

# **Aktive Transplantationsforschung = La transplantation : une recherche intensive**

Autor(en): **Spenger, Christian / Gönner, Friedrich / Seiler, Rolf**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): - **(1993)**

Heft 32: **Aktive Transplantationsforschung = La transplantation : une recherche intensive**

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-815808>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Aktive Transplantationsforschung

Von Christian Spenger, Friedrich Gönner und Rolf Seiler,  
Neurochirurgische Klinik, Inselspital Bern

**Die Parkinsonsche Krankheit geht einher mit dem substantiellen Verlust von Nervenzellen, die als Ueberträgersubstanz Dopamin benutzen. Dieser Dopaminmangel im Gehirn ist für die Symptome der Parkinsonschen Krankheit wesentlich verantwortlich. Das Funktionsprinzip der zur Zeit praktizierten medikamentösen Parkinson-Therapie ist der Ersatz der fehlenden Ueberträgersubstanz Dopamin durch die biochemische Vorstufe L-Dopa, denn nur L-Dopa kann - im Gegensatz zum Dopamin - ins Gehirn eindringen. Das L-Dopa wird dann im Gehirn zu Dopamin umgewandelt. Der Nachteil dieser Therapieform ist, dass die Wirkung innerhalb von 5 bis 10 Jahren nachlässt.**

Man sucht deshalb schon seit längerer Zeit nach einem neuen Therapieansatz, z.B. der Uebertragung (Transplantation) von dopamin-produzierenden Nervenzellen in genau bestimmte Gebiete des Gehirns. Vor 10 Jahren wurde in Schweden der erste klinische Versuch unternommen, Gewebe aus dem Nebennierenmark in das Gehirn eines Parkinson-Patienten einzusetzen. Diesem gingen die tierexperimentellen Beobachtungen voraus, dass zum einen transplantierte Nervenzellen in einem fremden Gehirn überleben, zum anderen transplantierte Nervenzellen sich anatomisch und funktionell im fremden Gehirn teilweise wieder integrieren können. Eine weitere Beobachtung war, dass bei Versuchstieren, die ein Nervenzelltransplantat erhalten hatten, positive Verhaltensänderungen beobachtet wurden. Daraus hat man geschlossen, dass Nervenzelltransplantate Hirnfunktionen beeinflussen können.

### Transplantate funktionieren wie biologische Minipumpen

Das Transplantat sollte nach dem Prinzip einer biologischen Minipumpe funktionieren und gleichmässige Mengen von Dopamin an das Gehirn abgeben. Punktförmig eingesetzt, können lokal hohe Konzentrationen der ausgeschütteten Ueberträgersubstanz Dopamin erwartet werden. Aufgrund der Diffusion (Verteilung) der Substanzen kommt es aber mit zunehmender Entfernung vom Sekretionsort zu einer zunehmenden

Verdünnung und damit zu einer Wirkungseinschränkung.

### Nervenzellen aus dem Nebennierenmark und aus embryonalem Mittelhirn

Bei weitem nicht jede Nervenzelle ist in der Lage, die Ueberträgersubstanz Dopamin zu produzieren, man kann also nicht beliebiges Nervengewebe transplantieren. Die speziellen dopaminproduzierenden Nervenzellen findet man aber im Nebennierenmark und in bestimmten Strukturen des Mittelhirnes, zum Beispiel in der sogenannten Substantia nigra.

Die ersten klinischen Studien, bei denen bisher etwa 400 Patienten Nebennierenmark transplantiert wurde, zeigten in verschiedenen Fällen leichte Verbesserungen, die von Patient zu Patient sehr verschieden waren. Die veröffentlichten Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei zirka einem Drittel der behandelten Patienten ein nachweisbarer Effekt vorhanden ist. Häufig ist dieser Effekt aber nur vorübergehend. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich darin, dass die transplantierten Zellen nicht in ausreichender Menge überleben. Diese Methode, wo Nebennierenmark transplantiert wurde, ist mittlerweile weitgehend verlassen worden, da der zu erwartende Erfolg das Operationsrisiko nicht rechtfertigt.

