

ECTRIMS 2015

Stammzelltherapie bei Multipler Sklerose im Fokus

Eigene Stammzellen könnten fehlgeleitete Immunprozesse der Multiplen Sklerose (MS) reparieren und sogar geschädigte Nervenzellen und Myelinscheiden regenerieren. Beim ECTRIMS 2015 kamen ForscherInnengruppen aus der ganzen Welt zusammen, um die Fortschritte in den laufenden klinischen Studien zu besprechen. Große Hoffnung wird auf die Behandlung mit mesenchymalen Stammzellen (MSC) gelegt, deren Nutzen unter anderem im Rahmen der MEsenchymal-StEm-Cells-for-Multiple-Sclerosis-(MESEMS-)Studie untersucht wird. In Kürze wird auch die Salzburger Universitätsklinik für Neurologie (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Mag. Eugen Trinka) als Mitglied des Spinal Cord Injury and Tissue Regeneration Center Salzburg (SCI-TReCS) an dieser Studie teilnehmen.

Das therapeutische Spektrum an Optionen zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise erweitert. Eine durchdachte sequenzielle Anwendung dieser krankheitsmodifizierenden Therapien und ein stärker individualisiertes Behandlungskonzept könnten den Krankheitsverlauf besser in Griff bekommen. Weiterhin gibt es allerdings keine effektive Therapie um langfristig die Progression aufzuhalten, ebenso bleibt der translationale Brückenschlag für kausale und regenerative Behandlungsansätze ein Wunschdenken. Die Behandlung mit adulten Stammzellen stellt jedoch einen Hoffnungsschimmer dar und könnte sowohl Autoimmunprozesse der MS günstig beeinflussen und sogar geschädigte Nervenzellen und Myelinscheiden reparieren.¹ Im Rahmen von meist akademischen Studien wird seit einigen Jahren dieser innovative Behandlungsansatz untersucht, jedoch handelt es sich meist um monozentrische Untersuchungen mit weniger als ein Dutzend PatientInnen in den einzelnen Studien. Zu beachten ist, dass es unterschiedliche Ansätze in der Therapie mit Stammzellen gibt. Diese reichen von adulten über embryonale bis zu induzierten pluripotente Stammzellen.

Mesenchymale Stammzellen (MSC): Stammzellen besitzen die Fähigkeit, neue Körperzellen zu bilden. Sie werden in erster Linie dahingehend erforscht, inwieweit sie zerstörte Zellen, Gewebe oder Organe ersetzen, heilen oder zur Selbstheilung anregen kön-

nen. Das Knochenmark enthält zwei prototypische adulte Stammzellpopulationen: hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen (MSC). Während sich von den hämatopoetischen Stammzellen alle Blutzellen ableiten, entwickeln sich Stammzellen des mesenchymalen Zellkompartiments unter anderem in Osteozyten, Chondrozyten, Adipozyten und Myozyten.

Im Jahr 2013 waren 344 Studien zu mesenchymalen Stammzellen auf dem internationalen Portal für Studien des National Institutes of Health (NIH) registriert.² Zu den drei häufigsten Erkrankungen, bei denen MSC im Rahmen von Studien untersucht werden, zählen die Therapie des Myokardinfarkts, des Diabetes und der Graf-versus-Host-Reaktion. Die Erkenntnisse über MSC sind in den letzten Jahren weit fortgeschritten und neueste Studien weisen auf deren therapeutisches Potenzial für neurologische Erkrankungen hin.³ Die intravenöse Injektion von MSC bei Mäusen mit experimenteller allergischer Enzephalomyelitis (EAE), einem Tiermodell der MS, führten in Untersuchungen unabhängiger ForscherInnengruppen zu einer bemerkenswerten Verbesserung des klinischen Krankheitsverlaufs sowie zu einer verminderten Entzündung und Demyelinisierung. Wenn die MSC frühzeitig nach Induktion der EAE appliziert wurden, war dies mit einer verminderten Aktivierung der myelinreaktiven T- und B-Zellen assoziiert.⁴ Während MSC innerhalb des entzündeten zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen



