

Chirurgie

Zelltherapie: die Zukunft der Organtransplantation?

Raphael P. H. Meier, Elisa Montanari, Philippe Morel, Leo H. Bühler

Service de Chirurgie Viscérale, département de Chirurgie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Einführung

In den letzten 40 Jahren hat die Transplantation die Behandlung von Patienten mit terminalem Organversagen revolutioniert. Leider ist die Schweiz wie andere hochentwickelte Länder mit einem Spendermangel konfrontiert. Während die Anzahl potentieller Organempfänger jährlich ansteigt (683 im Jahre 2005 im Vergleich zu 1370 im Jahre 2014 in der Schweiz), bleibt die Zahl der Transplantationen selber konstant (423 im Jahr 2005, 524 im Jahr 2014) [1]. Man zählt fast 3 Mal mehr potentielle Organempfänger als ausgeführte Transplantationen. Hinzu kommt, dass die Schweiz auch im Landesvergleich mit 14,4 Spendern pro Mio. Einwohner schlecht dasteht: In Spanien zum Beispiel sind es fast zweieinhalb Mal mehr, nämlich mehr als 35 Spender pro Mio. Einwohner [1]. Doch nicht nur die Transplantationszahlen sind alarmierend: In der Schweiz leiden 15 000 Patienten an einem Typ-1-Diabetes, im Jahr 2014 wurden aber nur 24 Pankreas-Transplantationen oder Inselzelltransplantationen durchgeführt. Ein weiteres Beispiel: Im Jahr 2013 sind mehr als 400 Patienten an einem Leberversagen verstorben, weil für sie keine Spenderleber zur Verfügung stand.

Die Zelltransplantation könnte sich zu einer Lösung entwickeln, die langfristig die Organtransplantation ersetzt, weil sie mehr Entwicklungspotential hat. In der Tat ist das Reservoir der Zelltransplantation potentiell unbegrenzt, weil Zellen tierischer Herkunft oder humane Stammzellen *in vitro* gezüchtet werden können. Ausserdem können Zellen vor der Implantation modifiziert werden, um sie optimal auf ihre spätere Funktion und Kompatibilität vorzubereiten. Die Zelltransplantation wird im klinischen Alltag denn auch schon angewendet. So zum Beispiel die Transplantation von allogenen hämatopoietischen Stammzellen, die seit den 1960er Jahren einen festen Platz bei der Behandlung von Leukämien, Myelomen oder Lymphomen hat, oder die Transplantation von Inselzellen, die seit den 1990ern die Behandlung von Patienten mit einem schwer einstellbaren oder Insulin-resistenten Diabetes ermöglicht, auch wenn kein Pankreastransplantat zur Verfügung steht. Unterdessen sind weltweit mehr als 3500 Inselzelltransplantationen durch-

geführt worden, beinahe 300 davon aus dem Schweizer Netzwerk GRAGIL, dem auf diesem Gebiet eine führende Rolle zukommt.

Diese Beispiele waren auch der Anstoss für die Ausdehnung von Zelltransplantationstechniken auf weitere Anwendungsbereiche wie die Transplantation von Leberzellen bei fulminanter Hepatitis oder die Transplantation mesenchymaler Stammzellen (MSC) zur Behandlung der Zirrhose und der äthylichen Steatohepatitis. Die Machbarkeit wurde bereits in präklinischen Modellen gezeigt, ihre klinische Wirksamkeit muss aber noch bewiesen werden.

