

Dr. phil. nat. Darja Karpova

Blutspende als biologischer Stresstest: Was regelmäßiges Spenden mit hämatopoetischen Stammzellen macht

ZUSAMMENFASSUNG Regelmäßiges Blutspenden stellt einen wiederkehrenden physiologischen Stress für das hämatopoetische System dar, der eine erhöhte, Erythropoietin (EPO) vermittelte Erythropoese bewirkt. Im Gegensatz zu pathologischen Auslösern handelt es sich dabei um einen kontrollierbaren und gut quantifizierbaren Reiz. Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, wie sich dieser Reiz auf die klonale Zusammensetzung des humanen hämatopoetischen Stammzellpools auswirkt, insbesondere auf Prävalenz und Art der klonalen Hämatopoese (KH). In einer Kohorte von über 400 männlichen Spendern über 60 Jahren – darunter Vielspender mit mehr als 100 Spenden – zeigte sich keine erhöhte Gesamtprävalenz von KH. Allerdings fanden sich bei Vielspendern vermehrt spezifische *DNMT3A*-Varianten. Diese unterschieden sich funktionell von präleukämischen Mutationen und reagierten selektiv auf erythropoetische Stimuli, insbesondere Erythropoietin. Die Daten legen nahe, dass regelmäßiges, jahrzehntelanges Blutspenden keine generelle Zunahme klonaler Veränderungen bewirkt, sondern eine adaptive Selektion funktionell angepasster Stammzellklone fördern kann.

SUMMARY Regular blood donation represents a recurrent physiological stress to the hematopoietic system, leading to increased erythropoietin-driven erythropoiesis. In contrast to pathological triggers, this constitutes a controlled and well-quantifiable stimulus. The aim of our study was to investigate how this stimulus affects the clonal composition of the human hematopoietic stem cell pool, particularly with regard to the prevalence and characteristics of clonal hematopoiesis (CH). In a cohort of over 400 male donors above 60 years of age, including frequent donors with more than 100 lifetime donations, no increase in overall CH prevalence was observed. However, frequent donors showed an enrichment of specific *DNMT3A* variants. These differed functionally from preleukemic mutations and responded selectively to erythropoietic stimuli, particularly erythropoietin. These data suggest that long-term, regular blood donation does not lead to a general increase in clonal alterations but may promote adaptive selection of functionally distinct stem cell clones.

Blutspenden ist eine der tragenden Säulen der modernen Medizin. Gleichzeitig stellt jede Vollblutspende für den Körper einen klar definierten, wiederkehrenden physiologischen Stress dar: Rund zehn Prozent des zirkulierenden Blutvolumens gehen verloren, worauf der Organismus mit einer gezielten Aktivierung der Erythropoese reagiert. Zentraler Vermittler dieser Antwort ist Erythropoietin (EPO), dessen Spiegel nach einer Blutspende über Wochen erhöht bleiben. Im Unterschied zu vielen anderen Stressoren des hämato-

poetischen Systems – etwa Entzündung, Infektion oder Chemotherapie – ist die Blutspende damit ein isolierter, nicht-pathologischer und gut kontrollierbarer Reiz. Vor diesem Hintergrund stellten wir uns eine einfache, aber bislang unbeantwortete Frage: Was bedeutet dieser wiederholte erythropoetische Stress für hämatopoetische Stammzellen und ihre klonale Zusammensetzung?

Bekannt ist, dass sich mit zunehmendem Alter bei vielen Menschen sogenannte klonale Hämatopoese (KH, engl.

clonal hematopoiesis, CH) detektieren lässt – eine Expansion einzelner Stammzellklone mit erworbenen somatischen Mutationen. Diese sind meist harmlos, können aber je nach Mutation unter bestimmten Bedingungen selektive Vorteile erhalten. Unsere Hypothese war daher, dass häufige Blutspenden als spezifischer Umweltfaktor die Selektion bestimmter Stammzellklone begünstigen könnten – nicht im Sinne einer Schädigung, sondern als adaptive Antwort auf wiederholte Blutverluste.

Um dies zu untersuchen, analysierten wir eine einzigartige Spenderkohorte: über 400 männliche Spender jenseits des 60. Lebensjahres, darunter sehr häufige Blutspender mit über 100 geleisteten Spenden, im Vergleich zu Kontrollspendern mit insgesamt unter zehn Vollblutspenden. Zunächst die wichtigste Nachricht für Spender und Transfusionsmediziner gleichermaßen: Die Häufigkeit klonaler Hämatoopoese insgesamt war in beiden Gruppen gleich. Regelmäßiges Blutspenden führt also nicht zu einer generellen Zunahme klonaler Veränderungen.

Der entscheidende Unterschied zeigte sich jedoch auf qualitativer Ebene. Bei den häufigen Spendern fanden sich vermehrt bestimmte Varianten im Gen *DNMT3A*, dem häufigsten CH-assoziierten Gen. Diese Mutationen unterschieden sich deutlich von bekannten präleukämischen *DNMT3A*-Veränderungen: Sie waren strukturell instabil, funktionell moderat und wiesen keine erhöhte

leukämische Fitness auf. Funktionelle Untersuchungen zeigten, dass genau diese Varianten selektiv auf EPO reagieren: Unter erythropoetischem Stimulus expandierten die *DNMT3A*-Klone der Vielspender in Kultur, während sie auf inflammatorische Reize kaum ansprachen. Umgekehrt verhielten sich klassische präleukämische *DNMT3A*-Mutationen genau entgegengesetzt.

Zusammengenommen erzählen diese Daten eine neue Geschichte über klonale Hämatoopoese: Nicht jede klonale Expansion ist Ausdruck eines krankhaften Prozesses. Vielmehr können spezifische Umweltreize – in diesem Fall Blutspenden – eine fein abgestimmte, darwinistische Selektion funktionell angepasster Stammzellklone bewirken. Die Blutspende stellt hierbei ein natürliches Modell dar, um zu verstehen, wie sich das menschliche hämatopoetische System unter definiertem, lebenslangem Stress anpasst.

Für die Hämotherapie und Transfusionsmedizin ist diese Erkenntnis doppelt relevant: Sie liefert zum einen zusätzliche Sicherheit hinsichtlich der Langzeitfolgen regelmäßiger Blutspenden. Zum anderen eröffnet sie einen neuen Blick auf die Plastizität hämatopoetischer Stammzellen im gesunden Menschen und darauf, wie Umweltfaktoren jenseits von Krankheit die Biologie des Alterns mitgestalten können. ■

Die Autorin



Dr. phil. nat. Darja Karpova

Abteilungsleitung Zelltherapeutika (ATMP / GMP)




Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main,

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

d.karpova@blutspende.de



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

-  Literaturhinweise
-  Weitere Beiträge zu diesem Thema
-  Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:

www.drk-haemotherapie.de/beitraege/46-langzeitfolgen