

Christian Andreas Radu
Dr. med.

Immunsuppressiver Effekt von Tryptophanmetaboliten bei der Allogenen Hinterlauftransplantation im Rattenmodell

Geboren am 05.06.1979 in Frankfurt am Main
Drittes Staatsexamen am 20.6.2006 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Germann

Seit Jahrhunderten versuchen Mediziner, Körperteile und Organe nach Verlust bzw. Funktionsausfall allogenen zu transplantieren. Die immunologischen und mikrochirurgischen Fortschritte des 20. Jahrhunderts haben die ersten allogenen Transplantationen klinische Realität werden lassen. Einen Höhepunkt in der Entwicklung der Composite Tissue Allotransplantationen stellen die ersten erfolgreichen Handtransplantationen am Menschen dar. Seit der ersten Handtransplantation 1998 wurden 33 allogene Handtransplantationen mit guten klinischen Erfolgen durchgeführt.

Die routinemäßige Anwendung von Composite Tissue Allotransplantationen hängt unter anderem von der Einführung neuer Immunsuppressiva und der Minimierung ihrer Nebenwirkungen ab. Ein Ziel der Transplantationsimmunologie ist es, Toleranz zu induzieren und damit auf Immunsuppressiva verzichten zu können. Einen Ansatz bietet die Schwangerschaft als natürliches Toleranzmodell mit Akzeptanz des Fötus durch die Mutter bei sonst erhaltener Immunkompetenz. Als potentieller Mediator dieser Toleranz konnte das Enzym Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) identifiziert werden, das Tryptophan abbaut. Im Rahmen dieses Abbauprozesses kommt es zur Produktion verschiedener Tryptophanmetabolite (Kynurenine), die immunsuppressiv wirken. Diese Metabolite wurden nach allogener Hinterlauftransplantation im Rattenmodell täglich lokal und systemisch appliziert. Es konnte dadurch eine signifikante Verlängerung der abstoßungsfreien Zeit nach allogener Transplantation nachgewiesen werden.

Diese ersten klinischen Ergebnisse der Applikation von Tryptophanmetaboliten (Kynureninen) in Composite Tissue Allotransplantationen sind vielversprechend. Weitere Versuche müssen den noch geringen immunsuppressiven Effekt steigern.

Eine klinische Anwendung dieser synthetisch herstellbaren Metabolite erscheint möglich. Eine Toxizität der applizierten Substanzen ist nicht bekannt; detaillierte Toxizitätsstudien stehen jedoch noch aus.

Angesichts des enormen klinischen Bedarfes an Composite Tissue Allotransplantationen ist es von großer klinischer Relevanz neue Immunsuppressiva weiterzuentwickeln oder eine Toleranzinduktion zu erzielen. Die Ansätze, die Tryptophanmetabolite (Kynurenine) liefern, sind vielversprechend und erfordern weitere Studien.