Die Inselzelltransplantation zur Behandlung des Typ-1-Diabetes

Die ersten Inselzelltransplantationen sind in den 1970er Jahren durchgeführt worden, erlaubten anfänglich aber lediglich einer Minderheit von Diabetikern den Verzicht auf Insulin. Erst die Einführung des «*Edmonton Protocol*» im Jahr 2000, das besagt, Inselzellen von einem bis drei Spendern zu implantieren und eine Immunsuppression ohne Glukokortikoide durchzuführen hat den Aufschwung der Inselzelltransplantation ermöglicht [2]. Die Statistiken des *Collaborative Islet Transplant Registry* zeigen eine stetige Zunahme des Anteils Insulin-unabhängiger Patienten drei Jahre nach Inselzelltransplantation von 27 auf 44% im Zeitraum von 1999 bis 2010, mit Spitzenwerten bis 60% in ausgewählten Zentren. Damit werden die Ergebnisse der Inselzelltransplantation vergleichbar mit der Pankreastransplantation (70% Insulin-Unabhängigkeit nach fünf Jahren), allerdings mit einer deutlich tieferen Morbidität. Wie bei der Organtransplantation müssen die Patienten auch nach Zelltransplantationen lebenslanglich mit Immunsuppressiva behandelt werden. Eine vielversprechende Strategie zur Verhinderung der Immunsuppression und zur Lösung des Spendermangels ist die Einkapselung von xenogenen (tierische Herkunft) Inselzellen. Die Einkapselung schützt die zirkulierenden xenogenen Inselzellen vor den Antikörpern und den Zellen des menschlichen Immunsystems, ist aber durchlässig für Nährstoffe wie Sauerstoff



Raphael P. H. Meier

und Glukose. Mit der Transplantation von xenogenen porcinen Inselzellen konnte bei Primaten bereits bis zu sechs Monate Insulin-Unabhängigkeit erreicht werden – ohne Immunsuppression [3]. In der Westschweiz arbeitet ein multidisziplinäres Team des Universitätsospitals Genf (HUG) und der EPFL (Ecole polytechnique fédérale de Lausanne) an einem Projekt zur Transplantation von eingekapselten Pankreaszellen vom Schwein. Das Projekt soll bis 2018 reif sein für die klinische Phase. Die Entwicklung von neuen Polymerkombinationen soll die Stabilität und Biokompatibilität der Kapseln verbessern [4]. Die Kapseln müssen noch von *Swissmedic* und dem *Bundesamt für Gesundheit* (BAG) überprüft und zugelassen werden. Grundsätzlich ist die Xenotransplantation in der Schweiz erlaubt und mit dem Transplantationsgesetz offiziell geregelt [1].

Transplantation von Hepatozyten und Stammzellen zur Behandlung der chronischen und akuten Leberinsuffizienz

Die Behandlung der akuten und chronischen Leberzellinsuffizienz besteht primär in einer Stützung der Vital-

funktionen. Falls eine irreversible Leberinsuffizienz droht, kann eine Lebertransplantation notwendig werden. Im Gegensatz zum Diabetes oder zur terminalen

Mit der Transplantation von xenogenen porcinen Inselzellen konnte bei Primaten bereits bis zu sechs Monate Insulin-Unabhängigkeit erreicht werden – ohne Immunsuppression

Niereninsuffizienz gibt es für die Leber kein Ersatzverfahren. Die Transplantation von Hepatozyten stellt eine therapeutische Alternative dar, die über einen begrenzten Zeitraum eine minimale Synthese- und Entgiftungsfunktion aufrechterhält und damit der Leber ermöglicht, sich zu regenerieren, und dem Transplantationsteam die notwendige Zeit verschafft, um einen geeigneten Spender zu finden. Die Verwendung von biokompatibel eingekapselten tierischen Leberzellen stellt eine unbegrenzte Quelle von Hepatozyten dar. Die Transplantation von eingekapselten Hepatozyten hat ihre therapeutische Wirksamkeit bereits im Tiermodell bei Nagetieren und Primaten mit akutem Leberversagen unter Beweis gestellt (Abb. 1) [5]. So hat eine Gruppe des Londoner *King's College* bei einem Kind mit

