



Pressemitteilung

München, 28. September 2022

Wie Blutstammzelltransplantation unter nicht-verwandten Menschen verbessert werden kann

Die Blutstammzelltransplantation unter nicht-verwandten Menschen ist eine lebensrettende Behandlung bei schwerwiegenden Erkrankungen des blutbildenden Systems. Jedoch sind auch mit gut passenden Spender:innen Risiken und Nebenwirkungen immer noch beträchtlich. Forschende um Dr. Daniel Fürst, Dr. Joannis Mytilineos und Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier vom Universitätsklinikum Ulm und dem DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen untersuchen genetische Merkmale, die die Verträglichkeit von Patient:in und Spender:in beeinflussen können und haben hierbei neue Zusammenhänge entdeckt. Das Projekt wurde von der Wilhelm Sander-Stiftung gefördert und in 2021/22 publiziert.

Die Blutstammzelltransplantation gibt Betroffenen mit lebensbedrohlichen Erkrankungen des Knochenmarks die Chance auf Heilung. Die Transplantation von Blutstammzellen ist jedoch eine eingreifende Behandlung mit einer Vielzahl von Komplikationsmöglichkeiten, welche die Lebensqualität stark einschränken können. Durch Auswahl möglichst gut passender Spender:innen können diese Komplikationen reduziert werden. Über die Jahre konnten die Überlebensraten der Betroffenen durch Optimierung der Spender:innenauswahl verbessert werden. Die Analyse von genetischen Merkmalen von Spender:innen und Betroffenen gibt Aufschluss über deren Einfluss auf die Gewebeverträglichkeit. Die Forschenden aus dem Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT) und dem Universitätsklinikum Ulm arbeiten daran, diese Erkenntnisse zu erweitern. Hierfür untersuchten sie genetische Merkmale, die in Zukunft dabei helfen könnten, besser passende Spender:innen auszuwählen.

Differenzen bei Spender:innenauswahl vermeiden

Grundsätzlich ist bei der Auswahl von Stammzellspender:innen eine Übereinstimmung der jeweiligen Gewebemerkmale von Patient:in und Spender:in günstig. Die wichtigsten sind die HLA-Merkmale. Bei HLA (Humane Leukozyten-Antigene) handelt es sich um Strukturen auf der Oberfläche der Körperzellen, durch die unser Immunsystem zwischen eigenem und fremdem Gewebe unterscheiden kann. Für das HLA-Merkmal HLA-DPB1 kann jedoch häufig kein:e identische:r Spender:in gefunden werden, so dass Modelle entwickelt wurden, die die Verträglichkeit unterschiedlicher HLA-DPB1 Merkmale vorhersagen können. Die wichtigsten Modelle sind das T Zell Epitop und das HLA-DPB1 Expressionsmodell. Diese Modelle wurden an einer großen Kohorte von deutschen Betroffenen untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass beide Modelle unabhängig voneinander gültig sind und zusammen betrachtet werden müssen. Zusätzlich wurde das Vorhandensein von zwei HLA-DPB1 Differenzen als weiterer Risikofaktor



bestätigt. Diese Erkenntnisse ermöglichen es, genetische Risikokombinationen für das Merkmal HLA-DPB1 zu vermeiden, die mit erhöhter transplantationsbedingter Sterblichkeit einhergehen.

Die HLA-DRB3/4/5 Gene sind weitere Parameter aus der Familie der klassischen HLA-Gewebemerkmale. Es gab bereits aus anderen Studien erste Hinweise, dass Unterschiede in diesen Genen zwischen Patient:in und Spender:in mit erhöhten Komplikationsraten nach Stammzelltransplantation einhergehen. Bislang werden diese Merkmale nicht in die Spenderauswahl miteinbezogen. Auch wenn Patient:in und Spender:in bezüglich der anderen HLA Gene komplett identisch sind, treten dennoch in einem relevanten Anteil der Fälle (12,5 %) Unterschiede in den HLA-DRB3/4/5 Genen auf. Bei einem entsprechenden Unterschied war die Sterblichkeitsrate gegenüber Fällen ohne Unterschied um 25 % erhöht (Abb. 1). „Daher raten wir, entsprechende Differenzen bei der Spender:innenauswahl zu vermeiden“ resümiert Daniel Fürst.

