

Das Knochenmark als neuer Spieler im Feld der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Zusammenfassung

Beim Verständnis der Mikroumgebung des Knochenmarks (KMM) für die normale Hämatopoese und Leukämopoese wurden große Fortschritte erzielt. Die Wechselwirkungen zwischen dem KMM und den hämatopoetischen Zellen sind reziprok und involvieren auf Seiten des KMMs ossäre Zellen, Endothelzellen, mesenchymale Stromazellen, aber auch die extrazelluläre Matrix, Zytokine und chemische Faktoren. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), die damit verbundene Chemotherapie und Bestrahlung sowie immunologische Aspekte der HSZT tragen in hohem Maße zur Komplexität des KMMs bei, welches die erfolgreiche Eradikation leukämischer Stammzellen nach HSZT beeinflusst und gleichzeitig das Einnisten, die Erhaltung und Differenzierung der transplantierten normalen hämatopoetischen Stammzellen ermöglicht. Dieser Artikel soll eine kurze Einführung in die Bedeutung des KMMs für die HSZT und neue Ansätze für ein mögliches Therapieren des KMMs bieten, um die klinischen Ergebnisse nach autologer und allogener HSZT zu verbessern.

Summary

Much progress has been made in the understanding of the bone marrow microenvironment (BMM) for normal haematopoiesis and leukaemopoiesis. These interactions between the BMM and the haematopoietic cells are reciprocal and on the side of the BMM may involve osteolineage cells, endothelial cells, mesenchymal stromal cells, but also the extracellular matrix, cytokines and chemical factors. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), its associated chemotherapy and irradiation and immunological aspects of HSCT greatly contribute to the complexity of the BMM, which influences the successful eradication of leukaemic stem cells, while allowing the engraftment, maintenance and differentiation of the transplanted normal haematopoietic stem cells. This review is aimed at providing a brief introduction to the implications of the BMM for HSCT and novel approaches for potential targeting of the BMM, in order to improve outcomes after autologous and allogeneic HSCT.

EINLEITUNG

Eine der häufigsten und wirksamsten Behandlungen für maligne hämatologische Erkrankungen ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). In Europa allein wurden 2018 insgesamt fast 47.500 HSZT durchgeführt, wobei fast 20.000 auf die allogene HSZT und ca. 28.000 auf die autologe HSZT fielen (EBMT Annual Report 2019).

Bei der autologen HSZT (von Griechisch *auto* – selbst) erhält der Patient eigene hämatopoetische Stammzellen, während bei der allogenen (von griechisch *allo* – fremd) der Patient Stammzellen von einem kompatiblen Spender erhält. In beiden Fällen müssen die hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) ihren Weg zum Knochenmark finden. Die Knochenmarksnische oder das Knochenmarksmikromilieu (KMM), welches eine komplexe Entität aus verschiedenen zellulären und azellulären Elementen darstellt, nimmt damit eine zentrale, aber oft unterschätzte Rolle für die HSZT ein.

Der Prozess, bei denen die HSZ zur Nische des Knochenmarks migrieren (*Homing*) und sich in der Nische des Knochenmarks einnisten (*Engraftment*), erfolgt über mehrere Schritte: Die ersten Phasen des *Homing* der HSZ im Knochenmark sind das anfängliche Rollen (*Rolling*) und das durch *Stroma-derived factor* (SDF)-1 α (=CXCL12) vermittelte Anbinden (*Tethering*) am Endothel. Sowohl E- als auch P-Selektin vermitteln diese Aktivitäten. Die HSZ adhären dann an der Endothelwand durch die von SDF-1 α verursachte Integrinaktivierung. Fest adhärende HSZ können anschließend durch die Basallamina und die Endothelschicht wandern. Die Integrine $\alpha 4$ und $\beta 1$ sind an diesen Prozessen beteiligt. Nach der Durchquerung des Endothels gelangen die HSZ innerhalb weniger Stunden durch das Knochenmarksstroma in die Knochenmarksnische^{1,2}. Neue Forschungsergebnisse haben zahlreiche Faktoren aufgedeckt, die die Ansiedlung von HSZ in ihren Nischen des Knochenmarks beeinflussen³. Die Hoffnung ist groß, dass diese Prozesse im KMM und das KMM allgemein therapeutisch genutzt werden können, um die Ergebnisse nach HSZT weiter zu verbessern.

