

Pressegespräch am 10.7.2019 anlässlich der Integration des BIH in die Charité – Universitätsmedizin Berlin

Statement Prof. Petra Reinke,
Steuerungskomitee BIH Centrum für Regenerative Therapien

Individualisierte Kontrolle der Immunantwort nach Nierentransplantation: Moderne Zelltherapie mit Patienten-eigenen Immunzellen verhindert die Abstoßung

Etwa 8.000 Menschen erhalten pro Jahr eine Lebendnierenspende. Mindestens ebenso kompliziert wie der chirurgische Eingriff ist die anschließende lebenslange Kontrolle der Immunantwort: Ist die Immunreaktion gegen das Transplantat zu stark, wird das neue Organ abgestoßen und zerstört. Ist diese Abwehr durch Immunsuppressiva zu stark unterdrückt, drohen schwerwiegende Komplikationen wie z.B. Infektions-, Stoffwechsel- oder Tumorerkrankungen. Es gilt deshalb, für jeden Patienten die feine individuelle Balance zu finden zwischen effektivem Schutz des Transplantates und der Aufrechterhaltung einer funktionierenden Immunantwort gegen Bakterien, Viren oder Pilze. Da die Immunsuppressiva auch noch eine Vielzahl anderer Langzeit-Nebenwirkungen haben, besteht der große Wunsch bei Patienten und Ärzten nach einer sicheren Therapieoption, die beides im Blick hat: ein langes Funktionieren des neuen Organs bei gleichzeitig aktiver Immunfunktion, die drohende Infektionen oder gar entartete Zellen erkennt und abwehrt.

Diese feine Balance wird insbesondere durch zwei verschiedene T-Zelltypen beeinflusst: Zum einen die zerstörerischen Effektor-T-Zellen, die für die Abstoßung eines fremden Organs verantwortlich sind, zum anderen deren „Gegenspieler“, die so genannten regulatorischen T-Zellen, die die Aufgabe erfüllen, starke oder überschießende Effektor-T-Zell-Antworten zu „beruhigen“ und somit letztlich auch Selbstzerstörung (autoimmune Reaktionen) zu verhindern. Die Biologie hat es so eingerichtet, dass die Effektor-T-Zellantwort sehr schnell etabliert wird und erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung die regulatorischen Gegenspieler zum Zuge kommen.

Bei einer Transplantatabstoßung lassen sich im Transplantat neben den zerstörerisch agierenden Effektor-T-Zellen auch regulatorische T-Zellen nachweisen, deren Effektivität allerdings zu gering ist, um den Abstoßungsprozess aufzuhalten. Dies ist u.a. auch der Tatsache geschuldet, dass die regulatorischen T-Zellen, die ohnehin rein zahlenmäßig „unterlegen“ sind, sich unter dem Einfluss der medikamentösen Immunsuppression nur unzureichend vermehren können.

Wir sind nun heute in der Lage, diese regulatorischen T-Zellen aus dem Blut von Patienten zu isolieren und über spezielle Techniken anzureichern und zu vermehren. Durch umfangreiche labor- und tierexperimentelle Daten wissen wir, dass diese regulatorischen T-Zellen effektiv sein können, ein Transplantat langfristig ohne dauerhafte medikamentöse Immunsuppression funktionstüchtig zu erhalten. Das war der Ansatzpunkt für das EU-geförderte Forschungskonsortium „ONE-Study“, mit dem derzeit die Sicherheit einer solchen adoptiven T-Zelltherapie mit regulatorischen T-Zellen erstmalig in der Welt bei Nierentransplantatempfängern geprüft wurde. Über intensive begleitende Biomarkeranalysen erhalten wir Hinweise auf die Wirksamkeit dieses neuen Therapiekonzeptes.

Seit 2015 haben wir bereits 12 (weltweit ca 40) Menschen nach Nierentransplantation mit ihren eigenen regulatorischen T-Zellen behandelt. Nach dieser nur einmaligen Behandlung konnten wir bei ihnen die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten drastisch reduzieren. Eine heute vorgestellte Patientin (40 Jahre

Pressegespräch am 10.7.2019 anlässlich der Integration des BIH in die Charité – Universitätsmedizin Berlin

alt) lebt seit vier Jahren quasi nebenwirkungsfrei mit nur einem einzigen Medikament. Zu ihrer und unserer großen Freude ist sie seit zwei Jahren Mutter einer gesunden Tochter.

Doch wir möchten noch mehr erreichen. Im Moment erforschen wir Möglichkeiten, die regulatorischen T-Zellen noch weiter zu verbessern: Durch einen genchirurgischen Eingriff entfernen wir das Gen für einen Rezeptor auf der Zelloberfläche, wodurch die T-Zellen noch widerstandsfähiger gegenüber den (nach wie vor in geringer Dosierung vorhandenen) immunsuppressiven Medikamenten werden. Wir erwarten eine höhere Effektivität bei gleichzeitig niedrigerer zu verabreichender Zelldosis, was eine breitere Anwendung über das Feld der Transplantationsmedizin hinaus eröffnet.