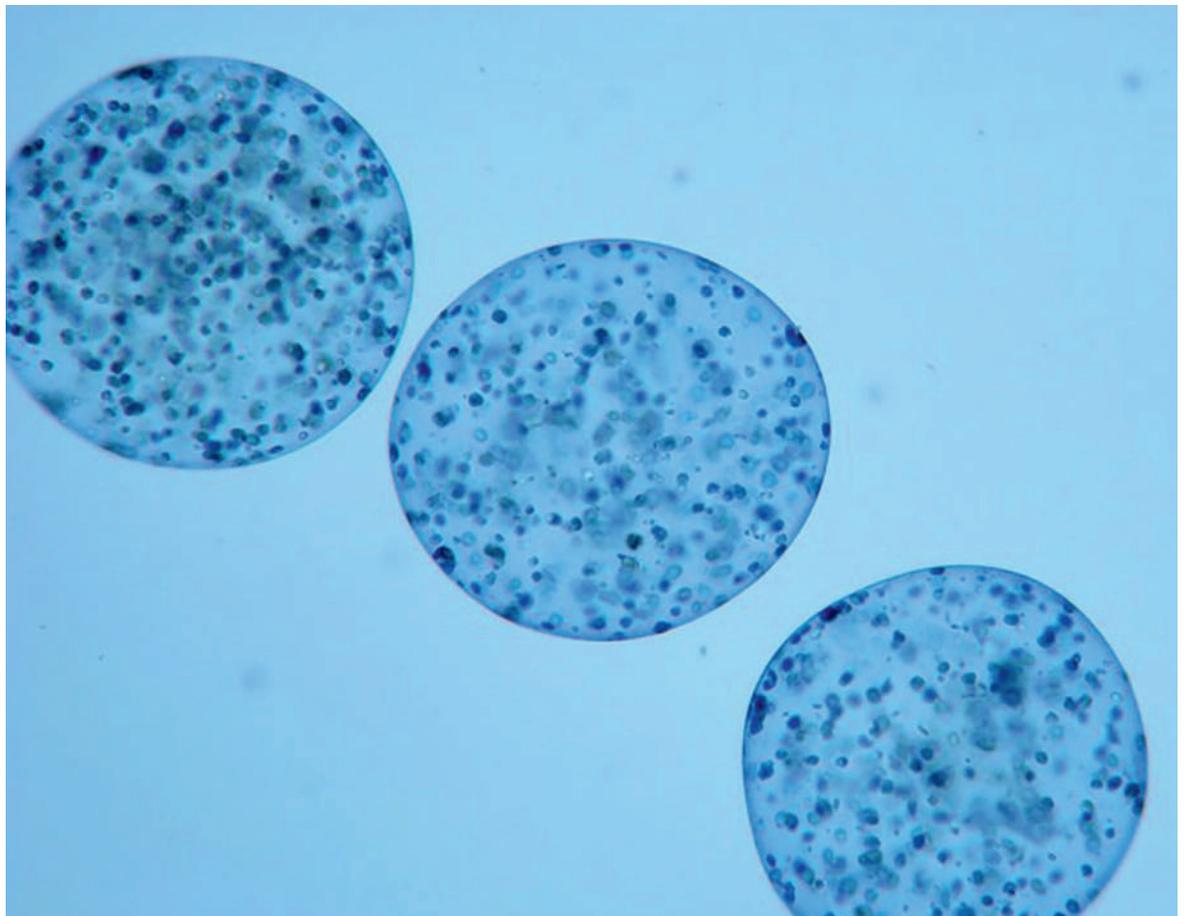


Abbildung 1: Eingekapselte porcine Hepatozyten. Weisslichtdarstellung. Mittlere Kapselgrösse: 600 μm .