In einem weiteren Schritt wurden Zellen gesucht, die sich erstens besser als

Nebennierenmarkzellen im Gehirn integrieren können und zweitens ein besseres Ueberleben zeigen. Durch in das kranke Gehirn wieder einwachsende Nervenfaser sollte die fehlende Ueberträgersubstanz in grösseren Regionen verteilt werden. Diese Eigenschaften besitzen embryonale Nervenzellen, wobei Zellen aus dem Mittelhirn besonders geeignet erscheinen, da diese die Vorläuferzellen der beim Parkinsonpatienten betroffenen Zellen darstellen. Im Tierversuch wurde beobachtet, dass die Fortsätze von solchen transplantierten embryonalen Nervenzellen über ein Zentimeter lang werden können. Einige klinische Studien, bei denen embryonale Nervenzellen bei Parkinsonpatienten transplantiert wurden, haben lang anhaltende Besserungen gezeigt. Diese aussichtsreiche Methode ist allerdings mit dem Nachteil der ethischen Bedenklichkeit behaftet, was momentan in der Schweiz noch in Diskussion ist. Weiter muss gesagt werden, dass noch zu wenig Fälle vorliegen, um eine endgültige Beurteilung der Methode vorzunehmen.

### Die Hilfe zum Ueberleben: Nervenwachstumshormone

Die Wissenschaftlerin Rita Levi-Montalcini erhielt den Nobelpreis, nachdem sie als erste die Nervenwachstumshormone entdeckt hatte. Nervenwachstumshormone wie zum Beispiel das Wachstumshormon "Nerve Growth Factor", oder zu deutsch "Nervenwachstums-Faktor" und das Wachstumshormon "Brain Derived Neurotrophic Factor" ("vom Gehirn gewonnener Neurotrophischer Faktor") sind Eiweisse, die von verschiedenen Zellen des Nervensystems zusammgebaut und freigesetzt werden. Sie unterstützen das Wachstum von Nervenzellfortsätzen, fördern das Ueberleben von Nervenzellen nach mechanischen oder toxischen Schädigungen und können Eiweissynthesen in den Nervenzellen regulieren. Dabei werden von den verschiedenen Nervenwachstumshormonen unterschiedliche Gruppen von Nervenzellen beeinflusst. Das Wachs-

tumshormon "Brain Derived Neurotrophic Factor" ist deshalb für uns von besonderem Interesse, weil es die Entwicklung von dopaminhaltigen Nervenzellen des embryonalen Mittelhirnes beeinflusst. So wurde 1991 von einer amerikanischen Gruppe aus New York beschrieben, dass bei Ratten das Ueberleben von dopaminhaltigen Nervenzellen positiv beeinflusst werden kann. In Zusammenarbeit mit dieser und mit einer Forschungsgruppe aus Stockholm haben wir darauf die Wirkung dieses Wachstumshormons auf embryonale menschliche dopaminhaltige Nervenzellen untersucht. Die Resultate der durchgeführten Experimente zeigten, dass dieses Wachstumshormon auch auf diese Nervenzellen einen positiven Einfluss ausübt.

Es liegt also nahe, Nervenwachstumshormone in Kombination mit Transplantaten einzusetzen, um die Wirkung solcher Transplantate zu verbessern. Ein erster klinischer Versuch, bei dem bei einem Parkinsonpatienten die Transplantation von Gewebe aus dem Nebennierenmark mit einer Behandlung von Nervenwachstumshormon kombiniert wurde, ist 1991 in Stockholm begonnen worden. Im Forschungslabor der Neurochirurgischen Klinik der Universität Bern erproben wir zur Zeit in einem Tierversuch die Kombination des Wachstumshormons "Brain Derived Neurotrophic Factor" mit den dafür empfindlichen Zellen aus dem embryonalen Mittelhirn. Wir suchen so Mittel und Wege, das Wachstum und das Ueberleben von menschlichen embryonalen Nervenzellen mit Nervenwachstumshormonen zu verbessern.