MIT DEM KMM ASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN DER HSZT

Neben der geringen Zahl der kompatiblen HSZ-Spender, der *Graft-versus-Host-Disease* und anderen Komplikationen, kann ein mit dem KMM assoziiertes Problem der autologen HSZT auftreten. Das Transplantat kann nämlich Resttumorzellen enthalten, die sich im Empfängerknochenmark nach Transplantation einnisten und vermehren können und damit aus dem KMM heraus zu einem Rückfall der ursprünglichen Erkrankung führen können. Eine große Herausforderung bei der allogenen HSZT besteht darin, dass möglicherweise nicht alle bösartigen Zellen durch die Chemotherapie (und/oder die Bestrahlung) beseitigt wurden. Diese können dann im KMM, welches sie ‚beschützt‘, persistieren und einen Krankheitsrückfall verursachen. Ein seltenes, aber nicht gut untersuchtes Problem ist die vom HSZ-Spender stammende Leukämie (*donor-derived leukaemia*; DDL), bei der sich nach allogener HSZT eine vom Spender ausgehende Leukämie entwickelt. Hierbei wird vermutet, dass ein durch multiple Therapien vorgeschädigtes KMM die Entstehung einer neuen Leukämie, ausgehend von Spender-HSZ, fördert⁴. Die Transplantation nicht diagnostizierter seltener bösartiger Klone in den HSZ des Spenders oder die verringerte Immunüberwachung im immungeschwächten Patienten nach der Transplantation stellen andere Ätiologien dar, die für die Leukämogenese der DDL im Empfänger in Frage kommen⁵. Zusammengefasst kommt dem KMM also eine übergeordnete Rolle bei der HSZT zu.

DAS KNOCHENMARKSMIKROMILIEU (KMM)

Die Mikroumgebung des Knochenmarks stellt eine komplexe Nische für HSZ dar, die die Interaktionen zwischen HSZ und anderen Strukturen im KMM reguliert, um damit verschiedene Prozesse der HSZ Homöostase wie Selbsterneuerung, Proliferation, Differenzierung und Mobilisierung aufrechtzuerhalten. Das KMM umfasst ossäre Zellen, mesenchymale Stammzellen, arterioläre und sinusoidale Endothelzellen, Neuronen, Makrophagen und Megakaryozyten etc. und wird durch Zytokine und chemische Elemente wie die Sauerstoffspannung oder mechanische Scherkräfte beeinflusst, die in ihrem konzertierten Zusammenspiel das Schicksal der HSZ bestimmen⁶.

EINFLUSS DER KOMPONENTEN DES KMM AUF DIE NORMALE UND LEUKÄMISCHE BLUTBILDUNG

Alle Blutzellen nach HSZT entstehen aus den transplantierten, sich selbst erneuernden HSZ, die einerseits für ihre eigene Selbsterneuerung und andererseits für ihre Differenzierung in erythroide, lymphatische oder myeloische Zellreihen verantwortlich sind. Bei den Leukämien ist dieser physiologische Reifungsprozess gestört. Es entstehen hierbei Zellen mit Stammzeleigenschaften, die die leukämische Stammzelle (LSZ) dazu befähigen, sich ebenfalls selbst zu erneuern. Es sind die LSZ, die weitere Mutationen akquirieren oder bestehende Klone dominant werden lassen und damit innerhalb des KMMs zur Resistenz gegenüber verschiedenen Therapien und Krankheitsrückfall führen. Die im Folgenden beispielhaft und ohne jeden Anspruch auf Vollständigkeit aufgelisteten Forschungsergebnisse zielen nun darauf ab, diese Interaktionen zwischen den Komponenten des KMMs einerseits mit HSZ, andererseits mit LSZ zu verstehen. Dadurch können gezielte, das KMM treffende Therapien entwickelt werden, die synergistisch mit Chemotherapien auch zur Verbesserung der HSZT eingesetzt werden. Bei der zell- und onkogen-spezifischen Abhängigkeit der Interaktionen zwischen KMM und LSZ⁷ gilt es nun im Zeitalter der ‚personalisierten Medizin‘, auch personalisierte, auf die Leukämieart des Patienten zugeschnittene Therapien zur Modulation des KMM, also *Personalized medicine of bone marrow-targeting drugs*, zu entwickeln. Im Folgenden werden Komponenten des KMMs und ihre Interaktionen mit HSZ sowie LSZ vorgestellt.

