende führt zum Verlust der chemotaktischen Wirksamkeit auf zirkulierende hämatopoietische Stammzellen, da die Bindung an den SDF-1 Rezeptor entfällt.

Zwei brennende Fragen drängen sich dazu auf:

- Wird durch eine solche Manipulation das regenerative Potential der transplantierten hämatopoietischen Stammzellen beschleunigt?
- Und/oder: Enthalten die Transplantate zahlreiche bisher unerkannte Stammzellen, welche den Weg zurück ins Knochenmark nicht finden und deshalb für die Regeneration der Blutbildung nicht zur Verfügung stehen?

Weitere Experimente werden nötig sein, um diese Fragen zu klären und vor allem um zu sehen, ob eine geeignete Manipulation von CD26

und/oder SDF-1 auch beim Menschen die gleiche Steigerung der Transplantationseffizienz bewirken kann. Wenn sich diese Strategie aber auch auf den Menschen übertragen lassen sollte, dann würde sich die hämatopoietische Stammzelltransplantation insbesondere für die sogenannten «poor mobilizers» verbessern; diese Strategie könnte aber auch neue Horizonte eröffnen wie z.B. die Verwendung von Nabelschnurstammzellen (bisher nur für pädiatrische Patienten geeignet wegen limitierter Anzahl von hämatopoietischen Stammzellen im Nabelschnurblut) auch für adulte Patienten. Ein bisschen weniger ist somit vielleicht doch bald mehr!

Korrespondenz:

Dr. med. Gabriela Baerlocher
Klinik und Poliklinik
für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital
CH-3010 Bern
gabriela.baerlocher@insel.ch

Literatur

- 1 Fruehauf S. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem mobilization and strategies for improvement. *Brit J Haemat* 2003;122:360-75.
- 2 Christopherson KW, Hangoc G, Mantel CR, Broxmeyer HE. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26. *Science* 2004;305:1000-3.

- 3 Christopherson KW, Cooper S, Broxmeyer HE. Cell surface peptidase CD26/DPPIV mediates G-CSF mobilization of mouse progenitor cells. *Blood* 2003;101:4680-6.

Hématologie: Homing des cellules souches hématopoïétiques amélioré – ou bien: un peu moins pourra-t-il faire l'affaire?

Gabriela Baerlocher

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Ces dernières années, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques a gagné en importance pour le traitement de diverses maladies tumorales. Il faut obtenir suffisamment de cellules souches hématopoïétiques du patient lui-même pour la transplantation autologue et d'un donneur HLA-compatible pour la transplantation allogénique. De nos jours, le prélèvement de ces cellules ne se fait plus principalement par ponction de la crête iliaque sous narcose complète, mais elles sont surtout retirées par aphérèse du sang périphérique, où elles ont été déversées après mobilisation de la moelle osseuse par stimulation cytokinique (G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor). Par rapport au prélèvement de moelle osseuse, cette méthode a l'avantage d'un plus grand rendement en cellules souches hématopoïétiques, ce qui entraîne une croissance plus sûre et plus rapide du transplant [1]. Actuellement, nous sommes cependant toujours encore confrontés au problème de l'acquisition d'une quantité insuffisante de cellules souches chez les patients dont la faculté de mobilisation est faible («poor mobilizers»). Jusqu'à maintenant, les tentatives d'expansion des cellules souches hématopoïétiques *ex vivo* n'ont eu

que peu de succès. Mais il est possible qu'à bref délai, une toute nouvelle stratégie se révèle efficace.

Augmentation de l'efficacité de la transplantation par un homing amélioré?

Etant donné qu'en règle générale, les transplants hématopoïétiques ne contiennent qu'une petite proportion de véritables cellules souches, on s'est concentré ces dernières années sur l'amélioration de la technologie de mobilisation, de rassemblement et de détection des cellules souches hématopoïétiques. Dans la transplantation de cellules souches, le foyer d'intérêt s'est maintenant nouvellement déplacé sur le homing. Un nouveau travail intéressant sur ce thème vient de paraître [2]. Christopherson et al. décrivent une nouvelle manière de traiter les cellules souches hématopoïétiques, qui montre de manière très convaincante – au moins chez des souris de laboratoire – que l'efficacité de la transplantation peut être augmentée de plusieurs fois. Cette nouvelle stratégie repose sur le blocage de la molécule de surface CD26, qui est exprimée entre autres aussi sur les cellules souches hématopoïétiques. En tant qu'ectopeptidase, la molécule CD26 coupe les terminaisons N-terminales de certaines protéines, comme par exemple la protéine stromal-derived factor-1 (SDF-1 ou CXCL12). Le SDF-1 est sécrété en concentrations élevées par les cellules du stroma de la moelle osseuse et c'est le facteur chimiotactique qui rapatrie à nouveau les cellules hématopoïétiques circulantes dans la moelle osseuse. Si le SDF-1 est scindé à sa terminaison N-terminale par l'ectopeptidase, il perd son efficacité chimiotactique sur les cellules souches hématopoïétiques, car il ne peut plus se lier au récepteur SDF-1 (fig. 1) [3]. En se basant sur ces constatations, le groupe de recherche de Christopherson a choisi deux dispositifs expérimentaux: dans le premier, l'ectopeptidase CD26 fut désamorcée par l'administration d'inhibiteurs contre la CD26, ce qui pourrait s'avérer à l'avenir important du point de vue pratique; dans le second, on a examiné des souris présentant un déficit en CD26. Dans les deux expériences, on a en fait observé une accélération