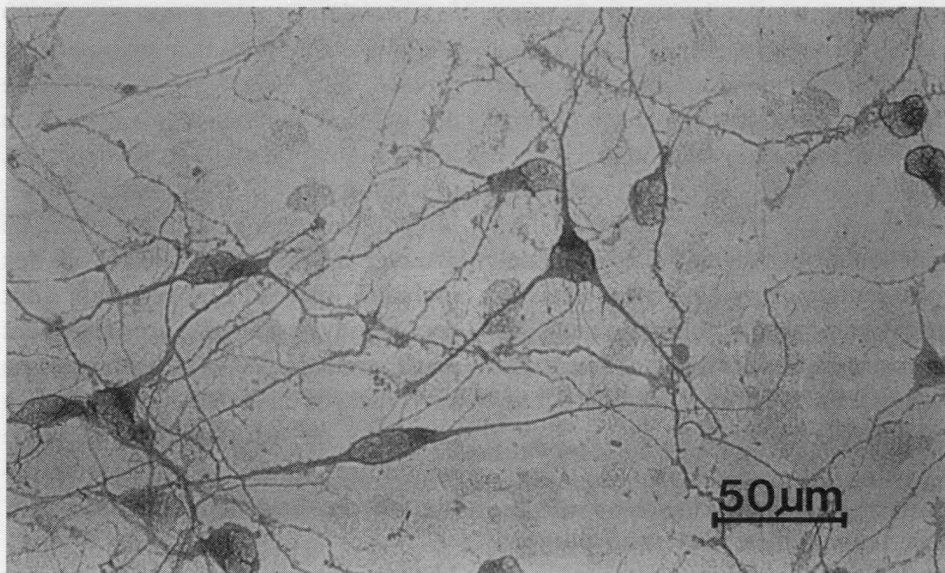
#### **Transplantation von embryonalen Mittelhirnzellen mit Nervenwachstumsfaktor: ein Tierversuch**

Aus kleinsten Zellproben von Nervengewebe menschlicher Embryonen von medizinisch indizierten Aborten werden einzelne Zellkulturen hergestellt. Eine solche Zellprobe wiegt ungefähr drei zehntausendstel Gramm. Der Durchmesser einer solchen Gewe-

beprobe liegt bei ungefähr 0,5 mm. Deswegen erfordert diese Arbeit eine ruhige Hand und die ständige Kontrolle unter dem Mikroskop. Ausgewählt werden diejenigen Zellen, welche die Vorläuferzellen der sogenannten Substantia nigra darstellen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Gewebe noch unreif: Während sich einige Zellen noch in Zellteilung befinden und weiter vermehren, entwickeln sich andere zur reifen Nervenzelle. Diese Zellproben werden in kleine Reagenzröhrchen gegeben, die eine Nährflüssigkeit enthalten. Die Reagenzröhrchen werden in einen Wärmeschrank gestellt und bei 37 °C unter ständiger Drehbewegung aufbewahrt. In der Nährlösung können sich die Zellen weiter entwickeln. Nach einer gewissen Reifezeit werden diese gesammelt und in das Gehirn von Ratten transplantiert. Bei solchen Ratten wurde vorgängig eine einseitige Hirnschädigung durchgeführt, wodurch dopaminhaltigen Zellen auf der Seite der Läsion zugrunde gegangen sind. Die ungleiche Innervation der rechten und linken Hirnhälfte verursacht ein

asymmetrisches motorisches Verhalten. Dieses gilt als Mass für die künstlich herbeigeführte Krankheit. Durch die Transplantation von neuen dopaminhaltigen Nervenzellen sollen die ausgefallenen Nervenzellen ersetzt werden und sich die Symptome dieses Krankheitsbilds bessern. Dieses Tiermodell ist das häufigst gebrauchte für das Studium der Parkinson'schen Krankheit. (SPaV Mitteilungsblatt 24, Seite 6-8, 1991). Bei den Versuchen werden die Verhaltensänderungen von transplantierten Ratten studiert, um Hinweise auf eine mögliche Wirkung in zukünftigen Behandlungen von Parkinsonpatienten zu erhalten. **Das Projekt wurde finanziell unterstützt durch den Forschungsfonds der Schweizerischen Parkinsonvereinigung**, den Schweizerischen Nationalfonds Nr. 31-32561.91 sowie den Josephine Clark-Fonds.