Priv.-Doz. DDr. Johann Sellner
Universitätsklinik
für Neurologie,
Christian-Doppler-Klinik,
Paracelsus Medizinische
Universität, Salzburg

werden konnten, ist bislang nicht bestätigt, dass sie sich in Nervenzellen umwandeln können. Die weiteren Untersuchungen legten nahe, dass eine Schutzwirkung auf Neurone und andere Zelltypen, die entzündlichen und anderen toxischen Schädigungen ausgesetzt sind, induziert wurde.⁵

Spanische WissenschaftlerInnen untersuchten die Sicherheit von MSC in einer randomisierten, placebokontrollierten und gekreuzten Doppelblindstudie bei 9 PatientInnen mit schubförmiger MS.⁶ Diese waren therapierefraktär, es lag mindestens ein Schub und/oder Gadolinium-(Gd)anreichernde Läsionen im MRT in den letzten 12 Monaten vor. Am Ende der Beobachtung nach 12 Monaten sank die durchschnittliche Zahl der Gd⁺-Läsionen in der Verumgruppe ($p = 0,075$).

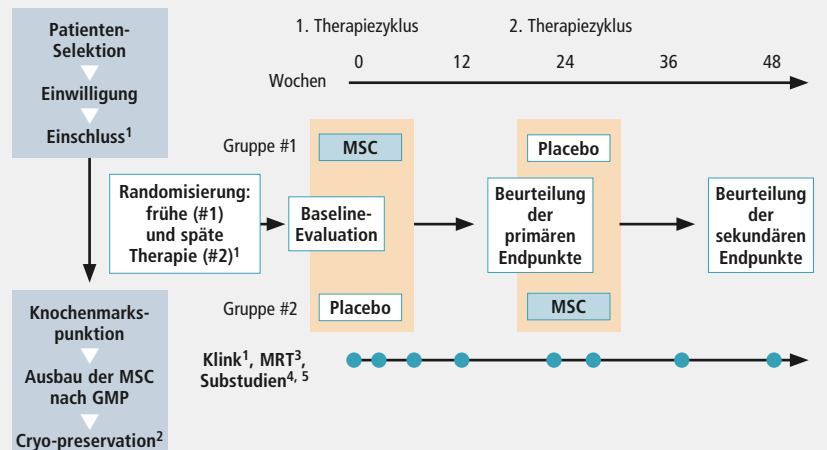
An der Universität Cambridge wurden 9 PatientInnen mit sekundär chronisch progredienter MS mit Beeinträchtigung der visuellen Bahnen (EDSS 5,5–6,5) mit MSC behandelt.⁷ Im sekundären Endpunkt zeigten sich vielbeachtete Ergebnisse. So konnte eine Verbesserung des Visus, der Latenz der visuell evozierten Potenziale und der Fläche des

Nervus opticus nachgewiesen werden. In beiden Studien wurden die MSC intravenös verabreicht, es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Aus diesen vielversprechenden präklinischen und ersten klinischen Studien wurden folgende 3 Wirkmechanismen für den Therapieerfolg verantwortlich gemacht:⁸⁻¹⁰

- neuroprotektive Effekte,
- Induktion von neuroregenerativen Vorgängen und
- die Regulation von autoimmunen Prozessen.

Zur Behandlung der MS werden auch mit autologen hämatopoetischen Stammzellen (HSCT) eine Reihe von klinischen Studien durchgeführt. Aus immunologischer Sicht könnte die HSCT eine Neuprogrammierung des Immunsystems erwirken. Allerdings ist hier der Aufwand aufgrund der vorangehenden myeloablativen oder lymphoablativen Therapie erheblich nebenwirkungsreicher. Eine solche Konditionierung ist bei der Be-

Abb. 1: Flow-Chart der MEsenchymal-StEm-Cells-for-Multiple-Sclerosis-(MESEMS-)Studie



