

Gunter Laux

Dr. sc. hum.

## **Immunologische Relevanz Epitop-bezogener Histokompatibilität bei Nierentransplantationen**

Geboren am 26.6.1968 in Neustadt a.d.W.

Diplom der Fachrichtung Wirtschaftsinformatik am 11.11.1997 an der Universität Mannheim.

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Opelz

Der Erfolg einer Nierentransplantation wird maßgeblich durch die Histokompatibilität zwischen Transplantatspender und -empfänger beeinflusst. Dabei spielen die Produkte der Genorte HLA-A, -B und -DR die wichtigste Rolle. Für retransplantierte Patienten ist darüber hinaus die Histokompatibilität bzgl. HLA-DP relevant. In bestehenden Organallokationsalgorithmen für Nierentransplantate wird die Übereinstimmung von HLA-Antigenen (HLA-Matching) als Kriterium berücksichtigt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger detaillierter betrachtet. Immunreaktionen des Transplantatempfängers werden durch antigene Determinanten (Epitope) des Transplantats ausgelöst. Epitope sind kurze Abschnitte einer Aminosäuresequenz eines Antigen-Moleküls, die von zytotoxischen alloreaktiven T-Lymphozyten oder Antikörpern erkannt werden können. Auf der Datenbasis einer großen internationalen Studie (Collaborative Transplant Study) wurde untersucht, welchen Einfluss die Histokompatibilität auf Epitop-Ebene auf den Erfolg von Nierentransplantationen besitzt.

Ein existierendes HLA-Matching Verfahren, das kreuzreagierende Epitopgemeinschaften (Cross Reactive Epitope Groups, CREG) von HLA-A- und -B-Antigenen berücksichtigt, wurde zunächst kritisch bzgl. seiner immunologischen Relevanz analysiert. Im Vergleich zu klassischem Antigen-Matching erwies sich reines CREG-Matching als deutlich weniger gut geeignetes Histokompatibilitätskriterium. Allerdings konnte für eine Gruppe von Patienten, die auf Antigen-Ebene völlig inkompatibel war, eine deutlich vorteilhafte Wirkung eines CREG-Matchings erkannt werden.

HLAMatchmaker ist ein auf Aminosäure-Triplet basierendes Matching-Verfahren für die HLA-Loci A und B, welches in Europa gegenwärtig auf dessen Eignung als Allokationshilfe bei hoch immunisierten Nierentransplantationskandidaten untersucht wird. Aufgrund der im Rahmen dieser Arbeit getätigten Analysen ließ sich ableiten, dass HLAMatchmaker in der aktuell präsentierten Form nicht geeignet erscheint, um bestehende Allokationsverfahren zu verbessern.

Innerhalb einer weiteren Analyse der immunologischen Relevanz von HLA-A- und -B-Epitopen wurde durch einen eigenen Ansatz die Struktur von MHC-Klasse-I-Molekülen berücksichtigt. Da

die genetischen Produkte der Codone 62, 65 und 163 innerhalb der beiden Exons, die für die hypervariablen Regionen der  $\alpha$ 1- und  $\alpha$ 2-Domänen des HLA-Moleküls kodieren, auf dem HLA-Molekül eine besonders exponierte Position einnehmen, lag es nahe, den Effekt eines Matchings bzgl. dieser Codone zu ermitteln. Ausgedehnte Analysen mit serologischen Typisierungsdaten bestätigten, dass ein solches Matching tatsächlich einen klar erkennbaren, positiven Einfluss auf das Transplantatenergebnis besitzt.

Um die immunologische Relevanz von HLA-DRB-Epitopen zu ermitteln wurde ebenfalls auf serologische Typisierungsdaten zurückgegriffen. Die Epitope der polymorphen Regionen A und F des zweiten Exons des HLA-DRB1-Genes erwiesen sich im Rahmen einer Nierentransplantation als besonders relevant. Für Patienten mit HLA-DR-Antigen-Mismatches konnte der positive Einfluss eines Matchings bzgl. dieser Epitope als vorteilhaft für das Transplantatüberleben erkannt werden.

Die immunologische Relevanz von DPB-Epitopen im Rahmen einer wiederholten Nierentransplantation konnte auf der Basis hochauflösender DNA-Typisierungsergebnisse analysiert werden. Die Typisierungen erfolgten durch eine modifizierte PCR-SSO-Methode. Von insgesamt sechs hypervariablen Regionen A bis F innerhalb des für die  $\beta$ 1-Domäne kodierenden zweiten Exons des HLA-DPB1-Genes, erwies sich die Histokompatibilität bzgl. der Epitope der Regionen A, B, E und F als relevantes Kriterium für den Transplantationserfolg, während für die Epitope der Regionen C und D kein Einfluss erkannt werden konnte. Ein Matching bzgl. der genannten immunogenen Epitope erwies sich im Vergleich zum Matching auf Allel-Ebene als besser geeignetes Histokompatibilitätskriterium.

Insgesamt zeigte sich, dass im Rahmen einer Nierentransplantation ganz bestimmte MHC-Klasse-I- und -II-Epitope von besonderer immunologischer Relevanz sind. Diese Relevanz wird durch Erkenntnisse röntgenkristallografischer Strukturuntersuchungen von MHC-Klasse-I- und -Klasse-II-Molekülen in Kombination mit der Struktur von T-Zellrezeptoren plausibilisiert.

Die zusätzliche Berücksichtigung dieser Epitope bei Histokompatibilitätsbetrachtungen würde existierende HLA-Matching-Strategien qualitativ verbessern.