

Zelltherapie des Diabetes mit Stammzellen

PD Dr. med. J. Seißler, Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf

Einleitung.

Der Diabetes mellitus umfasst alle Erkrankungen, die zu chronisch erhöhten Blutzuckerwerten (Hyperglykämie) führen. Die häufigsten Krankheitsformen sind der Typ 1 und der Typ 2 Diabetes. Neben akuten Entgleisungen des Blutzuckerspiegels stellt das Hauptproblem die Entwicklung schwerer Folgeerkrankungen der kleinen und großen Gefäßen des Körpers dar, die zur einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen: Erkrankungen der Niere (Nephropathie), die zum Nierenversagen führen können, des Auges (Retinopathie) mit der Gefahr der Erblindung, des Nervensystems (Neuropathie) und arteriosklerotischen Veränderungen mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Herzinfarktes, Schlaganfalles oder Durchblutungsstörungen der Beingefäße. Um das Auftreten dieser Begleiterkrankungen zu verhindern, muss eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung erzielt werden.

Die Diabeteserkrankung stellt ein enormes medizinisches und gesundheitspolitisches Problem dar. Die Prävalenz des Diabetes mellitus (vor allem des Typ 2 Diabetes) nimmt in den letzten Jahrzehnten stetig zu. Heute sind in Deutschland etwa 6-7 Millionen Menschen an einem Diabetes erkrankt. Im Alter über 55 Jahre weist bereits mehr als 40% der Bevölkerung eine Störung des Glukosestoffwechsel auf. Es wird erwartet, dass sich in den nächsten 20 Jahren die Zahl der Diabetiker mehr als verdoppeln wird. Die Entwicklung neuer Wege für der Behandlung der Patienten und für die Krankheitsprävention sind deshalb dringend notwendig.

Der Typ 1 Diabetes mellitus entsteht durch eine komplette Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen der Langerhans Inseln in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas). Durch den Insulinmangel entstehen lebensbedrohliche Störungen im Blutzucker-Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Zur Behandlung des Typ 1 Diabetes muss das Insulin, welches der Körper normalerweise selbst produziert, in Abhängigkeit von den aktuellen Blutzuckerwerten und der Nahrungsaufnahme substituiert werden. Typ 1 Diabetiker müssen deshalb lebenslang mehrmals täglich Blutzuckerbestimmungen durchführen und Insulin mit einer Spritze injizieren.

Beim Typ 2 Diabetes besteht meist eine Kombination aus verminderter Insulinempfindlichkeit und Insulinsekretionsstörung. Typ 2 Diabetikern können bei Beginn der Erkrankung durch Umstellung der Ernährung und ggf. durch die Gabe von antihyperglykämisch wirkenden Tabletten behandelt werden. Im Langzeitverlauf (nach 15-20 Jahren) kommt es jedoch häufig zu einer Erschöpfung der Beta-Zellen, so dass dann auch eine Einstellung auf Insulin notwendig werden kann.

Um den Typ 1 Diabetes zu heilen, wäre es notwendig, dem Körper neue funktionsfähige Beta-Zellen zuzuführen. Dieses Konzept wurde bestätigt durch den Nachweis der Stoffwechsellnormalisierung nach Transplantation des gesamten Pankreasorgans oder von aus dem Pankreas von Organspendern isolierten Beta-Zellen. Allerdings müssen die Patienten nach der Transplantation immunsupprimierende Medikamente einnehmen, die mit Nebenwirkungen verbunden sind. Darüber hinaus ist die Zahl der verfügbaren Spenderorgane viel zu gering, um die große Zahl der Diabetiker behandeln zu können. Eine gänzlich neue Alternative zur Gewinnung einer großen Masse von Spenderzellen ist die Herstellung von Beta-Zellen aus Stammzellen.

Was sind Stammzellen?

