

Jurij Kiefer

Dr. med.

Einfluss Mitomycin C behandelter mononukleärer Zellen des peripheren Blutes auf die Immunreaktion nach Composite Tissue Allotransplantation

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Germann

Die immunologischen und mikrochirurgischen Errungenschaften der letzten Jahrzehnte haben Composite Tissue Allotransplantationen klinische Realität werden lassen. Composite Tissue Allotransplantationen weisen ein großes Potenzial zur funktionellen und kosmetischen Wiederherstellung ausgedehnter Weichteildefekte nach kongenitalen Fehlbildungen, großflächigen Verbrennungen, traumatischen Verletzungen oder ausgiebigen Tumorsektionen auf. Insgesamt 72 bi- und unilaterale allogene Handtransplantationen sowie weitere 43 Fälle von CTAs wurden bis Juli 2012 weltweit durchgeführt und zeigten sowohl aus immunologischer als auch funktioneller Sicht gute Resultate.

Die Einführung und Weiterentwicklung neuer Immunsuppressiva sowie die Minimierung ihrer Nebenwirkungen ist essentiell für die routinemäßige Anwendung klinischer CTAs. Aufgrund des lebenslangen Risikos der Immunsuppression werfen CTAs erhebliche ethische Probleme auf, da es sich im Vergleich zu den meisten Organtransplantationen um nicht überlebensnotwendige Operationen handelt. Das angestrebte Ziel der Transplantationsimmunologie ist es, Toleranz zu induzieren und dadurch auf Immunsuppressiva ganz zu verzichten. Einen interessanten immunmodulatorischen Ansatz bietet die Erforschung der Immunreaktion anhand der Interaktion zwischen T-Zellen und PBMCs bzw. ihren Abkömmlingen, den Dendritischen Zellen. Eine Behandlung dieser Zellen mit dem Chemotherapeutikum Mitomycin C führte in vitro nicht nur zu einer fehlenden Aktivierung von T-Zellen, sondern zu einer Toleranzinduktion durch Anergie der T-Zellen. In Tiermodellen bewirkten diese Mechanismen eine immunsupprimierende Wirkung mit Verlängerung des abstoßungsfreien Intervalls nach allogener Organtransplantation. MMC-PBMCs wurden in der vorliegenden Studie erstmalig nach allogener Hinterlauftransplantation im Rattenmodell lokal und systemisch appliziert. Dabei konnte eine signifikante Hemmung der Abstoßungsreaktion sowohl klinisch als auch histologisch nachgewiesen werden.

Diese ersten Resultate in einem mikrochirurgischen CTA-Modell sind vielversprechend, die Wirkung der applizierten MMC-PBMCs ist jedoch unter klinischen Gesichtspunkten betrachtet als moderat anzusehen. Weitere Studien müssen folgen, um den noch geringen immunsuppressiven Effekt zu verbessern. Eine klinische Anwendung von MMC-behandelten PBMCs erscheint praktikabel. Die Methode ist einfach durchführbar und MMC ist als Medikament bezüglich seines Nebenwirkungsprofils gut erforscht.

Aufgrund des enormen Bedarfes an CTAs und der ethischen Problematik, die mit dieser Art von Transplantationen einhergeht, ist es von großer klinischer Relevanz, immunsuppressive Therapieschemata weiterzuentwickeln und die Induktion spenderspezifischer Toleranz weiter zu erforschen.