

Selma Dehghani Barengi

Dr.med.

## **Untersuchung von Rekonstitution und Einfluss auf chronische Graft-versus-Host Disease von CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Dreger

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt bei einer Reihe von Erkrankungen eine kurative Therapieform dar. Die mittransplantierten Spender T-Zellen sind zwar aufgrund ihrer „Graft-versus-Leukämie“-Wirkung für den Heilerfolg von großer Bedeutung, sie sind jedoch gleichzeitig für eine verlaufsbestimmende Komplikation verantwortlich, die sogenannte „Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung“ oder Graft-versus-Host Disease, die Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

Die größte Herausforderung nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation besteht dementsprechend darin, die nachteiligen Effekte der Spender-T-Zellen zu minimieren, ohne dabei auf ihre heilende Wirkung zu kompromittieren. In Mäusemodellen konnten Graft-versus-Host Disease-präventive Effekte sogenannter regulatorischer T-Zellen, einer Untergruppe von CD4<sup>+</sup> T-Helferzellen gezeigt werden, ohne dass die vorteilhaften Graft-versus-Leukämie Effekte reduziert wurden. Im humanen System ist die Datenlage hinsichtlich der Assoziation von Graft-versus-Host Disease und regulatorischer T-Zellen allerdings bisher kontrovers.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Frage, ob das Vorhandensein bzw. Fehlen von regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut mit der chronischen Graft-versus-Host Disease bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation korreliert.

Zu diesem Zweck führten wir eine Querschnittsanalyse von Lymphozyten-Subgruppen einschließlich CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> regulatorischer T-Zellen im peripheren Blut von 84 Patienten mindestens 150 Tage nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und bei 11 altersadaptierten Kontrollen durch und verglichen diese miteinander. Zum anderen analysierten wir absolute Zahlen und relative Anteile in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen hämatopoetischer Stammzelltransplantation und Probenentnahme sowie in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer chronischen Graft-versus-Host Disease. Um die Rekonstitution der Zellen über die Zeit besser einschätzen zu können, teilten wir unser Patientenkollektiv in 3 Kohorten auf (Zeit nach Transplantation in Kohorte 1 < 1 Jahr, in Kohorte 2 von 1 Jahr bis 2 Jahre, in Kohorte 3 > 2 Jahre). Die häufigste Indikation zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation stellten in unserem Patientenkollektiv akute Leukämien dar. Zum Zeitpunkt der Probenentnahme litten 46 Patienten unter Zeichen der chronischen Graft-versus-Host Disease (darunter 27 unter einer extensiven Form).

Unsere Querschnittsstudie zeigte eine verzögerte Rekonstitution von regulatorischen T-Zellen und eine sehr rasche von CD3+CD8+ T-Zellen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Regulatorische T-Zellen zeigten zwar eine positive Korrelation mit dem Zeitintervall zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation, ihr Anteil an der Gesamtlymphozytenzahl war jedoch auch 2 Jahre nach Transplantation niedriger als bei Normalkontrollen. Dies galt auch für den Anteil der CD3+CD4+ T-Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl (CD3+CD4+ %). CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> regulatorische T-Zellen schienen im Verhältnis von CD3+CD4+ T-Zellen zu wachsen, das Verhältnis von regulatorischen T-Zellen zu CD3+CD4+ Zellen war bei Patienten (8,3 %) im Vergleich zu Normalkontrollen (8 %) nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit negativer Zytomegalievirus-Serologie und Zytomegalievirus-negativem Spender hatten einen höheren Anteil der regulatorischen T-Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl als Patienten mit anderen Zytomegalievirus-Konstellationen. Signifikant höhere Absolutzahlen an regulatorischen T-Zellen zeigten sich auch bei Patienten, die zuvor nicht mit Anti-Thymozyten-Globulin behandelt worden waren, ein Zusammenhang konnte allerdings in logistischen Regressionsmodellen nicht bestätigt werden.

Zwar ließen sich in univariaten Analysen signifikante Assoziationen zwischen Werten von regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut und Vorhandensein chronischer Graft-versus-Host Disease nachweisen, diese konnten jedoch in logistischen Regressionsmodellen, die die Faktoren Alter, Spendertyp (verwandt/nicht verwandt), in vivo T-Zelldepletion mit Anti-Thymozyten-Globulin sowie regulatorische T-Zellen in absoluter Zahl oder relativem Anteil an Gesamtlymphozyten einschlossen, nicht bestätigt werden.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass es im Verlauf zur zunehmenden Normalisierung der Werte von regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut kommt, stützen allerdings derzeit verfolgte Konzepte zum in-vivo Transfer von regulatorischen T-Zellen zur Prävention oder Therapie von Graft-versus-Host Disease nicht.