

Dr. Friedhelm Schuster



Untersuchungen des T-Zell-Rezeptor-Repertoires mittels CDR3-Spectratyping zur Bestimmung der Immunrekonstitution, der Anti-Leukämie- bzw. Anti-Tumor-Reaktion als auch der GvH-Reaktion bei krebskranken Kindern nach allogener Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation vom Fremdspender stellt bei einer Vielzahl von Erkrankungen des blutbildenden Systems die letzte Möglichkeit auf Heilung dar. Der Erfolg der Transplantation ist dabei von vielen Faktoren abhängig. Eine besondere Rolle spielt dabei das Immunsystem, das sich aus dem Transplantat des Spenders im Empfänger entwickelt. Es benötigt in der Regel mehrere Monate (bis zu einem Jahr) bis es in der „neuen Umgebung“ (= Körper des Empfängers) voll funktionsfähig ist. In dieser Zeit sind die Patienten für Infektionen besonders gefährdet. Das („neue“) Immunsystem kann aber auch unter bestimmten Umständen Leukämie- oder Tumorzellen als „fremd“ erkennen und zerstören (= Graft versus Leukämie (GvL)- bzw. Graft versus Tumor (GvT)-Reaktion). Neben der Chemotherapie wird bei einer Transplantation deshalb zunehmend versucht, diese durch immunologische Zellen vermittelte GvL-/GvT-Reaktion als weiteren Therapieeffekt auszunutzen. Dadurch sollen Rezidive, die immer noch die Haupttodesursache nach Transplantation darstellen, reduziert bzw. verhindert werden.

Die für die Infektabwehr (v.a. von Viren) und die GvL/ GvT-Reaktion hauptverantwortlichen Zellen des Immunsystems sind die T-Lymphozyten oder T-Zellen, ein Teil der Leukozyten. Im Rahmen unseres Forschungsvorhabens sollen diese T-Lymphozyten anhand ihres Rezeptors untersucht, charakterisiert und ihre Veränderung im zeitlichen Verlauf gemessen werden. Dieser T-Zell-Rezeptor (TZR) setzt sich aus verschiedenen Funktionseinheiten zusammen, wobei theoretisch insgesamt 10^{16} verschiedene Konstellationen auftreten können. Hierdurch ist gewährleistet, dass die T-Zellen nahezu jedes Antigen (Bestandteil von Krankheitserregern oder Zellen) erkennen und gegen dieses eine Immunantwort auslösen können.

Das heißt aber auch, dass alle T-Zellen mit dem gleichen Rezeptor praktisch nur ein Antigen erkennen. Somit werden Zellen (z.B. Tumorzellen), die dieses Antigen tragen, erkannt und zerstört, ohne andere Zellen anzugreifen. Dies ist besonders wichtig, da T-Zellen, neben den oben genannten Funktionen, auch für die Auslösung und Erhaltung der Graft versus Host (GvH)-Reaktion verantwortlich sind (GvH-Reaktion = häufige, unter Umständen lebensbedrohliche Komplikation nach Transplantation, bei der die Organe [besonders die Haut, die Leber und der Darm] des Empfängers vom Immunsystem als fremd erkannt und angegriffen werden). Bisher ist es noch nicht gelungen, die T-Lymphozyten, die eine GvH- oder GvL-Reaktion auslösen, zu unterscheiden bzw. für die therapeutische Anwendung zu trennen.

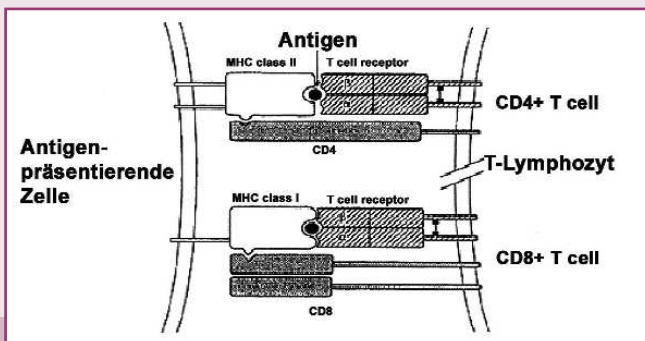


Abbildung 1:

Antigen-Präsentation über eine Antigen-präsentierende Zelle (links) und Antigen-Erkennung über den T-Zell-Rezeptor, der an T-Lymphozyten gebunden ist (rechts)

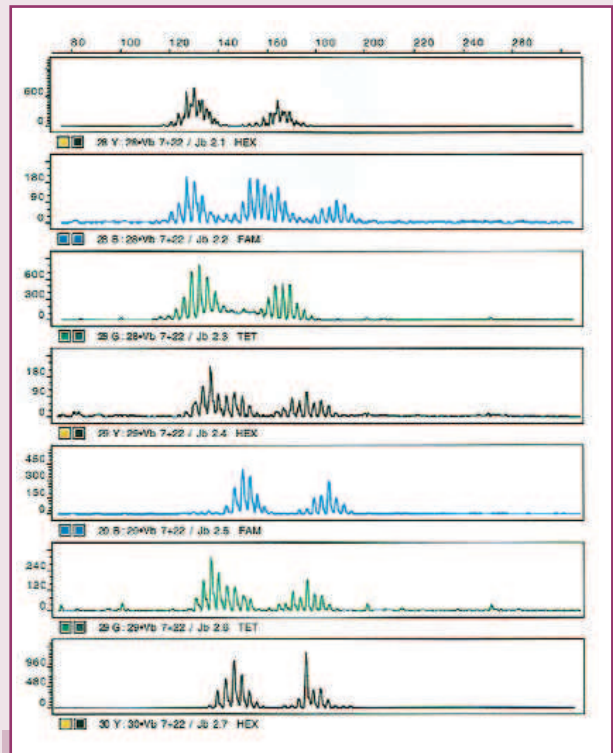


Abbildung 2:
Normales T-Zell-Rezeptor-Repertoire
120 Tage nach Transplantation

Nach Transplantation ist das TZR-Repertoire eingeschränkt und geht mit einer reduzierten Funktion der T-Zell-vermittelten Immunabwehr einher. Durch Bestimmung des Repertoires in zeitlich festgelegten Abständen kann auf den genauen Zeitpunkt der wieder erreichten Funktion der Immunabwehr geschlossen werden.

Untersuchungen des T-Zell-Rezeptor-Repertoires mittels CDR3-Spectratyping zur Bestimmung der Immunrekonstitution, der Anti-Leukämie- bzw. Anti-Tumor-Reaktion als auch der GvH-Reaktion bei krebskranken Kindern nach allogener Stammzelltransplantation

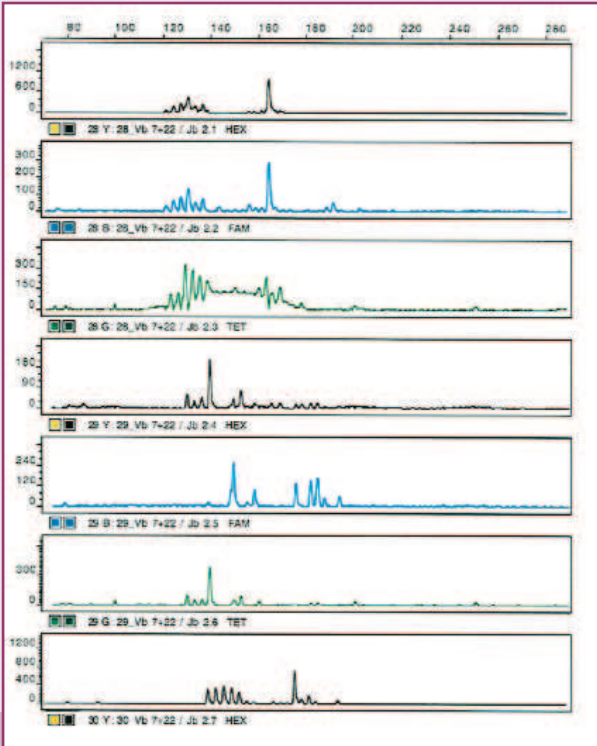


Abbildung 3:
eingeschränktes T-Zell-Rezeptor-Repertoire
30 Tage nach Transplantation