Ossäre Zellen

Bereits 1996 wurde gezeigt, dass humane Osteoblasten die Hämatopoese unterstützen⁸. Durch verschiedene Mausmodelle wurde bekannt, dass Osteoblasten die Anzahl der HSZ regulieren^{9,10} und Deletion von Osteoblasten zu abnormer Hämatopoese¹¹ führt. Seitdem wurden Daten generiert, die belegen, dass humane HSZ am Endosteum des trabekulären Endosteums lokalisiert sind. Hier werden regenerative Funktionen und die Selbsterneuerung der HSZ durch verschiedene, von den Osteoblasten stammende Faktoren verbessert¹². Allerdings wird heute die Rolle von Osteoblasten für die Hämatopoese kontrovers diskutiert.

Mutation im Gen des RNA-prozessierenden Enzyms *Dicer1* in Osteoprogenitoren¹³ oder eine aktivierende Mutation in *Ctnnb1* (β -catenin), einem Signaltransduktionsmolekül im Wnt Signaltransduktionsweg, in Osteoblasten¹⁴ führte in Mausmodellen zu Myelodysplasie

oder akuter myeloischer Leukämie (AML), welches für die Bedeutung des KMMs bei der Genese hämatologischer Erkrankungen sprechen könnte. Therapeutische Modulation des Knochenbaus im leukämischen KMM führte zu einer leukämie-spezifischen Reduktion von LSZ bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML)¹⁴.

Vaskuläre und perivaskuläre Zellen

Vaskuläre und perivaskuläre Zellen des KMMs sind weitere wichtige Akteure in der Hämatopoese. Dazu gehören die Endothelzellen und die perivaskulären mesenchymalen Stromazellen (MSZ), die in Osteoblasten, Adipozyten und Chondrozyten differenzieren¹⁵. Es wurde gezeigt, dass sich HSZ im Knochenmark in der Regel in der Nähe von MSZ, Nervenfasern und Arteriolen befinden¹⁶, die die Quieszenz der HSZ fördern¹⁷. Die höhere Durchlässigkeit von Sinusoiden im KMM und die hier erhöhte Konzentration an *reactive oxygen species* (ROS) wiederum führte zur Differenzierung und Migration von HSZ¹⁸.

MSZ, die positiv für Nestin (neuroepitheliales Stammzellprotein) sind, exprimieren Proteine, die für die Unterstützung der HSZ wichtig sind¹⁹. Auch Leptin-Rezeptor+ MSZ generieren Faktoren, wie z. B. *Stem cell factor* (SCF)^{20,21} oder das Chemokin CXCL12 (= *stroma-derived factor* (SDF)-1 α)¹⁶, welche die Funktion von HSZ und ihren Progenitoren unterstützen (**Abbildung 1**). CXCL12 wird hauptsächlich von perivaskulären MSZ und weniger von Endothelzellen oder Osteoblasten gebildet²². Die Deletion von CXCL12 aus perivaskulären MSZ führte bei Mäusen zu einer Verarmung und Mobilisierung von HSZ, während die Deletion des Gens in Endothelzellen nur mit einer Verarmung von HSZ assoziiert war. HSZ waren praktisch nicht betroffen, wenn CXCL12 in Osteoblasten deletiert wurde²².

