

Immunmodulation in der allogenen Stammzelltransplantation

Projektleiter

Prof. Dr. Matthias Edinger
Klinikum der Universität
Regensburg,
Abteilung für Hämatologie
& Int. Onkologie

Die Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation bietet die Chance auf Heilung für viele Leukämiepatienten, ist jedoch nach wie vor mit einer hohen Komplikationsrate behaftet. Ursache dieser Komplikationen sind häufig Immunreaktionen zwischen Spender und Empfänger sowie die zur Vermeidung und Therapie der Komplikationen eingesetzten immunsuppressiven Medikamente. Mit Unterstützung der Stiftung untersuchen Mitarbeiter des Klinikums der Universität Regensburg, ob die dem Immunsystem eigenen Mechanismen der Immunsuppression ausgenutzt werden können zur Vermeidung solcher Transplantationskomplikationen.



Die allogene Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation bietet eine Heilungschance für Patienten mit Leukämie- und Lymphomkrankungen. Durch die strahlen- und/oder chemotherapeutische Vorbehandlung des Patienten wird das Anwachsen transplantierte Stammzellen im Knochenmark ermöglicht, das Immunsystem des Patienten zur Vermeidung der Transplantatabstoßung unterdrückt und verbliebene Tumorzellen werden möglichst zerstört. Neben dieser Vorbehandlung sind insbesondere immunologische Interaktionen zwischen Spender und Empfänger für den Erfolg dieser Therapieform von zentraler Bedeutung. T-Lymphozyten des Spenders unterstützen das Anwachsen der Blutstammzellen und verhindern Infektionen, indem sie die Immunfunktion nach Transplantation stärken. Vor allem führen sie aber zur immunologischen Zerstörung verbliebener Patientenzellen, wodurch auch residuelle Tumorzellen eliminiert und Krankheitsrückfälle verhindert werden. Andererseits sind Spender-T-Zellen auch die Ursache für schwerwiegende Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation, da sie die lebensbedrohliche Spender-gegen-Wirt-Reaktion (»Graft-versus-Host-disease«,

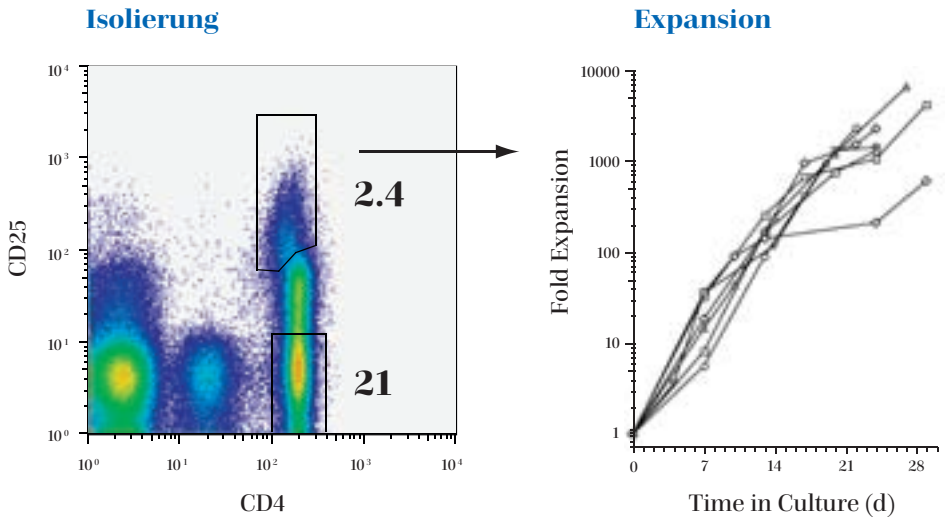
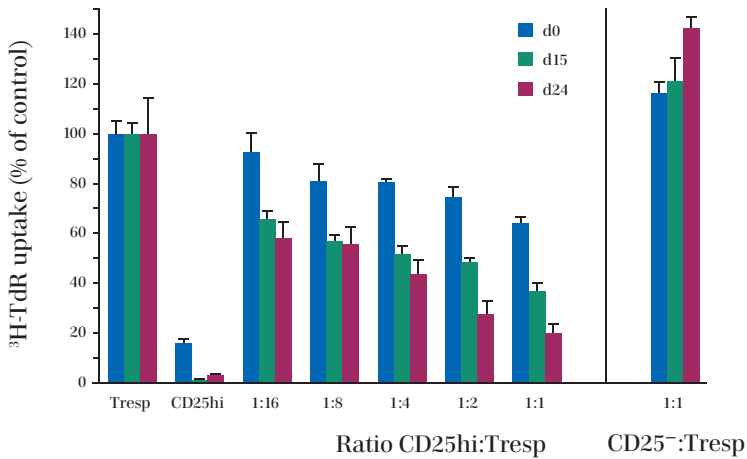


