



Durch die Nabelschnur gewonnene Stammzellen können lebensrettende Behandlungen ermöglichen.

© Phymart Studio / Getty Images / iStock (Symbolbild mit Fotomodell)

Nabelschnurspende und perinatale Stammzellen

Von der Forschung zur klinischen Anwendung

Christian Breymann

Die Nutzung von perinatalen Stammzellen hat in der regenerativen Medizin und Immunmodulation in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Autologe Anwendungen gewinnen zunehmend an Bedeutung. Fortschritte in der Forschung zeigen unter anderem vielversprechende Ergebnisse bei neurologischen Erkrankungen, bronchopulmonaler Dysplasie und Autoimmunerkrankungen.

Die erste erfolgreiche Nabelschnurstammzellentransplantation fand 1988 bei einem Kind mit Fanconi-

Anämie statt, das Stammzellen seiner Schwester erhielt. Während die heterologe Anwendung von Stammzellen aus

der Nabelschnur seit Jahrzehnten etabliert ist, war die Anwendung autologer Stammzellen nach autologer Spende (Spende von und für das gleiche Individuum) bis vor Kurzem noch eine Zukunftsvision.

Im Jahr 2007 wurde von einer Züricher Forschungsgruppe die erste aus Stammzellen generierte Herzklappe beschrieben, wobei die Zellen damals aus Fruchtwasser meiner Forschungsgruppe gewonnen wurden [1]. Seither hat die Stammzellenforschung und auch klinische Forschung zur Anwendung von perinatalen Stammzellen stark zugenommen, insbesondere auch durch neuere Stammzellenquellen aus Nabelschnurgewebe (**Abb. 1**) und Plazentagewebe.

Derzeit sind circa 533 Stammzellenbanken registriert, davon sind 379 autologe beziehungsweise private Banken und 154 öffentliche Banken, die vor allem fremdgerichtet Spenden bearbeiten. Die meisten Banken lassen sich in den USA, Europa und Asien finden (parentsguidecordblood.org)



Abb. 1: Röhrchen mit Nabelschnurstammzellen (mesenchymale Stammzellen) in Biobank

© Amelie Benoist / BSIP / Image Point Fr / mauritius images

Die wichtigsten adulten perinatalen Stammzellen sind die mesenchymalen Stammzellen (MSC), die sich in verschiedene Gewebearten differenzieren können wie Nervengewebe, Blutzellen, Knochengewebe, Fettgewebe, Muskelgewebe, Epithelzellen und Haut, Herzgewebe und endokrines Gewebe (**Abb. 2**).

Die MSC können sowohl aus Nabelschnurblut als auch Nabelschnurgewebe, insbesondere der Whartonschen Sulze, aus Plazenta- und Choriongewebe, aus Amnionmembranen und Fruchtwasser isoliert werden [2]. Aus praktischen Gründen und da hygienisch und technisch relativ einfach durchführbar, werden aktuell Nabelschnurblut, -gewebe und in einigen Ländern wie in der Schweiz auch Plazenta hierfür gesammelt und weiterverarbeitet. Die Beschaffung und Isolierung der Ausgangsmaterialien bei der Geburt des Kindes sind einfach und ethisch unbedenklich. Die Vorteile des Sammelns der perinatalen Zellen sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Natürlich müssen die Verfahren in Zukunft Good-Clinical-Practice(GCP)-konform korrekt protokolliert und auf höchste Sorgfalt und Sicherheit bei der Verarbeitung geachtet werden. Eltern sowie Ärzte und Ärztinnen sollten nur mit seriösen sowie zertifizierten und anerkannten Stammzellenbanken zusammenarbeiten. Bei der Abnahme von Nabelschnurblut und Gewebe soll der Arzt oder die Ärztin auf die wichtigen Prämissen „steril und viel“ achten. Es soll also zu keiner Kontamination kommen und es soll so viel Blut wie möglich gesammelt werden. Dies gilt vor allem an den Kliniken, an denen noch kein Nabelschnurgewebe oder Plazenta eingelagert wird, wobei dies in Zukunft bei allen Stammzellenbanken Standard sein wird.