Stammzellen sind unreife Vorläuferzellen des Körpers, welche die Fähigkeit besitzen, sich selbst zu vermehren und deren Tochterzellen sich zu ausgereiften, voll funktionsfähigen Körperzellen entwickeln können. Bei der Arbeit mit Stammzellen ist zwischen embryonalen und adulten Stammzellen zu unterscheiden. Embryonale Stammzellen können aus der inneren Zellmasse des frühen Embryos, der sogenannten Blastozyste, isoliert und in der Zellkultur vermehrt werden. Unter geeigneten Zellkulturbedingungen, die schon sehr gut erforscht sind, lassen sich Zelllinien embryonaler Stammzellen etablieren, die sich im Prinzip unbegrenzt vermehren können. Sie besitzen pluripotente Fähigkeiten, d.h. aus diesen Zellen können im Prinzip alle möglichen Zelltypen und Gewebe des Körpers hergestellt werden.

Der zweite Typ von Stammzellen sind Zellen, die im Körper von Erwachsenen aus verschiedenen Organen isoliert werden können. Anders als noch vor kurzem angenommen geht man heute davon aus, dass in vielen Organen teilungs- und differenzierungsfähige adulte Vorläuferzellen vorhanden sind. Diese Zellen können in mehrere verschiedene, aber nicht in alle Zelltypen des Organismus ausdifferenzieren. Im Gegensatz zu den embryonalen Stammzellen sind adulte Stammzellen noch relativ schlecht charakterisiert.

Welche Ergebnisse wurden bisher beim Diabetes mellitus erzielt?

Wie bei den meisten Erkrankungen (mit Ausnahme einiger hämatologischer Erkrankungen) steht die Therapie mit Stammzellen auch beim Diabetes noch in der Entwicklungsphase. Verschiedene Forschergruppen haben in den letzten Jahren Methoden entwickelt in der Zellkultur aus embryonalen Stammzellen (ES) insulinproduzierende Zellen anzuzüchten. Diese Zellen waren normalen Beta-Zellen sehr ähnlich in ihrer Morphologie und in ihrer funktionellen Aktivität. Nach der Transplantation in diabetische Mäuse konnte der Blutzucker der Empfängertiere normalisiert werden. Von großer Bedeutung ist, dass es auch mit humanen ES Zellen gelungen ist insulinproduzierende Zellen herzustellen. Hiermit konnte der Beweis erbracht werden, dass ES Zellen im Prinzip als unlimitierte Quelle für die Produktion von Beta-Zellen dienen könnten. Allerdings war sowohl bei den murinen wie bei den humanen ES Zellen die Ausbeute von differenzierten Beta-Zellen sehr gering.

Experimente zur Herstellung von Beta-Zellen aus adulten Stammzellen wurden mit Zellen aus unterschiedlichen Geweben u.a. aus dem Pankreas, den Langerhans Inseln, dem Knochenmark und Nabelschnurblut durchgeführt. Mit Präparationen von Pankreaszellen (Pankreasgangzellen, Langerhans Inseln) ist es gelungen multipotente Stammzellen anzuzüchten, die sich in der Zellkultur vermehren ließen und sich unter definierten Zellkulturbedingungen zu insulinproduzierenden Zellen weiterentwickelten. In den meisten bisherigen Studien wurde allerdings keine vollständige Ausreifung erzielt (z.B. die blutzuckerabhängige Insulinfreisetzung). Trotzdem ist es gelungen durch die Transplantation dieser Zellen den Blutzucker bei diabetischen Mäusen deutlich zu bessern bzw. zu normalisieren. Der Nachweis von humanen Zellen mit ähnlichen Eigenschaften lässt vermuten, dass sich die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen auf den Menschen übertragen lassen. Die notwendigen Kultur- und Wachstumsbedingungen für die effiziente Gewinnung von humanen pankreatischen Stammzellen sind allerdings noch nicht bekannt.

Welche Probleme sind bisher ungelöst?

Die prinzipiellen Vor- und Nachteile der embryonalen ES Zellen im Vergleich zu den adulten Stammzellen sind evident. ES Zellen stehen zwar in unlimitierter Menge zur Verfügung, aufgrund der inkompletten Differenzierung besteht jedoch die Gefahr der Transplantation unerwünschter Zelltypen und ein Risiko für die Entwicklung von Tumoren, z.B. Teratomen, aus nicht voll ausgereiften Spenderzellen. Hier muss noch nach Lösungen gesucht werden,

um einen sicheren Einsatz zu gewährleisten. Denkbar ist die Vorselektion der Zellen oder den Einbau von bestimmten Marker- oder Suizidgenen, mit denen die Zellen jederzeit nachgewiesen und bei Bedarf wieder aus dem Körper eliminiert werden können. Die Verwendung von humanen ES Zellen ist ethisch weiterhin sehr problematisch, so dass über deren möglichen Einsatz bisher kein Konsens erzielt werden konnte.