Zusammenspiel von bestimmten Erbgut-Merkmal mit HLA-Merkmal

Ein Merkmal im Erbgut mit der Bezeichnung rs2204985 beeinflusst die Reifung von weißen Blutkörperchen. Rund ein Viertel der Menschen weisen eine Variation in diesem Merkmal auf, die zu einer weniger breit gefächerten Ausreifung des Immunsystems führt. Dies hat für gesunde Spender:innen vermutlich keine Bedeutung, scheint jedoch im Rahmen einer Blutstammzelltransplantation für Betroffene eine große Auswirkung zu haben, wenn zusätzlich zu dieser genetischen Eigenschaft noch eine HLA-Differenz vorliegt. Anhand einer großen Gruppe von Transplantationspaaren konnte festgestellt werden, dass das Sterblichkeitsrisiko um 48 % erhöht ist, während bei Spender:innen, die das entsprechende Merkmal nicht aufweisen das Sterblichkeitsrisiko nur unwesentlich höher ist als bei komplett passenden (Abb. 2). Dieses genetische Merkmal könnte folglich für Betroffene, für die kein:e komplett passende:r Spender:in verfügbar ist, dazu beitragen, die bestmögliche Stammzellenspende zu finden und somit die Erfolgsaussichten einer Transplantation zu verbessern.

In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Differenzen im HLA-G Gen, das aktuell nicht routinemäßig bestimmt wird, nach Transplantation zu einem signifikant höheren Risiko für eine unerwünschte chronische Immunreaktionen des sich bildenden neuen Immunsystems führt. Dieses greift dann eigentlich gesunde Patientenzellen an. Nach Blutstammzelltransplantation ist in der Regel immer eine zumindest zeitweise Unterdrückung des Immunsystems notwendig. Diese Erkenntnis könnte bei der Auswahl von geeigneten Medikamenten zur Behandlung und Prävention solcher unerwünschter Immunreaktionen unterstützen.

(5.446 Zeichen inkl. Leerzeichen)

*Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.



Wilhelm Sander-Stiftung: Partnerin innovativer Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit insgesamt knapp 163.000 Euro über 24 Monate unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 270 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungsstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Kontakt

Konstanze Adam
Wilhelm Sander-Stiftung
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit & Stiftungskommunikation
Tel.: +49 (0) 89 544187-0
E-Mail: adam@sanst.de

Universitätsklinikum Ulm

Im Universitätsklinikum Ulm werden jährlich rund 50.000 Patient*innen stationär behandelt. Hinzu kommen knapp 300.000 ambulante Quartalsfälle. Rund 6.000 Mitarbeiter*innen leisten an den Standorten des Klinikums universitäre Spitzenmedizin. Mit 29 Kliniken und 16 Instituten bietet das Universitätsklinikum den Patient*innen eine stationäre und ambulante Krankenversorgung auf höchstem Niveau. Das Universitätsklinikum Ulm verfügt über 1.200 Betten und ist das größte Klinikum zwischen Ost-Württemberg, Schwäbischer Alb, Bodensee und Allgäu. An der Ulmer Universität absolvieren rund 3.350 Studierende ein Studium an der Medizinischen Fakultät. Das Universitätsklinikum Ulm ist eines von vier Universitätskliniken in Baden-Württemberg.

DRK – Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

Die DRK – Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH gehört zu den großen transfusionsmedizinischen Einrichtungen Deutschlands. Mit der Entgegennahme von Blutspenden, deren Aufbereitung und der Versorgung der Krankenhäuser mit Blutprodukten stellt das Unternehmen heute ca. 90 % der Versorgung in Baden-Württemberg und Hessen sicher. Es werden in beiden Bundesländern ca. 440 Krankenhäuser mit Blut und Blutprodukten versorgt. In Baden-Württemberg und Hessen finden wöchentlich ca. 100 Blutspendeaktionen statt, die in Zusammenarbeit mit den regionalen Gliederungen des Deutschen Roten Kreuz durchgeführt werden. Die DRK – Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH ist an den Standorten Baden-Baden, Mannheim, Ulm, Frankfurt und Kassel vertreten. Darüber hinaus wurde mit dem Universitätsklinikum Ulm das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, mit dem Universitätsklinikum Tübingen das Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen und mit dem Universitätsklinikum Heidelberg das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg gegründet.

Wissenschaftliche Ansprechperson

PD Dr. med. Daniel Fürst
Facharzt für Transfusionsmedizin, Fachimmungenetiker (DGI)
Abteilungsleiter Transplantationsimmunologie



Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH
Ein Gemeinschaftsunternehmen des DRK-Blutspendedienstes
Baden-Württemberg - Hessen gGmbH und des Universitätsklinikums Ulm AöR
Helmholtzstr 10
89081 Ulm
Tel.: +49 (0) 731 150 524
E-Mail: D.Fuerst@blutspende.de

Originalpublikation

1. Mytilineos D, Tsamadou C, Neuchel C, Platzbecker U, Bunjes D, Schub N, Wagner-Drouet E, Wulf G, Kröger N, Murawski N, Einsele H, Schaefer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Kaufmann M, Dürholt M, Hertenstein B, Klein S, Ringhoffer M, Mueller CR, Frank S, Schrezenmeier H, Fuerst D, Mytilineos J. The Human Leukocyte Antigen-DPB1 Degree of Compatibility Is Determined by Its Expression Level and Mismatch Permissiveness: A German Multicenter Analysis. *Front Immunol.* 2021 Jan 25;11:614976. doi: 10.3389/fimmu.2020.614976. PMID: 33569061; PMCID: PMC7868530.