*Adresse der Autoren: Dr. Christian Spenger, Forschungslabor der Neurochirurgischen Klinik, Inselspital, 3010 Bern*



Lichtmikroskopische Aufnahme von menschlichen Nervenzellen, die 3 Wochen in Kultur gewachsen waren. Die dunkel gefärbten Zellen sind mit einem Antikörper markiert worden, der gegen das Enzym Tyrosinhydroxylase gerichtet ist. Dieses Enzym ist an der Dopaminsynthese in der Nervenzelle beteiligt. Es handelt sich also um einen indirekten Nachweis von dopaminhaltigen Nervenzellen. Die Nervenzellen haben verschiedene Fortsätze ausgebildet. Deutlich zu sehen sind die grossen, hellen Kerne der Zellen umschlossen von einem mondformigen dunklen Saum von Zellplasma, das die Enzyme enthält. Die Kalibrierung markiert eine Strecke von 0.05 mm.

## La transplantation: une recherche intensive

Christian Spenger, Friedrich Gönner et Rolf Seiler,  
Clinique neurochirurgicale de l'Hôpital de l'Île, Berne

**La maladie de Parkinson est due à une diminution substantielle du nombre des cellules nerveuses (neurones) qui utilisent la dopamine pour transmettre l'influx nerveux. Les symptômes sont essentiellement provoqués par le manque de dopamine dans le cerveau. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson consiste donc à remplacer la dopamine par l'administration de L-dopa, le précurseur biochimique de la dopamine, qui est capable de pénétrer à l'intérieur du cerveau, contrairement à la dopamine. Une fois dans le cerveau, la L-dopa est transformée en dopamine. Malheureusement, l'efficacité de ce traitement diminue en cinq à dix ans.**

C'est pourquoi les scientifiques cherchent depuis longtemps un nouveau type de traitement, qui pourrait consister par exemple à transplanter des cellules nerveuses dopaminergiques (qui produisent la dopamine) dans certaines parties bien déterminées du cerveau.

Le premier essai clinique s'est déroulé il y a dix ans en Suède, où les médecins ont implanté dans le cerveau d'un malade du tissu prélevé dans la substance médullaire des glandes surrénales. Les expériences réalisées auparavant sur les animaux avaient montré en effet que les neurones transplantés dans un autre cerveau étaient capables de survivre et qu'ils pouvaient même s'adapter partiellement sur le plan anatomique et fonctionnel. Les scientifiques ont également remarqué que l'opération avait un effet positif sur le comportement des animaux greffés. Ils en ont déduit que le transplant nerveux pouvait modifier les fonctions cérébrales.

### Les transplants: des mini-pompes biologiques

Le transplant peut être comparé à une mini-pompe biologique qui libère des quantités égales de dopamine dans le cerveau et permet d'obtenir des concentrations locales très élevées. Malheureusement, le neurotransmetteur se dilue en diffusant dans les régions éloignées du transplant, ce qui restreint l'efficacité du traitement.

### La substance médullaire des glandes surrénales et le mésencéphale embryonnaire

Les cellules nerveuses ne produisant pas toutes de la dopamine, il convient de sélectionner soigneusement le transplant. On sait par exemple que la substance médullaire des glandes surrénales et certaines structures du mésencéphale, comme la substantia nigra, contiennent des cellules dopaminergiques.