Bei der Verwendung von adulten Stammzellen besteht keine ethische Problematik und die Gefahr der Tumorentwicklung ist aus heutiger Sicht deutlich geringer. Langfristiges Ziel ist es, Stammzellen direkt vom Patienten zu gewinnen und in der Zellkultur neue Beta-Zellen herzustellen, so dass nach der Retransplantation keine Abstoßungsreaktion auftritt und auf die immunsuppressive Therapie verzichtet werden kann. Allerdings ist das Potenzial von adulten Stammzellen noch nicht vollständig geklärt. So ist bisher unklar, welcher Zelltyp (Stammzelle aus dem Pankreas, Knochenmark, anderes Gewebe?) am besten geeignet ist, um adulte Stammzellen in großer Masse anzuzüchten. Die entscheidende Frage, ob adulte Stammzellen die Fähigkeit besitzen in voll funktionsfähige Beta-Zellen auszureifen, kann ebenfalls noch nicht abschließend beantwortet werden. Momentan beschäftigen sich viele Arbeitsgruppen mit der Aufklärung der essentiellen Faktoren, die die einzelnen Entwicklungsschritte regulieren. Der Weg von der Stammzellen zur ausgereiften Beta-Zelle muss bis ins Detail entschlüsselt werden, bevor eine Anwendung beim Menschen möglich wird.

Bei der Identifizierung der molekularen Mechanismen, welche die Differenzierung in eine Beta-Zelle steuern, vereinigen sich die Forschungsprojekte der Arbeitsgruppen, die sich mit embryonalen und/oder adulten Stammzellen beschäftigen. Da bisher nicht abzusehen ist, mit welcher Stammzelle ausreichend insulinproduzierende Zellen für die klinische Transplantation gewonnen werden können, müssen parallele Untersuchungen mit beiden Stammzelltypen durchgeführt werden. Dies ist auch notwendig, um zu klären, welche Faktoren die Eigenschaften von Stammzellen ausmachen und wie sich eine ES Zelle von einer adulten Stammzelle unterscheidet. Wenn die Zellcharakteristika verstanden werden, könnte es möglich werden einer adulten Stammzelle die Eigenschaften einer ES Zelle zu übertragen. Eine Verwendung von ES Zellen wäre dann nicht mehr notwendig.

Perspektiven für die Zukunft

Die faszinierenden Ergebnisse der experimentellen Studien bei Mäusen machen berechtigte Hoffnungen, dass das Prinzip der Herstellung von Beta-Zellen aus Stammzellen auch beim Menschen funktionieren könnte. Diese Zellen könnten dann in nahezu unbegrenzter Menge als Spenderzellen für die Transplantation fungieren und die Insulinproduktion des Körpers übernehmen. Der entscheidende Vorteil gegenüber der bisherigen Therapie wäre, dass die transplantierten Zellen das Insulin angepasst an die aktuellen Blutzuckerwerte freisetzen würden und damit die Blutzuckerspiegel wie die normalen Beta-Zellen des Körpers selbst regulieren. Die Notwendigkeit der Blutzuckermessungen und der Insulininjektionen würden damit entfallen. Sicherlich sind in den nächsten Jahren noch einige Hürden zu überwinden, bis die Vision der Stammzelltherapie des Diabetes Einzug in die klinische Praxis finden kann. Es besteht aber eine realistische Hoffnung, dass diese Ziel durch intensive Forschungsarbeit mittelfristig (5-10 Jahre) erreicht werden kann. Hiermit könnte eine völlig neue Therapieoption für die Behandlung von Typ 1 Diabetikern und insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern entwickelt werden, mit der erstmals der Diabetes geheilt werden könnte.