2. Tsamadou C, Engelhardt D, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, Wagner-Drouet E, Wulf G, Kröger N, Murawski N, Einsele H, Schaefer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Kaufmann M, Dürholt M, Hertenstein B, Klein S, Ringhoffer M, Frank S, Neuchel C, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Fuerst D. HLA-DRB3/4/5 Matching Improves Outcome of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2021 Dec 14;12:771449. doi: 10.3389/fimmu.2021.771449. PMID: 34970261; PMCID: PMC8712639.

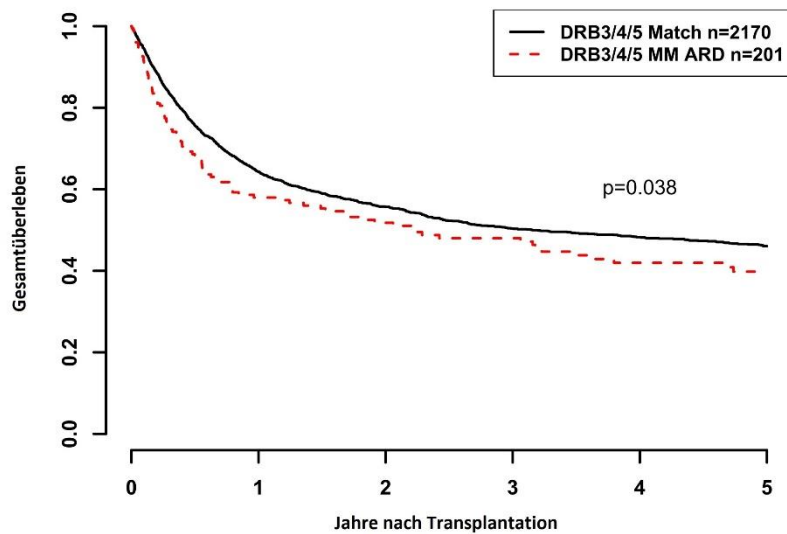
3. Tsamadou C, Gowdavalley S, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, Wagner-Drouet E, Wulf G, Kröger N, Murawski N, Einsele H, Schaefer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Kaufmann M, Dürholt M, Hertenstein B, Klein S, Ringhoffer M, Frank S, Neuchel C, Rode I, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Fuerst D. Donor genetic determinant of thymopoiesis rs2204985 impacts clinical outcome after single HLA mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jul 8. doi: 10.1038/s41409-022-01751-1. Epub ahead of print. PMID: 35804057.

Abbildungen

Zur ausschließlichen Verwendung im Rahmen der Berichterstattung zu dieser Pressemitteilung.
Hochauflösendes Bildmaterial lassen wir Ihnen gerne auf Anfrage zukommen: info@sanst.de



Abbildung 1



DRB3/4/5 Match (n)	2170	1065	643	447
DRB3/4/5 MM ARD (n)	201	91	61	36

Bildunterschrift

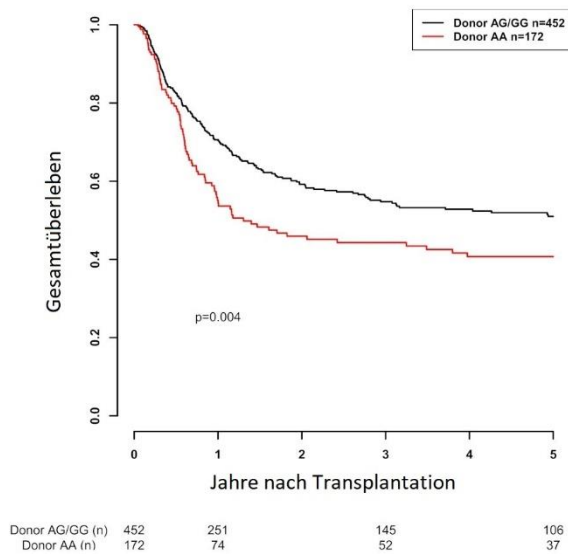
Unterschied beim Anteil der überlebenden Transplantatempfänger ohne DRB3/4/5 Differenz (schwarz) gegenüber Transplantatempfängern mit DRB3/4/5 Differenz (rot) in Abhängigkeit von der Zeit nach Transplantation in Jahren.

Bildquellen

© Daniel Fürst



Abbildung 2



Bildunterschrift

Unterschied beim Anteil überlebender Patienten mit günstigem rs2204985 Merkmal beim Spender (schwarz) im Vergleich zu ungünstigem Merkmal (rot) in Abhängigkeit von der Zeit nach Transplantation in Jahren in der Gruppe der Transplantationspaare mit einer HLA-Differenz.

Bildquelle

© Daniel Fürst

Weitere Informationen

www.wilhelm-sander-stiftung.de