Neben der bekannten Anwendung der Stammzellen bei hämatogenen Erkrankungen haben klinische Studien der Anwendung zur regenerativen Medizin und Immunmodulation nunmehr zugezogen. In einer Übersichtsarbeit von Riszl et al. werden 57 Studien mit insgesamt 814 Patientinnen und Patienten beschrieben (davon 16 kontrollierte Studien), vor allem im Bereich der Neurologie, Diabetes, Herzerkrankungen, Muskelkrankungen und Autoimmunerkrankungen [3]. 43 von 57 Studien zeigen

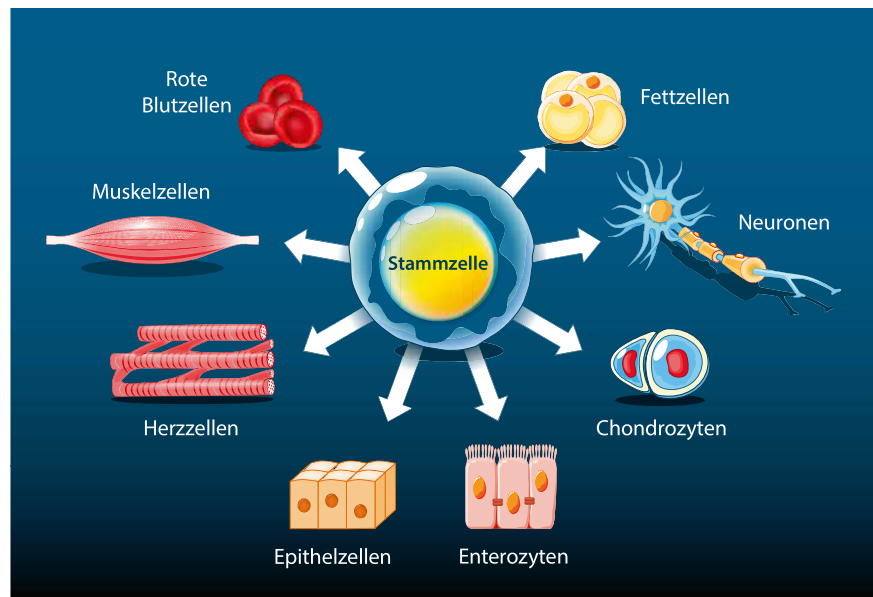


Abb. 2: Mesenchymale Stammzellen können sich in verschiedene Gewebearten differenzieren.

dabei positive Ergebnisse der Stammzellenanwendung.

Nachfolgend werden neue wichtige Indikationen der möglichen Stammzellentherapie vorgestellt.

Zerebralparese, perinataler Hirnschaden

Die Prävalenz der Zerebralparese in Deutschland liegt bei circa 2–2,5 Fällen pro 1.000 lebendgeborenen Kindern, das wären 2.000–2.500 Neugeborene pro Jahr. Die Zerebralparese ist eine komplexe und multifaktorielle Erkrankung aufgrund von Schädigungen des sich entwickelnden Gehirns. Ursachen können arterielle und venöse Infarkte, Entzündungen und Meningitis, Blutungen und Ischämien sein.

Diese führen bei den Kindern zu Paresen verschiedener Ausprägung, Spastiken, Dyskinesien, Ataxien und kognitiven Störungen. Die motorischen Störungen werden international im „gross motor function classification system“ (GMFCS) klassifiziert (netzwerk-cerebralparese.de).

Erste positive Ergebnisse der Stammzellengabe bei Zerebralparese wurden von Joanne Kurtzberg beschrieben, die Nabelschnurblutstammzellen bei verschiedenen erworbenen neurologischen Erkrankungen von Kindern zwischen

sechs Monaten und vier Jahren anwendete [4]. Im Jahr 2022 konnte ihre Gruppe in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie in Abhängigkeit der Stammzellendosis ($> 2 \times 10^7$ Zellen/kgKG) positive Effekte auf die Motorik, die Verhaltensentwicklung und die neuronale Vernetzung („brain connectivity“) zeigen. Die Forschenden gehen davon aus, dass die transfundierten Zellen einerseits eine parakrine Funktion zeigen und sie die neuronale Vernetzung fördern, aber auch in neuronale Progenitorzellen mit neuronalem Phänotyp differenzieren können, die Gewebeschäden reparieren können.