Les premières études cliniques, où 400 malades environ ont reçu un transplant prélevé dans la substance médullaire des glandes surrénales, ont montré de légères améliorations dans plusieurs cas, très différentes d'un malade à l'autre. Les publications signalent une efficacité prouvée chez un tiers environ des malades opérés. Les résultats sont cependant passagers, probablement parce que les cellules transplantées ne survivent pas en quantité suffisante. En outre, ils ne justifient pas le risque opératoire. Cette méthode de transplantation a donc été abandonnée.

L'étape suivante a consisté à chercher des cellules capables de mieux s'adapter et de survivre plus longtemps que les cellules prélevées dans la substance médullaire des glandes surrénales. De plus, les cellules devraient pouvoir s'implanter sur de plus grandes surfaces à l'intérieur du cerveau malade, afin de favoriser une meilleure répartition du neurotransmetteur. Il se révèle que les

cellules nerveuses embryonnaires possèdent ces deux qualités. En outre, les cellules du mésencéphale sont particulièrement indiquées car elles sont les précurseurs des neurones touchés par la maladie de Parkinson. Les études expérimentales ont montré, par exemple, que les prolongements des transplants de neurones embryonnaires peuvent atteindre plus d'un centimètre de long. Quant aux quelques études cliniques qui ont été réalisées sur les malades, elles ont montré des améliorations durables. Cette méthode d'avenir est malheureusement entachée de difficultés d'ordre éthique et très discutée dans notre pays. Il faut dire par ailleurs que nous manquons d'expérience et qu'il est impossible d'apprécier ce type de transplantation avec certitude.

### Les facteurs de croissance des nerfs prolongent la survie des cellules

La scientifique Rita Levi-Montalini a obtenu le prix Nobel pour avoir découvert les facteurs de croissance des nerfs. Ces protéines, par exemple le Nerve Growth Factor et le Brain Derived Neurotrophic Factor, sont synthétisées et libérées par diverses cellules du système nerveux. Elles stimulent la croissance des prolongements des neurones et favorisent la survie des cellules qui ont subi une lésion mécanique ou toxique; certaines d'entre elles commandent également la synthèse des protéines dans les neurones.

Les facteurs de croissance des nerfs agissent sur des groupes de cellules bien déterminés. Par exemple, le Brain Derived Neurotrophic Factor, qui nous intéresse tout particulièrement, favorise la croissance des cellules dopaminergiques du mésencéphale embryonnaire. Une étude américaine, réalisée en 1991 à New York, a montré en outre que cette hormone prolonge la survie des cellules dopaminergiques chez les rats. En Suisse, notre groupe a collaboré avec le groupe de New York et un groupe de Stockholm pour étudier les effets de cette hormone sur les cellules dopaminergiques de l'embryon humain. Les

résultats se sont révélés très positifs.

Il serait donc possible d'améliorer l'efficacité des transplants par un traitement combiné. Le premier essai clinique a été réalisé en 1991 à Stockholm, où un malade atteint de la maladie de Parkinson a subi simultanément une greffe de neurones prélevés dans la substance médullaire des glandes surrénales et un traitement hormonal. En Suisse, le laboratoire de recherche de la Clinique neurochirurgicale de l'Université de Berne teste actuellement un traitement combiné sur l'animal, associant le Brain Derived Neurotrophic Factor et les cellules embryonnaires du mésencéphale sensibles à cette hormone. Les scientifiques cherchent donc le moyen d'améliorer la croissance et la survie des neurones de l'embryon humain à l'aide des facteurs de croissance des nerfs.

#### **Le traitement combiné est actuellement testé en expérimentation animale**

Les cultures de cellules sont fabriquées à partir de minuscules prélèvements pratiqués dans le tissu nerveux d'embryons humains, provenant d'interruptions de grossesse réalisées dans le cadre des indications médicales. Chaque échantillon pèse environ trois dixièmes de millièmes de gramme et mesure 0,5 millimètre de diamètre. Ce travail, qui est effectué sous microscope, demande donc beaucoup de calme et de dextérité.

