

Markus Schneider
Dr. med.

Regulatorische CD4⁺ CD25⁺ T-Zellen und deren Einfluss auf Inzidenz und Verlauf der Graft-versus-Host-Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation im humanen System

Geboren am 25.02.1979 in Heidelberg
Staatsexamen am 19.10.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Görner

Die allogene Stammzelltransplantation stellt zum heutigen Zeitpunkt im Bereich verschiedener maligner Erkrankungen des hämatopoietischen Systems die einzige potentiell kurative Therapieoption dar.

Hierbei gilt die Graft-versus-Host-Abstoßungsreaktion (GvHD) auch heute noch als Hauptursache der transplantationsassoziierten Mortalität. Im murinen System haben CD4⁺CD25⁺ regulatorische T-Zellen (T-reg) als potente Inhibitoren auto- und allo-immunologischer Prozesse einen hemmenden Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf einer GvHD. Eine korrespondierende T-Zell-Population wurde mittlerweile auch im humanen System nachgewiesen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Charakter und der Einfluss der T-reg auf Inzidenz und Verlauf der GvHD nach allogener Stammzelltransplantation im humanen System untersucht. Hierzu wurden bei 31 Patienten mit hämatologischen Krankheitsbildern vor und in regelmäßigen Abständen nach allogener Stammzelltransplantation sowie bei 13 gesunden Probanden Blutproben gewonnen. Mittels durchflusszytometrischer Analytik wurden Größe und Phänotyp der CD4⁺ T-Zell-Subpopulationen bestimmt. Die insgesamt 363 Einzelmesswerte (im Mittel 12 Messwerte pro Patient während eines medianen Untersuchungszeitraums von 6 Monaten) wurden dann mit dem Auftreten von GvHD-Episoden korreliert. Dabei wurde für jeden Patienten aus den gewonnenen Einzelmesswerten während GvHD-freier Intervalle ein individueller Basiswert für die Größe der T-reg errechnet.

In Übereinstimmung mit publizierten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die an Normalspendern erhoben wurden, zeigten die CD4⁺CD25⁺ T-Zellen der allogenen transplantierten Patienten ebenfalls präferentiell den Phänotyp CD45RA⁻, CD45RO⁺ und CD69⁻, wobei die Expressionsstärke der einzelnen Marker im Patientenkollektiv deutlich heterogener ausgeprägt war als im Normalspenderkollektiv.

Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigte sich im Patientenkollektiv sowohl vor als auch nach Transplantation in Phasen ohne GvHD ein signifikant erhöhter Anteil ($p < 0,0001$) von T-reg innerhalb der CD4⁺ T-Zell-Subpopulation. Dieses Ergebnis kann zum einen durch Malignom-assoziierte Ursachen, zum anderen durch eine Expansion aktivierter T-Zellen im Rahmen eines inflammatorischen Geschehens oder einer Medikation bedingt sein.

Als zentrales Ergebnis dieser Arbeit zeigte sich eine signifikante ($p = 0,0085$) Korrelation zwischen einem Abfall des prozentualen Anteils der T-reg innerhalb der CD4⁺ T-Zell-Population und dem Auftreten einer GvHD. Während sich die bislang publizierten Studien auf

Einzelmesswerte nach allogener Transplantation beschränkten, erlaubte die engmaschige durchflusszytometrische Analyse des T-reg-Anteils nach Transplantation im Rahmen dieser Promotionsarbeit eine wesentlich genauere Korrelation von Immunstatus und den verschiedenen Phasen auftretender GvHD-Episoden. Nur so konnte in der Frühphase einer solchen Abstoßungsreaktion in statistisch signifikanter Weise eine Reduktion des Anteils der T-reg nachgewiesen werden. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich ferner, dass eine Steroidmedikation als Standardtherapeutikum einer GvHD hingegen mit einem signifikant ($p < 0,0001$) erhöhten prozentualen T-reg-Anteil verbunden ist. Diese in vivo Korrelationsdaten stehen in Übereinstimmung mit der aus der Literatur bekannten in vitro Generierung regulatorischer T-Zellen durch Immunsuppressiva.

Zusammenfassend ergibt sich als Hauptkenntnis dieser Dissertation die strenge Korrelation des Auftretens einer GvHD mit einem in der Frühphase zu verzeichnenden Abfall der T-reg innerhalb der CD4+ T-Zell-Fraktion. Diese Promotionsarbeit liefert somit einen wesentlichen Beitrag zum Konzept der pathogenetischen Relevanz von Suppressor-T-Zellen und dem Auftreten von Alloimmunität. Für die zukünftige Prävention bzw. Behandlung von GvHD-Reaktionen können die Erkenntnisse dieser Arbeit somit von Bedeutung sein. So könnte das immunologische Monitoring von Patienten nach allogener Transplantation um eine Bestimmung der T-reg-Population erweitert werden. Bei einem signifikanten Abfall dieser Population unter einen patientenspezifischen Basiswert könnte möglicherweise eine Transfusion in vitro expandierter T-reg des Stammzellspenders prophylaktisch eingesetzt werden. Analog den Studien zur GvHD-Prophylaxe im murinen System ließe sich somit möglicherweise auch bei Patienten das Auftreten von GvHD supprimieren.