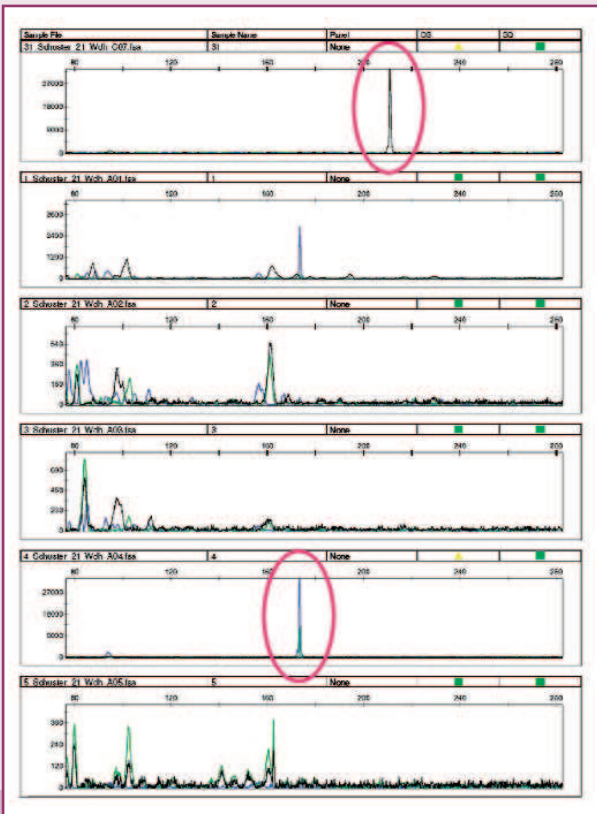


Abbildung 4:
Dominanz einzelner T-Lymphozyten-Populationen
(hier rot eingekreist),
Beispiel: CMV-spezifische T-Lymphozyten

Die Dauer der Rekonstitution des Immunsystems wird von verschiedenen Faktoren wie z.B.

- der Grunderkrankung,
- der Spender-Empfänger-Konstellation,
- der Art des Transplantates,
- dem Auftreten von Infektionen bzw. der GvH-Reaktion, beeinflusst.

Somit ist der genaue Zeitpunkt der Erholung des Immunsystems von Patient zu Patient unterschiedlich und bislang nur eingeschränkt vorhersagbar.

Eine Dominanz einzelner T-Zell-Populationen tritt auch bei weiteren immunologischen Abläufen im Rahmen einer Blutstammzelltransplantation auf:

- bei der GvH-Reaktion,
- bei der GvL-/GvT-Reaktion,
- bei Spenderlymphozytengabe (zur Abwehr einer Abstoßung bzw. eines Rezidivs),
- bei der Abwehr von viralen Infektionen (z.B. CMV).

Durch die Untersuchungen zu definierten Zeitabständen nach der Transplantation erhoffen wir zusätzliche Aussagen über die Erholung des Immunsystems treffen zu können, um so z.B. zukünftig die genaue Länge der belastenden Einnahme der Medikamente zur Vorbeugung von Infektionen genauer zu bestimmen. Wir versuchen, einzelne T-Lymphozyten-Populationen, die eine GvL-Reaktion auslösen, zu identifizieren, zu charakterisieren und zu monitoren, um bessere Aussagen zur Vermeidung von Rezidiven treffen zu können. Dies gilt ebenso für T-Lymphozyten, die eine GvH-Reaktion auslösen bzw. die für die Abwehr von viralen Infektionen verantwortlich sind. Insgesamt hoffen wir durch diese Forschungsarbeiten dazu beizutragen, das Überleben und die Lebensqualität unserer Patienten zu steigern und die Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu vermindern.

An dieser Stelle sei der Elterninitiative Intern 3 und der Mehr **LEBEN** für krebskranke Kinder – Bettina-Bräu-Stiftung herzlich für die Unterstützung dieser Forschungsarbeiten gedankt – ebenso allen Kolleginnen und Kollegen im Labor, insbesondere der MTA Frau Maier, die diese Untersuchungen hauptsächlich mit durchführt, dem gesamten Team auf der Station und Herrn Prof. Borkhardt für die stetige Unterstützung.



Worterklärungen

- CMV** Zyto megalie-Virus
Rezidiv Rückfall in die ursprüngliche Erkrankung