Les cellules prélevées sont les pré-curseurs de la substantia nigra. Au stade embryonnaire, les tissus ne sont pas encore matures: certaines cellules sont en train de se diviser et de se multiplier, d'autres sont en train de mûrir. Les échantillons sont introduits dans une éprouvette contenant un milieu de culture et déposés dans une étuve à 37°C, où ils sont soumis à un mouvement de rotation permanent. Le milieu de culture permet aux cellules de se développer.

Après un temps de maturation bien déterminé, les cellules sont rassemblées et transplantées dans le cerveau d'un rat

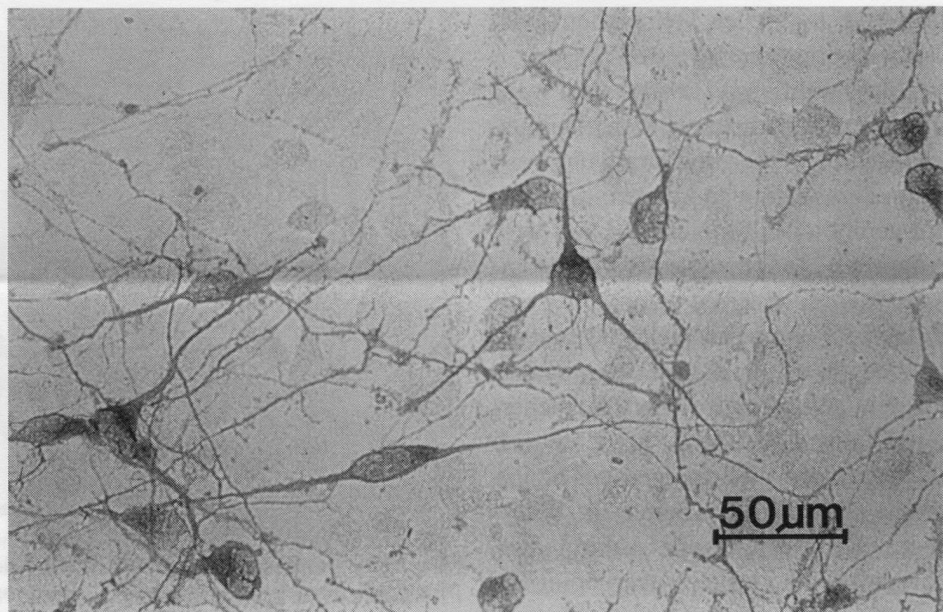
chez lequel on a induit une lésion unilatérale afin de détruire les cellules dopaminergiques. L'innervation inégale de la moitié droite et gauche du cerveau provoque des troubles du comportement qui permettent d'évaluer les effets du traitement. En effet, le remplacement des cellules détruites par de nouvelles cellules dopaminergiques est censé améliorer le tableau clinique. Les scientifiques utilisent généralement ce mode d'expérimentation pour étudier la maladie de Parkinson (cf. Magazine d'information de l'ASMP, no 24, pp. 6-8, 1991).

L'expérimentation animale permet donc d'observer le comportement de rats

transplantés afin de concevoir un traitement susceptible d'être pratiqué un jour sur les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Ce projet de recherche a obtenu le soutien de l'**Association suisse de la maladie de Parkinson**, du Fonds national suisse no 31-32561.91 et du Fonds Joséphine Clark.

Adresse de l'auteur: Dr Christian Spenger, Laboratoire de recherche de la Clinique neurochirurgicale de l'Hôpital de l'Île, 3010 Berne.



**Photographie de neurones humains ayant séjourné trois semaines dans un milieu de culture, réalisée au microscope. Les cellules foncées ont été marquées par un anticorps dirigé contre un enzyme, la tyrosine- hydroxilase. Cet enzyme joue un rôle dans la synthèse de la dopamine. Le marqueur permet donc de repérer les cellules dopaminergiques. On voit que les neurones ont fabriqué plusieurs prolongements. On distingue nettement les gros noyaux cellulaires, de couleur claire, entourés par un halo plus sombre, qui représente le plasma cellulaire contenant l'enzyme. La distance calibrée est de 0,05 mm.**