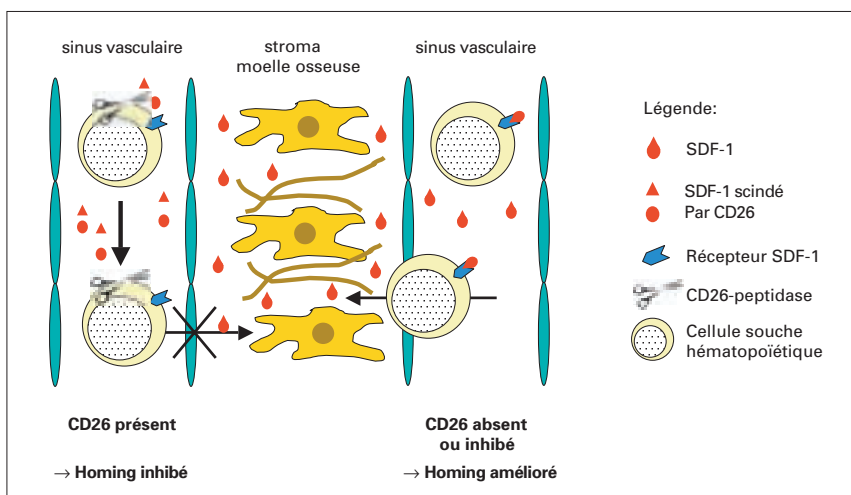


Figure 1.

Le SDF-1 scindé à sa terminaison N-terminale par l'ectopeptidase perd son efficacité chimiotactique sur les cellules souches hématopoïétiques, car il ne peut plus se lier au récepteur SDF-1.

démultipliée de la régénération de cellules sanguines après transplantation.

Deux questions brûlantes se posent alors:

- Le potentiel de régénération des cellules souches hématopoïétiques est-il accéléré par une telle manipulation?
- Les transplants contiennent-ils de nombreuses cellules souches jusqu'ici méconnues, qui ne trouvent pas le chemin de retour vers la moelle osseuse et ne sont donc pas disponibles pour la régénération de l'hématopoïèse?

D'autres expériences seront nécessaires pour éclaircir ces questions et surtout pour voir si une manipulation adéquate de la CD26 et/ou du SDF-1 peut provoquer une augmentation sem-

blable de l'efficacité de la transplantation chez l'homme aussi. Mais si cette stratégie pouvait aussi être appliquée à l'homme, l'efficacité de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques pourrait être améliorée, en particulier pour les «poor mobilizers». Mais cette stratégie pourrait aussi ouvrir de nouveaux horizons, comme par exemple l'utilisation, pour les adultes aussi, de cellules souches du cordon ombilical – jusqu'ici adéquate pour les patients d'âge pédiatrique seulement, en raison du nombre limité de cellules souches hématopoïétiques dans le sang du cordon ombilical. Ainsi demain, un peu moins pourrait devenir beaucoup plus!

Traduction Dr Bernard Croisier

Correspondance:

Dr Gabriela Baerlocher
Klinik und Poliklinik
für Hämatologie und
Hämatologisches
Zentrallaboratorium
Inselspital
CH-3010 Bern
gabriela.baerlocher@insel.ch

Références

- 1 Fruehauf S. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem mobilization and strategies for improvement. *Br J Haemat* 2003;122:360-75.
- 2 Christopherson KW, Hangoc G, Mantel CR, Broxmeyer HE. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26. *Science* 2004;305:1000-3.
- 3 Christopherson KW, Cooper S, Broxmeyer HE. Cell surface peptidase CD26/DPPIV mediates G-CSF mobilization of mouse progenitor cells. *Blood* 2003;101:4680-6.