Kooperationspartner:
 1 Universitätsklinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik, PMU Salzburg (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Mag. E. Trinka)
 2 Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, SALK, PMU Salzburg, (Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. E. Röhde)
 3 Division für Neuroradiologie, Christian-Doppler-Klinik, PMU Salzburg (Divisionsleiter: 1. OA Dr. M.R. McCoy)
 4 Institut für Molekulare Regenerative Medizin, PMU Salzburg (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. L. Aigner)
 5 Institut für Experimentelle und Klinische Zelltherapie (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. D. Strunk)
 1, 2, 4, 5 sind Mitglieder des Spinal Cord Injury and Tissue Regeneration Center Salzburg (SCI-TReCS) Konsortiums
 MSC = mesenchymale Stammzellen; GMP = Good Manufacturing Practice; PMU = Paracelsus Medizinische Universität

Tab.: Rahmenbedingungen der MEsenchymal-StEm-Cells-for-Multiple-Sclerosis-(MESEMS-)Studie

Allgemeine Kriterien	Schubförmige MS	Sekundär chronisch progrediente MS	Primär chronisch progrediente MS
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Therapieansprechen nach mind. 1 Jahr Behandlung • Krankheitsdauer 2–10 Jahre • EDSS 3,0 bis 6,5 • Alter 18–50 Jahre 	≥ 1 Schub i. d. letzten 12 Monaten oder	Erhöhung um ≥ 1 Punkt im EDSS (wenn bei Baseline EDSS ≤ 5,0) oder Erhöhung um 0,5 Punkte (wenn bei Baseline EDSS ≥ 5,5) i. d. letzten 12 Monaten und	Mit allen folgenden Eigenschaften:
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Natalizumab oder Fingolimod in den letzten 3 Monaten • Kein Interferon-beta oder Glatirameracetat innerhalb der letzten 30 Tage • Keine Kortikosteroide innerhalb der letzten 30 Tage 	≥ 2 Schübe i. d. letzten 24 Monaten oder	a) ≥ 1 Schub i. d. letzten 12 Monaten oder	a) Erhöhung um ≥ 1 Punkt im EDSS (wenn bei Baseline EDSS ≤ 5,0) oder Erhöhung um 0,5 Punkte (wenn bei Baseline EDSS ≥ 5,5) i. d. letzten 12 Monaten
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Schub innerhalb der letzten 60 Tage 	≥ 1 Gd anreichernde Läsion i. d. letzten 12 Monaten oder	b) ≥ 1 Gd anreichernde Läsion i. d. letzten 12 Monaten	b) ≥ 1 Gd anreichernde Läsion i. d. letzten 12 Monaten
	Neue T2-Läsion i. d. letzten 12 Monaten im Vergleich zu einem vorherigen MRI innerhalb der letzten 12 Monate		c) Positiver Liquorbefund: oligoklonale Banden

EDSS = expanded disability status scale; Gd = Gadolinium

handlung mit MSC nicht erforderlich. Die MSC werden unter Lokalanästhesie aus dem Beckenkamm entnommen. Das Aspirat wird anschließend unter Good-Manufacturing-Practice-(GMP-)Standards ausgebaut und bis zur Transfusion kryokonserviert. Die Infusion der MSC erfolgt nach einmaliger Vorbehandlung mit Steroiden, ergänzt durch eine Blockade der Histaminrezeptoren und eine antipyretische Medikation.

Studienprotokoll der MESEMS-Studie: Im Rahmen desECTRIMS-Kongresses in Barcelona fand das jährliche Investigators-Meeting der MESEMS-Studie statt, erstmals auch mit österreichischer Beteiligung. Es handelt sich um eine weltweite placebokontrollierte und randomisierte Phase-III-Studie mit Crossover-Design nach 6 Monaten (**Abb. 1**). Evaluert wird die Sicherheit der intravenösen Gabe von MSC nach 24 Wochen, ein weiterer primärer Co-Endpunkt ist die Anzahl

