

Nikolaus Bosch  
Dr. med.

## **Immunsuppressiver Effekt von Mitomycin C behandelten Dendritischen Zellen in der Hinterlauftransplantation im Rattenmodell**

Geboren am 31.03.1978 in Heidelberg  
Staatsexamen am 4.05.2006 an der Universität Heidelberg  
Promotionsfach: Plastische Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Günter Germann

Toleranzinduktion ist das vorrangige Ziel der Transplantationsimmunologie. Toleranz beinhaltet die immunologische Akzeptanz von transplantiertem allogenen Gewebe bei erhaltener Immunkompetenz gegenüber Gewebe einer dritten Partei. Die Composite Tissue Allotransplantation (CTA) bietet klinisch und experimentell ein besonderes Betätigungsfeld zu Erforschung der Toleranzinduktion.

Klinisch scheitert die routinemäßige Durchführung von CTA's (z.B. Extremitäten- oder Gesichtstransplantationen) an den Nebenwirkungen der Immunsuppression, womit die Induktion von Toleranz eine *conditio qua non* der CTA darstellt. Experimentell wird durch die Transplantation eines Composite Tissue eine gleichzeitige Knochenmarkstransplantation durchgeführt und damit ein wichtiger Teilschritt von bereits durchgeführten Chimerismus und Toleranzexperimenten.

Die allogene Hinterlauftransplantation in der Ratte hat sich als Modell für die Composite Tissue Allotransplantation (CTA) etabliert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit helfen dieses komplexe chirurgische Modell unter Berücksichtigung der aufgezeigten Störfaktoren (Sepsis, Automutilation, Anwendungsfehler) und bei standardisierter Evaluation des klinischen Verlaufes und klar definierter Abstoßungsreaktion zuverlässig und reproduzierbar durchzuführen.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig eine Toleranzinduktion durch Dendritische Zellen (DZ) im Modell der CTA untersucht. Eine Behandlung von DZ mit Mitomycin C führt zu einer Downregulation der kostimulatorischen Rezeptoren (CD80/86/ICAM-1) auf DZ (38). In der allogenen Herztransplantation konnte durch eine Applikation dieser vorbehandelten DZ eine Immunsuppression erzielt werden.

In der allogenen Hinterlauftransplantation konnte diese Arbeit eine frühe Abstoßungsreaktion im Sinne einer Präsensibilisierung zeigen, wenn DZ des Spenders dem Empfänger vor Transplantation appliziert wurden. Wurden diese DZ mit Mitomycin C vorbehandelt, so wurde die Abstoßungsreaktion signifikant herausgezögert ( $p=0,0019$ ), allerdings nicht im Vergleich zu unbehandelten, nicht immunsupprimierten Kontrolltieren ( $p=0.9550$ ). Diese letzteren Ergebnisse sind schwer zu erklären. Möglicherweise kann eine Überdosierung der applizierten DZ zu einer hyperakuten Abstoßung führen, wie dies bereits nach allogener Hauttransplantation gezeigt werden konnte. Es sind weitere Dosis-Effekt Untersuchungen erforderlich, insbesondere auch Variationen bezüglich des Zeitpunktes der Applikation, um dies zu klären. Es ergeben sich weitere Fragen zu der komplexen Rolle der DZ in der Immunsuppression und Toleranzinduktion, die durch molekular- und zellbiologische Experimente erklärt werden müssen.