Abbildung 1: Isolierung, Expansionsrate und Funktion von in vitro expandierten CD4⁺CD25⁺ regulatorischen T-Zellen: Regulatorische T-Zellen können im Blut anhand der hohen Expression des cd25-Moleküls auf der Zelloberfläche durchflusszytometrisch erkannt und isoliert werden. Nach Aufreinigung der Zellen können sie unter geeigneten Kulturbedingungen in drei Wochen um das 1000-Fache vermehrt werden. Derart vermehrte regulatorische T-Zellen (cd25^{hi}) unterdrücken dosisabhängig die Proliferation alloreaktiver konventioneller T-Zellen (Tresp) in der gemischten Lymphzytenkultur, wie hier anhand des verminderten Einbaus von radioaktivem Thymidin gemessen.

Funktion



gvH-Erkrankung) auslösen können. Hierbei werden konventionelle Spender-T-Zellen im Empfänger unkontrolliert aktiviert und führen zur Zerstörung von Organen, insbesondere des Darmes, der Leber und der Haut. Zentrales Ziel der Transplantationsforschung ist es deshalb, die vorteilhaften Wirkungen von Spender-T-Lymphozyten zu nutzen, ohne die Gefahren für die Auslösung einer schweren gvH-Erkrankung zu erhöhen.

In tierexperimentellen Studien konnte Prof. Edinger von der hämatologischen Abteilung der Universitätsklinik Regensburg zeigen, dass $CD4+CD25+$ regulatorische T-Zellen des Spenders keine gvH-Erkrankung auslösen, die durch konventionelle T-Zellen ausgelöste Transplantationskomplikation aber unterdrücken. Dabei kommt es nicht zu einer generellen Lähmung des Immunsystems, sodass die antitumorale Wirkung von konventionellen Spenderlymphozyten erhalten werden kann. Da regulatorische T-Zellen sowohl in der Maus als auch im Menschen vorkommen und in beiden Spezies überlebenswichtige Funktionen ausüben, haben Prof. Edinger und seine Mitarbeiter Arbeiten zur Umsetzung der im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse durchgeführt. Sie konnten mit Unterstützung der Stiftung nachweisen, dass humane regulatorische T-Zellen sicher identifiziert werden können, und konnten Methoden entwickeln, diese Zellen aus dem Blut von Stammzellspendern anzureichern. Darüber hinaus wurden erstmals effiziente Zellkulturmethoden

für die Vermehrung dieser Zellen *in vitro* beschrieben. Die Arbeitsgruppe konnte kürzlich nachweisen, dass insbesondere die Subpopulation regulatorischer T-Zellen, die erst kürzlich den Ort ihrer Bildung (den Thymus) verlassen hat, nach *in vitro*-Expansion homogen alle funktionellen und molekularen Charakteristika regulatorischer T-Zellen beibehält. Dadurch können erstmals Zellprodukte hergestellt werden, die auch für die Therapie der gvH-Erkrankung geeignet erscheinen. Diese Resultate werden weltweit mit großer Aufmerksamkeit verfolgt und führten zu ersten klinischen Studien am Klinikum der Universität Regensburg, in denen der adoptive Transfer regulatorischer T-Zellen in Patienten nach allogener Stammzelltransplantation untersucht wird. Ziel dieser Studien ist die Entwicklung von verbesserten und sicheren Transplantationsstrategien für Patienten mit malignen Bluterkrankungen.