neuer Gd-aufnehmender Läsionen. Insgesamt nehmen Zentren aus 8 Ländern (Italien, Spanien, Frankreich, Dänemark, Schweden, Großbritannien, Kanada, ab 1. 12. 2015 Salzburg) an dieser akademischen Studie teil. Studienleiter ist Prof. Antonio Uccelli von der Universität Genua (**Abb. 2**), die Auswertung der MRT-Befunde erfolgt durch Prof. M. Filippi vom San Raffaele Institut in Mailand. Es kommen alle 3 klinischen Verlaufsformen für eine Studienteilnahme in Frage, die schubförmige, sowie die primär und die sekundär chronisch progrediente MS. Die Zusammenstellung der Einschlusskriterien für die jeweiligen Verlaufsformen sind in der **Tabelle** angeführt, weitere Details können unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854957> abgerufen werden. Die Studie läuft seit 2013, bislang konnten 100 PatientInnen von den 160 geplanten eingeschlossen werden. In Salzburg ist die Behandlung von 5 PatientInnen bis Sommer 2016 (Rekrutierungsende)

vorgesehen. Die in Barcelona vorgestellte Interimsauswertung ergab bei weniger als 5 % der PatientInnen potenziell mit der Behandlung assoziierte schwere Nebenwirkungen (SAE). Hierunter waren jeweils Fälle einer Eisenmangelanämie, einer Hypokaliämie, einer Bewegungsstörung, eine Sepsis sowie zwei Infekte der ableitenden Harnwege.

Conclusio: Die Anwendung von Stammzellen in der Therapie der MS ist mit der berechtigten Hoffnung verbunden, neue Behandlungsmöglichkeiten bei bisher unzureichend bzw. nicht heilbaren Erkrankungen zu entwickeln. Die MSC können offenbar die pathogenen T- und B-Zell-Reaktionen hemmen und die Freisetzung neuroprotektiver Moleküle fördern und letztlich auch prologodendrogen wirken. Nun nimmt auch erstmals eine österreichische Arbeitsgruppe (**Abb. 2**) an einer Studie zur Stammzelltherapie teil. Erst die Analyse einer größeren PatientInnenzahl und unterschiedlicher Krankheitsverläufe, wie sie bei der MESEMS-Studie geplant ist, kann über die Sicherheit und den Nutzen dieser innovativen, aber sehr aufwendigen Behandlungsstrategie Auskunft geben. Die Teilnahme an der MESEMS-Studie ist auch bundesländerübergreifend und ohne Kosten für den Patienten/die Patientin möglich. Weitere Details sind im Studienbüro der Universitätsklinik für Neurologie erhältlich (Daniela Sinadinowska und Kerstin Schwenker unter cdk-studien@salk.at). ■

Abb. 2: Prof. Antonio Uccelli (Mitte) mit der Salzburger Arbeitsgruppe Multiple Sklerose und Autoimmune Neurologie (Maria Reisp, Anush Karamyan, Carola Bacher und Johann Sellner, v. l. n. r.) beimECTRIMS Kongress 2015. Nicht abgebildet: Vaclav Chroust, Ferdinand Otto, Georg Pilz und Peter Wipfler.



- 1 Uccelli A et al., Nat Rev Immunol 2008; 8(9):726–36
- 2 Wei X et al., Acta Pharmacologica Sinica 2013; 34:747–754
- 3 Uccelli A et al., Lancet Neurol 2011; 11(10):649–56
- 4 Zappia E et al., Blood. 2005 106(5):1755–61
- 5 Gordon D et al., J Neuropathol Exp Neurol 2010; 69(11):1087–95
- 6 Lufriu S et al., PLoS One 2014; 9(12):e113936
- 7 Connick P et al., Lancet Neurol 2012; 11(2):150–6
- 8 Garibi T et al., Cell Immunol 2015; 293(2):113–21
- 9 Stagg J, Galipeau J, Curr Mol Med 2013; 13(5):856–67
- 10 Cipriani P et al., Autoimmun Rev 2013; 12(7):709–16