Bei der CML ist bekannt, dass Cokultur mit MSZ die Apoptose der Leukämiezellen durch Tyrosinkinaseinhibitoren verhinderte und das Überleben der leukämischen Stamm- und Progenitorzellen durch Bildung eines N-Cadherin- β -catenin Komplexes förderte²³. In umgekehrter Richtung modulieren Leukämiezellen die sie umgebenden MSZ im KMM in einer Weise, die das Überleben der Leukämiezellen fördert²⁴. Von der akuten lymphoblastischen Leukämie (B-ALL) wird unter anderem Tumornekrosefaktor (TNF) α sezerniert, welches in MSZ die Produktion von Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 steigert, und damit über eine Erhöhung des Abbaus der extrazellulären Matrix im KMM die Progression der B-ALL vorantreibt²⁵. Weitere Mechanismen der Interaktionen zwischen HSZ und leukämischen Zellen sind hier zusammengefasst²⁶.

Durch inflammatorische Zytokine aktivierte Endothelzellen exprimieren E-Selektin, ein Adhäsionsmolekül, das z. B. an CD44 auf CML²⁷- oder akute myeloische Leukämie (AML)-Zellen²⁸ bindet und den Kontakt mit dem KMM vermittelt. E-Selektin fördert das Überleben und die Regeneration von AML-Zellen, insbesondere nach einer Chemotherapie²⁹. Bei der CML reguliert die Bindung der Leukämiezellen an E-Selektin ihren Zellzyklus und die Expression hämatopoetischer Transkriptionsfaktoren³⁰.

Andere Zellarten und für die Hämatopoese wichtige Faktoren des KMM

Viele andere zelluläre und azelluläre Komponenten des KMM sind an der Hämatopoese und Leukämopoese beteiligt. Einige Studien haben gezeigt, dass Makrophagen im KMM zu einer Erhöhung der HSZ-Anzahl führt³¹ oder durch Produktion von Proteinen der Matrix des KMMs die Selbsterneuerung von HSZ unterstützen³². Aber insgesamt ist die Rolle der Makrophagen für die Aufrechterhaltung der Hämatopoese nicht eindeutig³³. Die Rolle der Makrophagen im KMM für die Stammzellmobilisation^{34,35} und das *Engraftment* der HSZ³⁶ im murinen KMM sind jedoch recht etabliert.

Adipozyten, die z. B. nach Bestrahlung oder Chemotherapie im Vergleich zu den hämatopoetischen Zellen zunehmen, sezernieren ebenfalls SCF. Deletion von SCF in Adipozyten inhibierte die hämatopoetische Regeneration nach Chemotherapie oder Bestrahlung³⁷, aber ein Fehlen von Adipozyten im Mausmodell führte zu verbessertem *Engraftment* von HSZ nach Transplantation³⁸.

Auch das sympathische Nervensystem reguliert über Synapsen sympathischer Nervenfasern an perivaskulären Zellen durch eine Einflussnahme auf die zirkadiane CXCL12-Expression im KMM die Hämatopoese und damit insbesondere die Mobilisierung von HSZ sowie die oszillatorische Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark³⁹.

Eine häufig übersehene Komponente des KMMs ist die extrazelluläre Matrix (EZM), welche nicht nur ein mechanisches Gerüst des KMMs darstellt, sondern auch Wachstumsfaktoren für alle Zellarten des KMMs bereitstellt. Es besteht aus Proteoglykanen, faserigen Proteinen wie Kollagen, Fibronectin etc., Glykosaminoglykanen und matrizellulären Proteinen wie Osteocalcin oder Periostin. Interaktionen zwischen der EZM und den hämatopoetischen Zellen regulieren die Zellmigration, Adhäsion, die Form und das Überleben der Zellen sowie ihre Differenzierung und sind hier zusammengefasst⁴⁰.