Wichtig ist zu erwähnen, dass die Autorinnen und Autoren auch von einer sicheren, also nebenwirkungsarmen Therapie sprechen. Von 184 Kindern mit insgesamt 198 Infusionen zeigten drei Kinder (1%) leichte bis mittelschwere unerwünschte Nebenwirkungen, was die Therapie als sicher einschätzbar macht, zumindest über den Überwachungszeitraum.

Die polnische Forschungsgruppe um Boruckowski zeigte in einer retrospektiven Studie an 54 Kindern mit Zerebralparese einen positiven Effekt von MSC-Infusionen (MSC aus der Nabelschnur) auf Muskelfunktionen und Bewegungen, aber vor allem auch auf kog-

Es weht ein frischer Wind beim Endometriumkarzinom

Die erste innovative Erstlinientherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem **Endometriumkarzinom mit pMMR^{1,2,*}**

pMMR-EC

LYNPARZA® + IMFINZI® Regime^{1,2,#}

Bei pMMR-Patientinnen zeigte **das LYNPARZA® + IMFINZI® Regime vs. Carboplatin und Paclitaxel:^{1-5,*}**



Verlängerung des mPFS
mPFS: 15,0 vs. 9,7 Monate^{3,‡}



Verdoppelung der mDoR
mDoR: 18,7 vs. 7,6 Monate^{4,§}



Positiver OS-Trend
mOS: NE vs. 25,9 Monate^{5,§}



Bei weitestgehend bekanntem und handhabbarem Verträglichkeitsprofil¹⁻³

Auch NEU: IMFINZI® Regime beim dMMR-EC^{2,#}

CP: Carboplatin und Paclitaxel | **dMMR:** Mismatch-Reparatur-Defizienz | **EC:** Endometriumkarzinom | **HR:** Hazard Ratio | **ITT:** Intention-to-Treat | **KI:** Konfidenzintervall | **mDoR:** Mediane Dauer des Ansprechens | **MMR:** Mismatch-Reparatur | **(m)OS:** (Medianes) Gesamtüberleben | **NE:** Nicht erreicht | **pMMR:** Mismatch-Reparatur-Profilizienz | **mPFS:** Medianes progressionsfreies Überleben | * Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie infrage kommen. dMMR-Patientinnen erhalten laut Zulassung eine Therapie mit Carboplatin, Paclitaxel und IMFINZI®, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® (IMFINZI® Regime). pMMR-Patientinnen erhalten laut Zulassung eine Therapie mit Carboplatin, Paclitaxel, IMFINZI® und eine anschließende Erhaltungstherapie mit LYNPARZA® plus IMFINZI® (LYNPARZA® + IMFINZI® Regime). Die Erhaltungstherapie wird dann gegeben, wenn die Erkrankung während der Therapie mit Carboplatin, Paclitaxel und IMFINZI® nicht progredient war. | # LYNPARZA® + IMFINZI® Regime: Carboplatin, Paclitaxel und IMFINZI®, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit LYNPARZA® und IMFINZI® bei Patientinnen mit pMMR-Tumoren. IMFINZI® Regime: Carboplatin, Paclitaxel und IMFINZI®, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® bei Patientinnen mit dMMR-Tumoren. | ‡ In der Zulassungsstudie DUO-E lag das mediane PFS in der präspezifizierten Subgruppe der pMMR-Patientinnen unter dem LYNPARZA® + IMFINZI® Regime bei 15,0 vs. 9,7 Monaten unter CP (HR: 0,57 (95%-KI: 0,44-0,73)). Dies entspricht einem 43 % geringeren Risiko für Progression oder Tod. Vordefinierte explorative Subgruppenanalyse der pMMR-Subgruppe (80 % der ITT-Population), (Data Cut-Off: 12. April 2023). Der MMR-Status wurde anhand des immunohistochemischen MMR-Panels von Ventana bewertet. Die Raten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. | § In einer explorativen Post-hoc-Analyse der DUO-E-Studie wurde die Dauer des Ansprechens in der pMMR-Subgruppe untersucht (Data Cut-Off: 12. April 2023); DoR ist die Zeit vom ersten bestätigten vollständigen/partiellen Ansprechen bis zum Zeitpunkt der Progression oder der PFS-Zensurierung. Die Ansprechraten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Nach 24 Monaten lag die DoR unter dem LYNPARZA® + IMFINZI® Regime bei 37,8 % vs. 12,1 % unter CP. | § Ergebnisse einer explorativen Post-hoc-Analyse nach MMR-Status. (Datenreife: 29,2 %); bei pMMR-Patientinnen wurde das mediane OS unter dem LYNPARZA® + IMFINZI® Regime zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht vs. 25,9 Monate unter CP (HR: 0,69 (95%-KI: 0,47-1,00)). Die mediane Dauer der Follow-up-Phase für das OS betrug für die pMMR-Subpopulation 18,6 (CP), 18,2 (IMFINZI® Regime) und 18,4 Monate (LYNPARZA® + IMFINZI® Regime). | 1. Fachinformation LYNPARZA® 100mg/ 150mg Filmtabletten (Stand Q3/2024). | 2. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Q3/2024). | 3. Westin SN, et al. J Clin Oncol 2024;42:283-99, DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132. | 4. Chon HS, et al. 2024 SGO Annual Meeting. | 5. Baurain JF, et al. 2024 SGO Annual Meeting.



