

## Zukünftige therapeutische Möglichkeiten

# Transplantation und regenerative Therapieoptionen

VON J. SEIBLER



Weil es nicht genügend Spenderorgane gibt und die immunsuppressive Therapie potenzielle Nebenwirkungen birgt, bleibt die Transplantation des Pankreas oder isolierter Inselzellen auf ausgewählte Patientengruppen beschränkt. Alle gentechnischen, auf Stammzellen basierenden oder xenogenen Strategien befinden sich weltweit noch im experimentellen Stadium. Die rasanten Entwicklungen der letzten Jahre machen jedoch Hoffnung, dass sich die Vision einer Heilung des Typ-1-Diabetes in den nächsten fünf bis zehn Jahren verwirklichen lässt.

**Prof. Dr. med. Jochen Seibler**

Medizinische Klinik –  
Innenstadt, Klinikum  
der LMU München



– Trotz aller Fortschritte, die mit der intensivierten Insulintherapie erzielt wurden, erreicht nur ein Teil der Typ-1-Diabetiker eine normnahe Blutzuckereinstellung. Durch eine Zellersatztherapie mit funktionell aktiven Betazellen in Form einer Pankreastransplantation oder isolierter Inselzellen gelingt dagegen eine komplette Normalisierung der Glukohomöostase ohne die Gefahr schwerer Hypoglykämien. Diese Therapieoptionen können aber nur einer kleinen Zahl von Patienten angeboten werden. Gründe sind der Mangel an Spenderorganen, technische Probleme bei der Aufbereitung der Inselzellen und Nebenwirkungen der Immunsuppression.

Große Hoffnungen werden deshalb in die in experimentellen Studien be-

schriebenen neuen Techniken gesetzt, mit denen aus Progenitorzellen oder Stammzellen in vitro oder in vivo neue Betazellen propagiert werden können.

### Die Inselzelltransplantation

Aufgrund des Mangels an Spenderorganen und der notwendigen lebenslangen Immunsuppression muss die Indikation für eine Inselzelltransplantation streng gestellt werden (Tab. 1). Geeignet sind Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, bei denen eine Nierentransplantation geplant ist oder bereits durchgeführt wurde, sodass bereits eine immunsuppressive Therapie erfolgt. Eine zweite Indikation sind schwere rezidivierende Hypoglykämien bei ausgepräg-

ter Hypoglykämiewahrnehmungsstörung.

Mit der Einführung neuer steroidfreier immunsuppressiver Therapieoptionen im Jahr 2000 (Edmonton-Protokoll) konnten die Ergebnisse der Inselzelltransplantation deutlich verbessert werden. Nach einem Jahr sind etwa 40% der Patienten, nach fünf Jahren 10% insulinunabhängig. Eine endogene Insulinsekretion ist in diesem Zeitraum noch bei 95% bzw. 80% nachweisbar [1, 2]. Diese Restsekretion kann bei Hypoglykämieproblemen ausreichen, um die Rate an schweren Hypoglykämien zu reduzieren. Die Erfolgsrate ist stark abhängig von der Zahl der transplantierten Inseln und der Erfahrung des Zentrums. Weltweit bieten diese Methode nur wenige Zentren an (in Deutschland momentan nur das Universitätsklinikum Gießen).

Dagegen wird die Pankreastransplantation in Deutschland von mehreren Zentren durchgeführt. Sie weist eine gute Erfolgsrate mit einer 5-Jahres-Insulinfreiheit von 60–70% bei einem Patientenüberleben von 80% auf [3]. Gegenwärtig werden in Deutschland pro Jahr etwa 160–180 Pankreas- und weniger als zehn Inselzelltransplantationen durchgeführt. Da durch die Transplantation hyper- und hypoglykämische Entgleisungen beseitigt sowie eine Verlangsamung der Progression diabetesassoziierter Erkrankungen erreicht werden kann, sollte bei allen