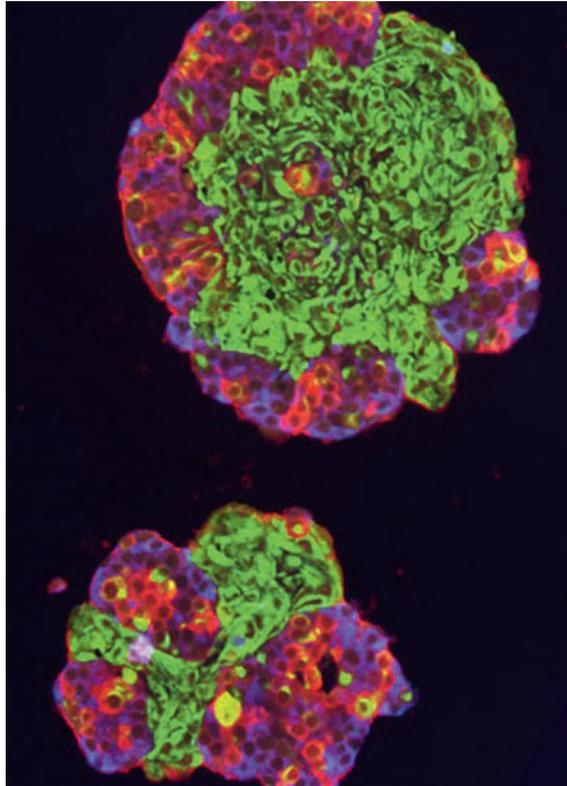


Abbildung 2: Beispiel einer Modifikation während einer Zelltransplantation. Die Co-Transplantation von humanen Beta-Zellen (Insulin-produzierend, blaue Markierung) und Alpha-Zellen (Glucagon, rote Markierung), gruppiert um humane mesenchymatöse Stammzellen (Vimentine, grüne Markierung), erlaubt eine Optimierung der MSC-Funktion. Grösse des Zellhaufens: 150 µm.

fulminanter Herpes-Hepatitis erfolgreich kryokonservierte eingekapselte menschliche Hepatozyten transplantiert [6]. Wie bei der Transplantation von Pankreaszellen haben Forscher des HUG und der EPFL ein gemeinsames Projekt gestartet mit dem Ziel, die Transplantation von eingekapselten Hepatozyten in die klinische Phase zu bringen.

Was die Leberfibrose und -zirrhose betrifft, so ist es entscheidend, antifibrotische Therapien zu entwickeln, um die Fibrosierung zu verlangsamen oder gar aufzuhalten. In diesem Zusammenhang sind mesenchymale Stammzellen interessant: Sie haben die Fähigkeit,

hepatozelluläre Funktionen zu übernehmen, besitzen immunomodulatorische Eigenschaften und setzen zahlreiche hepato-protective Zytokine frei. Abgesehen von diesen bemerkenswerten Eigenschaften können sie einfach aus Fettgewebe entnommen werden und haben eine beeindruckende Vermehrungskapazität in vitro. Mit der Transplantation von MSC konnte in präklinischen und klinischen Studien eine Reduktion der Mortalität im Tierversuch und des Leberinsuffizienz-Scores bei Patienten mit Leberzirrhose demonstriert werden. Auch MSC können eingekapselt werden und funktionieren dann als eigentliche Bioreaktoren für antiinflammatorische Zytokine [7].

Zusammenfassung

Wegen des Spendermangels wird einer wachsenden Zahl von Patienten auf den Transplantationswartelisten eine rechtzeitige Transplantation verwehrt. Zelltherapien unter Verwendung von tierischen Quellen oder menschlichen Stammzellen haben das Potential, den kritischen Spendermangel zu kompensieren. Die präklinische Forschung in diesem Bereich ist sehr aktiv und wird hoffentlich in absehbarer Zeit die klinische Anwendung dieser neuen therapeutischen Strategien ermöglichen (Abb. 2).

Disclosure statement

Die Autoren haben keinen finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Literatur

- 1 OFSP, www.bfs.admin.ch/transplantation/
- 2 Shapiro AM, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *NEJM*. 2000;343(4):230–8.
- 3 Dufrane D, Goebbels RM, Gianello P. Alginate macroencapsulation of pig islets allows correction of streptozotocin-induced diabetes in primates up to 6 months without immunosuppression. *Transplantation*. 2010;90(10):1054–62.
- 4 Mahou RM, Bühler L, Wandrey C. Alginate-Poly (ethylene glycol) Hybrid Microspheres for Primary Cell Microencapsulation. *Materials*. 2014;7(1):275–86.
- 5 Mei J, et al. Improved survival of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated cryopreserved porcine hepatocytes in mice. *Cell transplantation*. 2009;18(1):101–10.
- 6 Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 2012;93(4):342–7.
- 7 Meier RP, et al. Microencapsulated human mesenchymal stem cells decrease liver fibrosis in mice. *J Hepatol*. 2015;62(3):634–41.

Korrespondenz:
Prof. Leo H. Bühler
Service de Chirurgie
Viscérale
Département de Chirurgie
Hôpitaux Universitaires
de Genève
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève
[leo.buhler\[at\]hcuge.ch](mailto:leo.buhler[at]hcuge.ch)