LYNPARZA®
Pflichttext



IMFINZI®
Pflichttext

Weitere Informationen finden Sie auch auf astrazeneca.de



Tab. 1: Vorteile der perinatalen Stammzellenkonservierung

- unter Einhaltung der Richtlinien technisch einfach durchführbar
- Nabelschnurblut, -gewebe und Plazenta sind als Quellen zugänglich
- perinatale Stammzellen sind im Allgemeinen nicht viral oder bakteriell kontaminiert
- perinatale Stammzellen haben ein hohes Teilungs- und Differenzierungspotenzial
- die Gewinnung der wertvollen MSC ist möglich
- gerade MSC haben ein hohes therapeutisches Potenzial
- bei neurodegenerativen, immunologischen, pulmonalen Erkrankungen
- als Quelle von immunmodulatorischen und geweberegenerativen Prozessen
- als Quelle von extrazellulären Vesikeln (Plazenta)

MSC = mesenchymale Stammzellen

nitive Funktionen wie Kommunikation, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Interessant ist dabei, dass die Eltern der Kinder bei der subjektiven Beurteilung mitbeteiligt waren und weitgehend die objektiven Befunde bestätigten [5].

Dieselbe Gruppe veröffentlichte eine Studie, die den Einfluss der MSC-Therapie auf die Motorfunktionen („gross motor function measure“, GMFM) bei 152 Kindern mit Zerebralparese untersuchte. Diese zeigt für alle Schweregrade der GMFM-Gruppen Verbesserungen nach vier MSC-Infusionen [6]. Positive Resultate konnten auch in einer Phase-I-Studie bei der Anwendung bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen gefunden werden, bei der Kinder sechs und zwölf Monate nach Therapie Verhaltensverbesserungen zeigten [7].

Die genauen Mechanismen der Wirkung der MSC bei neurodegenerativen Erkrankungen ist nicht bekannt. Man geht von Effekten auf geschädigte Mikroglia und Neuronen durch mitochondriale Substanzen aus, wodurch einerseits die Neurogenese, Angiogenese und Immunmodulation gefördert und andererseits oxydativer Stress, Apoptose und Neurotoxizität in verschiedenen Hirnregionen gehemmt werden [8].