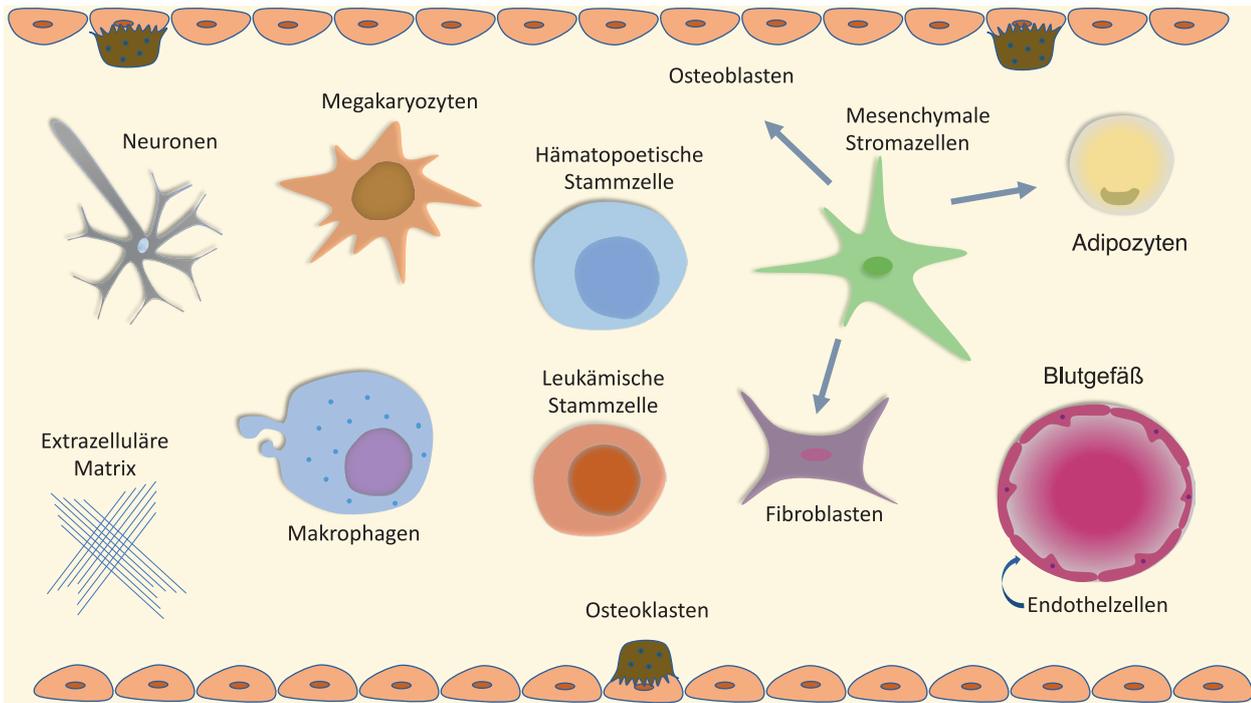


Abbildung 1: Schema der Komponenten des Knochenmarksmikromilieus, in dem normale hämatopoetische Stammzellen oder im Krankheitsfall leukämische Stammzellen lokalisiert sind.

