

Veronika Malek

Dr. med.

## **Charakterisierung des T-Zell Proliferationsmusters während der akuten Abstoßungsreaktion bei Vascularized Composite Allotransplantation im Tiermodell**

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Christoph Hirche

Vascularized Composite Allotransplantation bezeichnet die Übertragung eines vaskularisierten Blockes verschiedener, miteinander verbundener Gewebearten innerhalb eines singulären Transplantats und ermöglicht somit die Behandlung von komplexen Defekten, bei denen konventionelle Rekonstruktionsmöglichkeiten oftmals unzureichend sind. Klinisch werden die Transplantation von Händen und Gesichtsanteilen als häufigste Formen der Vascularized Composite Allotransplantation angewandt.

Eine immunsuppressive Therapie ist dabei essentieller Bestandteil der begleitenden Langzeittherapie und führt neben einer erhöhten Inzidenz von opportunistischen Infektionen und renalen Endorganschäden zu einer Verminderung der Lebenserwartung von bis zu zehn Jahren. Trotz immunsuppressiver Therapie, tritt bei mehr als 85% der EmpfängerInnen mindestens eine akute Abstoßungsreaktionen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf. Aufgrund der ausgeprägten Immunität der Haut betrifft diese Reaktion primär den epidermalen und dermalen Anteil des Transplantats und wird vor allem von CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten induziert. Die Subtypen dieser T-Lymphozyten spielen dabei jeweils unterschiedliche Rollen im Pathomechanismus der Abstoßungsreaktion und wurden in ihren Funktionen bis dato unzureichend untersucht.

Diese experimentelle Dissertation befasst sich mit dem Proliferationsmuster der Subtypen der T-Lymphozyten während der akuten Abstoßungsreaktion im Rahmen der Vascularized Composite Allotransplantation um einen Einblick in die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen zu erlangen. Zu diesem Zweck wurde ein etabliertes Mäusemodell für orthotopische Hinterlauftransplantation genutzt um Transplantationen ohne Histokompatibilität durchzuführen. Die Zellproliferationsmuster der verschiedenen Subtypen der T-Zellen wurden anschließend im Transplantat selbst und den sekundären lymphatischen Gewebe, Lymphknoten und Milz, bestimmt. Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung der Abstoßungszeiten der unterschiedlichen experimentellen Gruppen um zu untersuchen ob ein bestimmter T-Lymphozyten Subtyp essentiell für die Abstoßungsreaktion ist.

Eine komplette Abstoßung des Hinterlauftransplantats findet in Abwesenheit von immunsuppressiver Therapie unter allen Umständen statt. Die Abstoßung erfolgt dabei langsamer wenn die Empfänger keine Th1-

Zellen oder keine Th17-Zellen besitzen. Sowohl in Haut und Muskelgewebe des Transplantats, als auch in den sekundären lymphatischen Organen, hatten Th1-Zellen den größten Anteil unter den vorhandenen T-Lymphozyten während der akuten Abstoßungsreaktion. Der Anteil war zudem signifikant höher in Haut und Lymphknoten als in den korrespondierenden nativen Geweben. Bei Anwendung von immunsuppressiver Therapie in Form von Tacrolimus waren Th1-Zellen und Th2-Zellen im Transplantat signifikant erhöht im Vergleich zu nativen Geweben. Im Gegensatz dazu waren regulatorische T-Lymphozyten der prädominante Subtyp im sekundären lymphatischen Gewebe bei Tacrolimusgabe.

Zusammenfassend erwiesen sich Th1-Zellen in dieser experimentellen Dissertation als hauptverantwortlicher T-Lymphozyten Subtyp für die Abstoßungsreaktion. Dies zeigte sich durch eine signifikante Erhöhung der Proliferation während der akuten Abstoßung sowohl im Transplantat, als auch in den sekundären lymphatischen Geweben. Es zeigte sich des weiteren eine Abweichung zwischen lokaler und systemischer T-Lymphozyten Proliferation bei Gabe von Tacrolimus. Dies könnte einen gewebespezifischen Effekt dieser Medikamente suggerieren. Zudem liefert dieser spezifische Effekt eine mögliche Erklärung für das Auftreten von akuten Abstoßreaktionen trotz der Einnahme von immunsuppressiver Therapie und unterstreicht dadurch die Wichtigkeit regelmäßiger Gewebebiopsien als Form der Transplantatüberwachung zusätzlich zur Bestimmung des Medikamentenspiegels im Serum.