**Tabelle 1**

### Ein- und Ausschlusskriterien für eine Pankreas- und Inseltransplantation

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Terminale Niereninsuffizienz</li> <li>– Vorangegangene Nierentransplantation</li> <li>– Schwere Hypoglykämien bei Hypoglykämiewahrnehmungsstörung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Typ-2-Diabetes</li> <li>– Endogene Insulinsekretion (C-Peptid &gt; 0,5 ng/ml)</li> <li>– Kontraindikationen für Transplantation (schwere Begleiterkrankungen, z. B. Herz, Leber)</li> <li>– Kontraindikationen für Therapie mit Immunsuppressiva (floride Infektion: Hepatitis, HIV, Tbc; Malignome, Psychosen)</li> <li>– Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>– Deutliche Insulinresistenz, Übergewicht (BMI &gt; 28,0)*</li> </ul>

\* Relative Kontraindikation (nur für die Inseltransplantation)

Typ-1-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz überprüft werden, ob neben einer Nierentransplantation auch eine Pankreas- oder Inselzelltransplantation möglich ist.

Gegenüber der Pankreas- ist die Inselzelltransplantation ein risikoarmer Eingriff (CT-gesteuerte Injektion in die Pfortader unter Lokalanästhesie) und bietet die Möglichkeit, *in vitro* die Expression von Alloantigenen zu modulieren. Allerdings ist die intraportale Lage der transplantierten Inselzellen problematisch. Durch die Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems wird eine große Zahl von Inselzellen bereits in den ersten 24 Std. nach der Transplantation zerstört [4]. Deshalb wird intensiv geforscht, welche alternativen Orte ein besseres Langzeitüberleben gewährleisten können.

Obwohl die Erfolge der Inselzelltransplantation sehr ermutigend sind, wird die Anwendung der Pankreas- und Inseltransplantation durch den Mangel an geeigneten Spenderorganen limitiert bleiben.

### Zelltherapie mit Progenitor- und Stammzellen

Eine besonders interessante Zellquelle für die regenerative Therapie des Typ-1-Diabetes sind körpereigene adulte Stammzellen, die aus Geweben des Patienten isoliert werden. Da diese Zellen nach der Transplantation primär als körpereigen akzeptiert werden, könnte eine deutlich niedrigere Dosis von Immunsuppressiva eingesetzt werden, die nicht die alloreaktive Abstoßungsreaktion, sondern nur das Wiederauftreten der Autoimmunreaktion inhibiert.

Von mehreren Arbeitsgruppen konnte nachgewiesen werden, dass bei Mäusen Progenitorzellen aus duktalem Gewebe oder der Langerhans-Insel in der Zellkultur vermehrt werden können, die anschließend in insulinpositiven Zellen ausdifferenzieren können. Nach der Transplantation haben diese Zellen den Blutzucker diabetischer Mäuse normalisiert [5–7]. Mittlerweile ist es auch gelungen, ähnliche Zelltypen beim Menschen nachzuweisen und in der Zellkultur zu expandieren [8, 9].

### Humane embryonale Stammzellen

In den letzten fünf Jahren wurden Methoden entwickelt, aus humanen embryonalen Stammzellen (ES) Insulin produzierende Zellen herzustellen [10–12]. Die Verwendung von pluripotenten embryonalen Stammzellen hat den Vorteil, dass damit unlimitiert Ausgangsmaterial zur Verfügung steht. Der Nachteil ist die ethische Problematik.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann noch nicht entschieden werden, welcher Stammzelltyp am besten für die Herstellung von Betazellen geeignet ist. Mit beiden Methoden ist die Ausbeute an insulinpositiven Zellen noch gering, und die Ausreifung zu voll funktionell aktiven Betazellen ist noch nicht gelungen. Weitere umfangreiche Untersuchungen sind notwendig, um die Schritte der Differenzierung zu verstehen und die notwendigen Stimulationsreize aufzuklären. Erst dann kann eine auf Stammzellen basierende Diabetestherapie in klinischen Studien getestet werden. Anderslautende Medienberichte sind unseriös.

### Regenerationsfähigkeit der Betazellen

Ein weiterer hochinteressanter Ansatz ist die Nutzung der Regenerationsfähigkeit der Betazellen. Anders als noch vor Kurzem postuliert, haben auch adulte Betazellen die Fähigkeit, sich zu vermehren [13, 14]. Dies eröffnet die Möglichkeit, die Zahl der Betazellen nach der Inselisolierung in der Zellkultur deutlich zu vermehren.