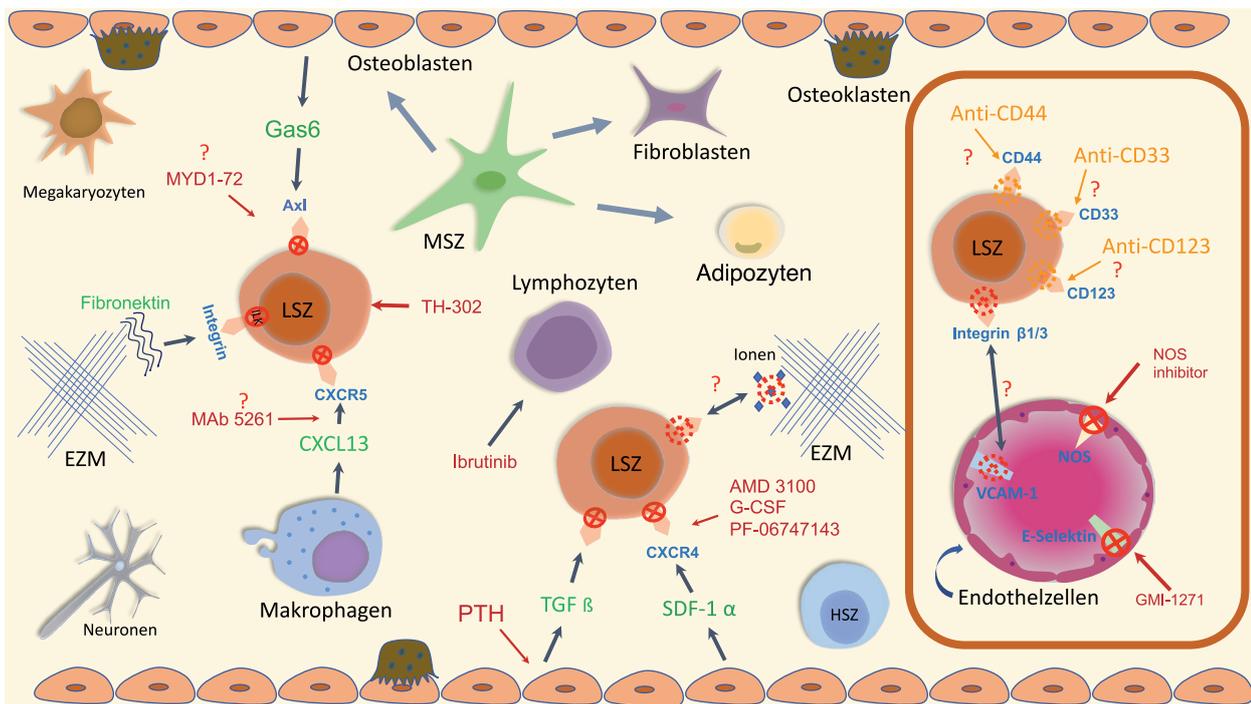


Abbildung 2: Möglichkeiten zur zielgerichteten Therapie des Knochenmarksmikromilieus bei verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen, die auch durch die autologe oder allogene hämatologische Stammzelltransplantation behandelt werden oder wurden. Einzelheiten sind im Text formuliert. MSZ = mesenchymale Stromazelle, EZM = extrazelluläre Matrix, Gas6 = Growth arrest-specific 6, NOS=Nitric oxide synthetase, VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1, G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor, PTH=Parathormon, TGFβ = Transforming growth factor β, SDF1α = stromal-derived factor 1α, CXCR5 = C-X-C chemokine receptor type 5, Axl = Axl receptor tyrosine kinase, CXCL13 = Chemokine (C-X-C motif) ligand 13

Das KMM erfährt durch die Präsenz einer B-ALL eine enorme Remodellierung. Bei Diagnosestellung sind nicht-klassische Monozyten im KMM vermehrt und ihre Differenzierung ist verstärkt. Im B-ALL-Mausmodell führt ein Fehlen dieser Monozyten zu einer Überlebensverlängerung⁴¹. Ferner scheinen altersabhängige Veränderungen in Makrophagen die Leukämieart zu beeinflussen, denn – genau wie beim Menschen – war die B-ALL-Induktion bei jungen Mäusen effizienter als bei alten Mäusen. Bei der CML war hingegen die Krankheitsinduktion bei alten Mäusen effizienter. Die erhöhte Produktion des Zytokins CXCL13 durch Makrophagen von jungen Mäusen, welches an den CXCR5-Rezeptor auf Leukämiezellen bindet und die Migration und Proliferation von B-ALL-Zellen fördert, wurde hierfür verantwortlich gemacht⁴².

In Bezug auf das sympathische Nervensystem im malignen KMM wurde gezeigt, dass Zellen einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) sympathische Nervenfasern und Schwannzellen durch Sekretion von Interleukin-1 β reduzieren und damit Nestin+ MSZ schädigen. Dies führte zu akzelerierter Progression der MPN⁴³.

Inhibition der Adhäsion von B-ALL-Zellen an Osteopontin, einem Protein der EZM, führte über einen Einfluss auf die Quieszenz der B-ALL Zellen zu erhöhter Zellproliferation, akzelerierter Leukämieprogression, aber in Kombination mit Chemotherapie zur Verbesserung der *minimal residual disease*⁴⁴. Periostin, ein weiteres Protein der EZM, ist im KMM von Patienten mit B-ALL stärker exprimiert, und Transplantation von B-ALL-Zellen in Periostin-defiziente Mäuse verringerte die Leukämieprogression⁴⁵. In einem murinen Modell zur Imatinib-resistenten CML führte die Gabe des EZM-Proteins Fibronectin oder Inhibition von *Integrin-linked kinase* (ILK), einem Signaltransduktionsmolekül unterhalb der Adhäsionsmoleküle Integrin β 1 und β 3, welches an der Ablagerung von Fibronectin im KMM beteiligt ist, zu einer signifikanten Überlebensverlängerung⁴⁶.