Bronchopulmonale Dysplasie

Wie die Zerebralparese ist die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) eine häufige und gefürchtete Komplikation vor allem bei kleinen Frühgeborenen (< 1.000 g). In Abhängigkeit des Alters bei Geburt beträgt die Prävalenz der BPD bei Frühgeborenen 10–40 %. Auslöser der BPD beim Neugeborenen sind Gewebeschäden durch Beatmung. Aktuell sind mindestens elf klinische Stu-

dien zum Einsatz von MSC bei BPD registriert [9].

In einer kürzlich erschienen Studie aus Korea, bei der Kinder mit BPD über fünf Jahre beobachtet wurden, die einerseits mit MSC, andererseits konventionell behandelt wurden, zeigte sich eine notfallmäßige Wiederaufnahme der Kinder bei 36 % versus 68 % der Kinder ohne MSC-Therapie und eine Sauerstoffabhängigkeit im Intervall von 3,6 % versus 29 % (ohne MSC-Therapie) [10]. Die Unterschiede lassen sich durch positive Effekte der MSC-Infusionen auf die alveoläre Architektur, erhöhte Kollagenbildung, verminderte Fibrose, verminderte Entzündungsreaktionen und schließlich einer verbesserten Ventilation erklären [11].

Autoimmunerkrankungen

Derzeit konzentrieren sich auch viele klinische Studien auf den Einfluss der MSC bei Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis und Psoriasis.

Als Beispiel sei eine Phase-I/II-Studie mit Psoriasis-Erkrankten erwähnt, die eine deutliche Verbesserung beziehungsweise einen Anstieg der T-regulatorischen Helferzellen (T_{reg}) zeigte, was die zytokinabhängige Entzündung hemmt und die Immuntoleranz verbesserte [12]. Die Teilnehmenden zeigten deutliche klinische Verbesserungen der Psoriasis-Erkrankung in der Studie.

Fazit

Perinatale Stammzellen aus Nabelschnurblut und Gewebe und insbesondere MSC haben ein hohes Potenzial in der Anwendung im Bereich der regenerativen Medizin. Die Effekte können

geweberegenerativ sein und immunmodulatorisch. Die Mechanismen sind vielfältig und beinhalten eine Gewebedifferenzierung und Erneuerung, mitochondriale Modulierung, Immunmodulation und die Freisetzung von extravesikulären Vesikeln [13, 14, 9]. Die Beschaffung und Isolierung der Ausgangsmaterialien bei der Geburt des Kindes sind einfach und ethisch unbedenklich. Die Verfahren sollten zukünftig GCP-konform protokolliert werden und es sollte mit zertifizierten und anerkannten Stammzellenbanken zusammengearbeitet werden. Bei der Abnahme von Nabelschnurblut und Gewebe ist auf die wichtigen Prämissen „steril und viel“ zu achten.

Literatur

1. Schmidt D et al. Circulation 2007;116(Suppl 11):164-70
2. Torre P, Flores AI. Genes (Basel) 2020;12:6
3. Rizk M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23:1607-13
4. Sun JM et al. Dev Med Child Neurol 2022;64:1477-86
5. Boruczowski D, Zdolińska-Malinowska I. Stem Cells Int 2019;2019:7402151
6. Chrościńska-Kawczyk M, Zdolińska-Malinowska I, Boruczowski D. Stem Cell Rev Rep 2024; <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10742-2>
7. Sun JM et al. Stem Cells Transl Med 2020;9:1137-46
8. Vassal M et al. Mol Neurobiol 2024; <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04246-w>
9. Kulus M et al. Cells 2021;10:3278
10. Ahn SY et al. Thorax 2023;78:1105-10
11. Chia WK et al. Front Pediatr 2021;9:615508
12. Cheng L et al. Signal Transduct Target Ther 2022;7:263
13. Russo E et al. Cells 2023;12:2347
14. Couto PS et al. Regen Med 2019;14:309-19



Prof. Dr. med. Christian Breymann
Institut Gyn-Perinatal
Zürich
Ärztzentrum Hirslanden
Seefeld
Seefeldstr 214
8008 Zürich
Schweiz
breymann@
gyn-perinatal.com