

## Wichtiger Treiber der Blutbildung nach Transplantation von Blutstammzellen identifiziert

Die Übertragung von Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzelltransplantation) ist eine wichtige Therapieoption bei Patientinnen und Patienten mit Störungen der Blutbildung. Auch bei der Gentherapie von Erkrankungen des blutbildenden Systems kommt sie zum Einsatz. Forschende des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, haben mit dem Endothelialen Protein-C-Rezeptor (EPCR) eine Zielstruktur identifiziert, mit der sich die Stammzelltransplantation positiv beeinflussen lassen könnte. Über die Forschungsergebnisse berichtet Blood in seiner Online-Ausgabe vom 25.01.2019.

Blutzellen werden lebenslang ständig erneuert – Blutplättchen (Thrombozyten) haben beispielsweise eine Lebensdauer von einigen Tagen, rote Blutzellen (Erythrozyten) von ein bis drei Monaten. Diese Blutzellen gehen aus Blutstammzellen (hämatopoetischen Stammzellen) hervor, die sich im Knochenmark befinden und in die verschiedenen Zelltypen ausdifferenzieren. Sie können sich selbst erneuern oder in eine Ruhephase wechseln (Quieszenz), um sich vor Erschöpfung durch zu häufige Zellteilungen zu schützen. Ist der Prozess von Differenzierung, Selbsterneuerung und Quieszenz gestört, kommt es zu Blutzellerkrankungen. Dazu gehören Blutkrebserkrankungen wie die Leukämie oder die aplastische Anämie, bei der der Verlust der Blutstammzellen zu einem Mangel an Blutzellen führt. Bei schweren aplastischen Anämien ist eine mögliche Therapieoption die Übertragung von Blutstammzellen eines geeigneten Spenders (hämatopoetische Stammzelltransplantation).

Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg einer solchen Behandlung? Dieser Frage gingen Forschende um [Prof. Ute Modlich](#), Leiterin der Forschungsgruppe „[Genmodifikation in Stammzellen](#)“ des PEI, nach. Hierzu nutzten sie ein Mausmodell der aplastischen Anämie: Bei den Mäusen wurde ein zentraler Signalweg des Zytokins Thrombopoetin (Thpo) blockiert, indem sein Rezeptor (Mpl, Myeloproliferatives Leukämie-Virus-Onkogen, (Mpl<sup>-/-</sup>)-Mäuse) ausgeschaltet wurde. Dadurch wird die Situation bei Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie nachgeahmt, bei denen dieses Gen ebenfalls nicht funktionstüchtig ist. Die Blutstammzellen der (Mpl<sup>-/-</sup>)-Mäuse wuchsen nur sehr schlecht nach einer Transplantation an. Zudem konnten sich diese Blutstammzellen nur schlecht selbst erneuern und auch der Wechsel in den Ruhezustand war eingeschränkt. Als Folge gingen die Blutstammzellen verloren.

Der Mpl-Rezeptor aktiviert verschiedene Signalwege. Welche Signalwege sind für die stammzellerhaltende Funktion von Thpo/Mpl wichtig? Um dies herauszufinden, haben die Wissenschaftler potenzielle Thpo-Zielgene mit lentiviralen Vektoren in (Mpl<sup>-/-</sup>)-Blutstammzellen übertragen. Diese Zellen wurden in (Mpl<sup>-/-</sup>)-Empfängermäuse transplantiert und der Einfluss auf die Blutbildung untersucht.

Von fünf untersuchten Kandidatengenen und ihren Proteinen erwies sich das Oberflächenprotein EPCR (Endothelialer Protein-C-Rezeptor) als wichtiger Akteur: War dieses Oberflächenprotein vorhanden, vermehrten sich die Blutstammzellen und konnten auch schnell in die Ruhephase wechseln. Bei den Mäusen, die diese veränderten Stammzellen (Epcr<sup>+</sup>/Mpl<sup>-</sup>) erhielten, waren entsprechend schnell viele Spenderzellen im Knochenmark nachweisbar. In weiteren Experimenten wiesen die **PEI**-Forschenden nach, dass auch bei normaler Blutbildung Epcr die Zellen markiert, diese nach Stammzelltransplantation gut anwachsen und sich vermehren. Eigentlich ist Epcr als Ko-

Rezeptor für den Protease-aktivierten Rezeptor (PAR1) auf Endothelzellen bekannt. Dieser Rezeptor kann durch seinen Liganden, aktiviertes Protein C (APC), aktiviert werden. *„Wir haben eine Zielstruktur identifiziert, über die sich in Zukunft möglicherweise Blutstammzelltransplantationen unterstützen lassen. Dies könnte besonders im Rahmen von Gentherapien nützlich werden, bei denen man Blutstammzellen zur Genmodifikation für einige Zeit in vitro kultiviert, bevor sie transplantiert werden“*, erläutert Modlich die Bedeutung dieser Forschungsergebnisse.

### **Originalpublikation**

**Kohlscheen S, Schenk F, Rommel M, Cullmann K, Modlich U** (2019): Endothelial protein C receptor supports hematopoietic stem cell engraftment and expansion in Mpl-deficient mice. *Blood* Jan 27 [Epub ahead of print].

[Online-Abstract](#)