THERAPEUTISCHE MODULATION DES KMM ZUR VERBESSERUNG DER HSZT

Basierend auf diesen Erkenntnissen erscheint es denkbar, die Interaktionen von HSZ mit dem KMM einerseits zu stärken und die der leukämischen Stammzellen mit dem KMM zu schwächen oder gar zu inhibieren. Solche therapeutischen Möglichkeiten könnten damit auch durch spezifische Ansätze für die autologe versus die allogene HSZT erfolversprechend sein.

Autologe HSZT

Eine mögliche Strategie zur Verbesserung der autologen HSZT ist die Reinigung des Transplantats von kontaminierenden malignen Zellen (*ex vivo-purging*) oder das Verhindern des *Engraftments* der malignen Zellen im Patienten (*in vivo-purging*). Mehrere Strategien sind in der Vergangenheit verfolgt worden: Eine Anreicherung von CD34+ HSZ führte allerdings durch die mechanische Manipulation zu einem Verlust an HSZ und an T-Zellen, welches wiederum das Einnisten der HSZ verlangsamt⁴⁷. Mit chemischen Stoffen wie 4-Hydroperoxycyclophosphamid⁴² oder Mafosphamid⁴³ wurde versucht, die Tumorzellen im Transplantat zu eradizieren, jedoch schädigte diese Behandlung auch die normalen Stamm- und Progenitorzellen und führte daher zur verlangsamt Knochmarksregeneration. Bei der autologen HSZT für Patienten mit CML wurde versucht, mit *antisense oligodeoxynucleotides* gegen *BCR-ABL1*, das ursächliche Onkogen, das Transplantat zu „reinigen“⁴⁸. Insgesamt waren diese Ansätze zum *in vitro-purging* allerdings wenig erfolgreich⁴⁷. Es bleibt zu hoffen, dass (neue) Erkenntnisse zu Antigenstrukturen auf LSZ, wie z. B. CD44, CD93⁴⁹, CD33, CD123, CLL1, TIM3, CD244 und CD7⁵⁰ und die Verbesserung der Antikörpertechnologien neue Strategien zum *in vivo-* und *in vitro-purging* für die autologe HSZT hervorbringen werden.

Allogene HSZT

Für die Modulation des KMMs zur Eradikation der LSZ bei allogener HSZT sind die folgenden Strategien in Erwägung zu ziehen, wobei man zwischen das KMM indirekt und direkt angreifende Methoden unterscheiden sollte:

Indirekte Methoden zum Targeting des KMM

Durch Gabe von *Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) oder Antagonisten von CXCR4, dem Rezeptor für CXCL12/SDF-1 α , wie AMD3100 (Plerixafor) oder neuerer Antikörper wie PF-06747143 kann auch bei Patienten mit einer Leukämie die Mobilisierung der LSZ erreicht werden. Diese Nicht-Adhäsion am KMM, so wird vermutet, führt zu einer besseren Eradikation der LSZ durch gleichzeitig gegebene Chemotherapie. Dieses Konzept hat bei der AML zu leichter Verbesserung der Remissionsraten geführt⁵¹.

Ein ähnlicher Ansatz, nämlich die Dislokation von Leukämiezellen aus der Knochenmarksnische, wird durch die Administration eines Antagonisten von E-Selektin, welches auf Endothel exprimiert ist, verfolgt. Ein solcher Antagonist ist GMI-1271, welcher in klinischen Studien bei der AML und beim multiplen Myelom getestet wird²⁶.

Ferner könnten Prodrugs wie TH-302, die durch die im KMM herrschende Hypoxie aktiviert werden, chemotherapeutische Effekte verstärken²⁶.

