

Isabelle Herth  
Dr. med.

### **Untersuchungen zur Modulation der T-Zell-Antwort durch verschiedene Erhaltungstherapien beim Multiplen Myelom**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Witzens-Harig

Das Multiple Myelom (MM) ist für die meisten Patienten weiterhin eine unheilbare Erkrankung. Ein Ziel in der Entwicklung neuer Therapiestrategien ist es, das Immunsystem der MM Patienten so zu beeinflussen, dass residuelle MM Zellen nach HD-CT und autologer SZT erkannt und eradiziert werden. Die zur Erhaltungstherapie des MM eingesetzten Medikamente wie Interferon alpha, Thalidomid und Bortezomib weisen eine immunmodulatorische Wirkung auf.

In dieser Arbeit wurde die Wirkung der verschiedenen Erhaltungstherapien beim MM auf das T-Zell-Muster im peripheren Blut und den Aktivierungsstatus dieser Zellen analysiert. Untersucht wurden PBMCs von Patienten nach HD-CT und autologer SZT. Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Probenentnahme eine Erhaltungstherapie mit Interferon alpha, Thalidomid oder Bortezomib bzw. keine Erhaltungstherapie in der Kontrollgruppe. Analysiert wurden die Expression verschiedener Oberflächenmarker auf T-Zellen mittels Durchflusszytometrie sowie die Sekretion verschiedener Zytokine mittels ELISA. Mittels IZF und Durchflusszytometrie wurde der Anteil der regulatorischen T-Zellen an T-Helferzellen bestimmt.

Die Analysen zeigten, dass die Zytokinproduktion von Granzym B unter Thalidomid signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe. Dies spricht dafür, dass unter einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid T-Zellen zytotoxische Eigenschaften besitzen. Des Weiteren führte eine Thalidomid-Behandlung von MM Patienten zu einer T-Zell-Reifung in Richtung Gedächtniszellen mit einem CD45RA<sup>+</sup>-CCR7<sup>+</sup>-Phänotyp. Dieser Einfluss zeigte sich sowohl bei Patienten in PR bzw. VGPR als auch bei Patienten in CR bzw. nCR. Außerdem bestand, ebenfalls unabhängig von dem aktuellen Remissionsstatus, unter einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid ein Trend zu einem höheren Anteil an regulatorischen T-Zellen.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit könnte man spekulieren, dass Thalidomid unabhängig vom aktuellen Remissionsstatus der Patienten die Immunantwort gegen Tumorantigene verstärkt, indem es die Aktivierung und die Proliferation Tumor-spezifischer Gedächtniszellen fördert. Somit scheint Thalidomid für die Umsetzung des Zieles einer Erhaltungstherapie, nämlich die Eradizierung der minimalen Resterkrankung, geeignet zu sein.

Kommentar [NW1]: ?