Eine weitere Zukunftsperspektive ist die Identifizierung neuer Substanzen,

die *in vivo* die Betazellproliferation aktivieren können und somit zur Steigerung der Betazellmasse führen [14, 15]. Im Tierversuch konnte durch die Behandlung mit GLP-1-Mimetika (Exenatide) und Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmern (Sitagliptin, Vildagliptin) eine Erhöhung der Betazellmasse erzielt werden. Dieser Ansatz wäre auch besonders interessant für die große Zahl von Typ-2-Diabetikern, die in der Regel im Langzeitverlauf ein Sekundärversagen der oralen Antidiabetika aufgrund der progressiven Abnahme der Betazellzahl aufweisen. Bisher ist allerdings unklar, ob und in welchem Umfang eine solche Betazellregeneration beim Menschen überhaupt möglich ist.

### Xenotransplantation

Bei der Transplantation von Organen zwischen verschiedenen Spezies erzeugt die immunologische Barriere eine verstärkte Abstoßungsreaktion. Günstig ist bei der Inselzelltransplantation, dass die Langerhans-Inseln deutlich weniger Xenoantigene auf der Oberfläche exprimieren als andere Organe. Um die Abstoßungsreaktion weiter zu minimieren, werden derzeit doppeltransgene Schweine entwickelt, die betazellspezifisch immunologisch aktive Antigene auf der Oberfläche zeigen und damit das zelluläre Immunsystem lokal supprimieren.

Bei der Transplantation von Schweineinseln muss die Gefahr einer akzidentellen Übertragung artfremder Pathogene, besonders des mit Leukämie assoziierten porcinen endogenen Retrovirus (PERV), auf den Menschen diskutiert werden. Dieses Problem konnte in den letzten Jahren gelöst werden, da es prinzipiell möglich ist, PERV-negative Schweine zu züchten.

### Literatur unter [mmw.de](http://mmw.de)

#### Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Jochen Seißler,  
Med. Klinik – Innenstadt,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Ziemssenstr. 1, D-80336 München,  
E-Mail: [jochen.seissler@med.uni-muenchen.de](mailto:jochen.seissler@med.uni-muenchen.de)

## Literatur

1. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230–238.
2. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060–2069.
3. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19:433–455.
4. van der Windt DJ, Bottino R, Casu A, Campanile N, Cooper DKC. Rapid loss of intraportally transplanted islets: an overview of pathophysiology and preventive strategies. *Xenotransplantation* 2007; 14:288–297.
5. Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nature Medicine* 2000; 6: 278–282.
6. Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, Daniel PB, Moritz W, Muller B, Vallejo M, Thomas MK, Habener JF. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001; 50: 521–533.
7. Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, Enikolopov, Asghar Z, Wheeler MB, Korbutt G, van der Kooy D. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages. *Nat Biotechnol* 2004; 22:1115–1124.
8. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkiewicz K, Song KH, Sharma A, O'Neil JJ. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 7999–8004.
9. Hao E, Tyrberg B, Itkin-Ansari P, Lakey JR. Beta-cell differentiation from nonendocrine epithelial cells of the adult human pancreas. *Nat Med* 2006; 12:310–316.
10. D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazar S, Kelly OG, Kroon E, Baetge EE. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat Biotechnol* 2005; 23:1534–1541.
11. Baharvand H, Jafary H, Massumi M, Ashtiani SK. Generation of insulin-secreting cells from human embryonic stem cells. *Dev Growth Differ* 2006; 48: 323–332.
12. Jiang J, Au M, Lu K, Eshpeter A, Korbutt G, Fisk G, Majumdar AS. Generation of insulin-producing islet-like clusters from human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2007; 25:1940–1953.
13. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004; 429: 41–46.
14. Bouwens L, Rooman I. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev* 2005; 85:1255–1270.
15. Guz Y, Nasir I, Teitelman G. Regeneration of pancreatic beta cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes. *Endocrinology* 2001; 142: 4956–1468.