Direkte Methoden zum *Targeting* des KMM

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton Tyrosinkinase (BTK), welcher für die Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen ist. Neben der Inhibition von BTK moduliert Ibrutinib auch das immunsuppressive Mikromilieu bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen und beeinflusst über Inhibition der CXCR4-CXCL12-Achse auch die Migration von malignen hämatopoetischen Zellen. Ibrutinib blockiert auch trophische Stimuli des KMMs²⁶.

Die im KMM von AML-Patienten gefundene und durch Stickoxid (NO) bedingte erhöhte Durchlässigkeit von Gefäßen und die Hypoxie können durch Inhibitoren der NO-Synthase gesenkt werden und führen gleichzeitig zu verbessertem Therapieansprechen im Mausmodell sowie verbesserter HSZ-Funktion⁵².

In Bezug auf den Knochen wurde im murinen Modell gezeigt, dass durch Parathormon (PTH) gesteigerter Knochenumbau über die Freisetzung von *Transforming growth factor* (TGF) β zu einer Reduktion von CML-Stammzellen – aber nicht AML-Stammzellen – führte, was zumindest teilweise an der verminderten Expression von TGF β Rezeptor I auf AML-Zellen lag⁷. Auch mit dieser Therapie könnte die Effizienz der allogenen HSZT bei der CML gesteigert werden, wobei die Häufigkeit der allogenen HSZT bei der CML durch gute Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren deutlich zurückgegangen ist.

TYRO3, AXL und MER gehören zur TAM-Subgruppe der Tyrosinkinasen. Sie binden an *Growth arrest-specific 6* (GAS6), welches durch AML- und Myelomzellen zu seiner Produktion durch MSZ im KMM angeregt wird. Die TYRO3/AXL/MER-GAS6-Achse fördert das Überleben, die Proliferation und die Therapieresistenz maligner hämatopoetischer Zellen^{53,54}. Therapeutische Modulation der AXL-GAS6-Achse, z. B. durch MYDI-72, wird derzeit in klinischen Studien bei der CLL, AML und dem myelodysplastischen Syndrom untersucht²⁶.

Im Mausmodell wurde ferner gezeigt, dass das Zytokin CXCL13 die Migration und Proliferation von B-ALL-Zellen im KMM fördert und Expression von CXCR5, dem Rezeptor für CXCL13, auf B-ALL-Zellen beim Menschen möglicherweise mit einem Rezidiv im zentralen Nervensystem korreliert⁴². Daher stellen ein Antikörper gegen CXCL13, z. B. MA5 5261, oder *chimeric antigen receptor* (CAR) T

cells gegen CXCR5⁵⁵ weitere mögliche therapeutische Ansätze dar.

SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend, obwohl nicht alle Studienergebnisse genannt werden konnten, wird ersichtlich, wie komplex das KMM ist und wie differenziell seine Effekte sowohl auf die normale, als auch auf die maligne Hämatopoese sind. Bei den malignen hämatologischen Erkrankungen scheinen die reziproken Interaktionen mit dem KMM abhängig vom Onkogen und der Differenzierung, also im Sinne einer lymphatischen oder myeloischen Neoplasie, zu sein. Zur bestehenden Komplexität kommen die Auswirkungen von Chemotherapien, der Bestrahlung und immunologischen Veränderungen bei malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit HSZT therapiert werden, auf das KMM hinzu. Unser Verständnis dieser Wechselwirkungen steht noch am Anfang, aber die Hoffnung besteht, dass unsere Kenntnis des KMMs zu innovativen, auf das KMM abzielenden Therapieformen führen wird, mit denen wir die Behandlung hämatologischer Erkrankungen im Allgemeinen sowie spezifisch die autologe und allogene HSZT verbessern können.

Die Autoren



Prof. Dr. Daniela S. Krause

Professorin, Forschungsgruppenleiterin und
Fachärztin für Labor- und Transfusionsmedizin
Goethe Universität, Frankfurt am Main
c/o Georg-Speyer-Haus
Institut für Tumorbologie und Experimentelle
Therapie
krause@gsh.uni-frankfurt.de



Alona Dehtiarova

Fachärztin für Innere Medizin
Georg-Speyer-Haus
Institut für Tumorbologie und Experimentelle
Therapie
a.dehtiarova@georg-speyer-haus.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de