



Auf der Suche nach allem, was fremd ist und dem Körper gefährlich werden könnte, patrouillieren die Zellen des Immunsystems durch den Körper. Auch ein transplantiertes Organ gilt der körpereigenen Abwehr als fremd.

Wenn weniger mehr ist

Lassen sich immunhemmende Medikamente nach Transplantationen individuell reduzieren?

Nach einer Transplantation müssen die Patienten in der Regel ihr Leben lang Medikamente einnehmen, die das Immunsystem unterdrücken. Der dadurch erreichte Schutz vor der Abstoßung des Organs kann allerdings mit schweren Nebenwirkungen und ernststen Spätfolgen einhergehen. Das Ziel der Kinderärztin Dr. Sarah Ulrich von der Ludwigs-Maximilians-Universität in München ist es, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem sich exakt bestimmen lässt, wie aktiv das Immunsystem ist. Das soll es künftig ermöglichen, die Immunsuppression an die individuellen Bedürfnisse der Patienten anzupassen – in einigen Fällen könnte womöglich ganz auf immunhemmende Medikamente verzichtet werden.

Es ist nahezu unbegrenzt lernfähig, verfügt über ein quasi unfehlbares Gedächtnis, lässt sich von keiner übergeordneten Instanz etwas sagen und sichert unser Dasein, ohne dass wir es sehen oder spüren: Das Immunsystem des menschlichen Körpers ist ein sehr ungewöhnliches Organ. Könnte man all seine zellulären Mitglieder zusammenfassen, wäre es kaum größer als eine Pampelmuse. Aber die Billionen spezialisierter Abwehrzellen lassen sich nicht einzwängen. Unentwegt patrouillieren sie durch den Körper, vom Scheitel bis zur Sohle, auf der Suche nach allem, was fremd ist und dem Körper gefährlich werden könnte. Das sind in erster Linie Viren und Bakterien oder Einzeller, Würmer und Pilze. Doch auch ein Organ, das einem Menschen übertragen wurde, um sein Leben zu retten, gilt der körpereigenen Abwehr als fremd: Die Zellen des Immunsystems bekämpfen das Transplantat genauso unerbittlich wie einen gefährlichen, krankmachenden Eindringling. Um eine Abstoßung zu verhindern, müssen die Patienten deshalb in der Regel ein Leben lang „Immunsuppressiva“ einnehmen, Medikamente, die das Immunsystem hemmen. Das kann mit erheblichen Nebenwirkungen und ernststen Spätfolgen einhergehen.

Das Ziel der Forschungsarbeiten von Dr. Sarah Ulrich vom Klinikum der Universität München ist es, Patienten eine „personalisierte Immunsuppression“ anbieten zu können. Das könnte es künftig erlauben, die Dosis der Immunsuppressiva je nach individueller Aktivität des Immunsystems zu verringern und dadurch potenzielle Nebenwirkungen zu minimieren. Vielleicht könnte es für einzelne Patienten sogar möglich werden, gänzlich darauf zu verzichten, das Immunsystem medikamentös zu unterdrücken – ohne das transplantierte Organ

dadurch zu gefährden. Die Deutsche Herzstiftung unterstützt die vielversprechenden Arbeiten der jungen Medizinerin mit der „Gerd Killian-Projektförderung“ des Jahres 2017.

Die Immunaktivität exakt bestimmen

„Bislang gibt es keine individuelle Immunsuppression“, erklärt Sarah Ulrich. Die Steuerung der Therapie erfolge allein über den Medikamentenspiegel. Aus Erfahrung wisse man jedoch, dass einige Patienten geringere Spiegel als andere benötigen, um ausreichend vor der Abstoßung des Organs geschützt zu sein. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass Patienten eine sogenannte operationale Toleranz entwickeln können: Auch ohne Hemmung des Immunsystems tut das übertragene Organ problemlos seinen Dienst – selbst Jahre nach der Transplantation duldet die Abwehr den Fremdkörper und greift ihn nicht an. „Eine derartige Toleranz wurde bisher nur bei einzelnen Patienten nach Nieren- und Lebertransplantationen beobachtet“, schränkt Sarah Ulrich ein. Bei diesen Patienten wurde es notwendig, die Immunsuppression aufgrund starker Nebenwirkungen abzusetzen. Die vereinzelt Beobachtungen zeigen aber ebenso, dass das Immunsystem seine Abwehrkraft nicht gleichsam blind und ungebremst gegen das Transplantat richtet, sondern prinzipiell sehr wohl imstande ist, Kompromisse einzugehen. Die Frage ist nur, woran man vorab erkennen kann, in welcher „Verfassung“ das Immunsystem eines transplantierten Patienten gerade ist und ob Arzt und Patient es wagen können, auf Immunsuppressiva zu verzichten? „Ein Vorgehen nach der Methode ‚Versuch und Irrtum‘ verbietet sich da“, unterstreicht Sarah Ulrich.



Die Deutsche Herzstiftung unterstützt die Forschungsarbeiten von Dr. Sarah Ulrich zu den Funktionen des Immunsystems mit der „Gerd Killian-Projektförderung“ des Jahres 2017.

»

Ideal wäre ein Biomarker-Panel, das sich anhand einer einmaligen Blutprobe bestimmen lässt.

«

Die Lösung wäre eine Messmethode, mit der sich die individuelle Aktivität des Immunsystems gegenüber dem Spenderorgan zuverlässig bestimmen lässt. „Auf diese Weise ließen sich Patienten erfassen, die Immunsuppressiva nach einer Transplantation in einer nur niedrigen Dosierung brauchen – oder solche herauszufiltern, deren Immunsystem eine Toleranz aufbaut und die demzufolge auf Medikamente verzichten können“, erklärt Sarah Ulrich. Umgekehrt ließe es ein derart exaktes Verfahren zu, Patienten frühzeitig zu erkennen, deren Immunsystem hochaktiv ist. Bei ihnen droht eine akute Abstoßungsreaktion und sie müssen dringend mit einer größeren Menge an immunhemmenden Medikamenten versorgt werden. Was es zu all diesen Zwecken braucht sind aussagekräftige Biomarker: Charakteristische biologische Merkmale, die objektiv gemessen werden können und die Aktivität des Immunsystems zuverlässig widerspiegeln.

Was vermittelt die Toleranz?

Als Biomarker eignen sich grundsätzlich Zellen, Gene und Genprodukte (Proteine). Für den Test auf die Aktivität des Immunsystems nach einer Transplantation kommen beispielsweise spezialisierte Abwehrzellen infrage, von denen man weiß, dass sie eine Toleranz vermitteln: „Regulatorische T-Zellen“ etwa haben natürlicherweise die Aufgabe, die Aktivität der körpereigenen Abwehr zu dämpfen und können auf diese Weise die Duldsamkeit gegenüber einem Spenderorgan begünstigen. Ein Beispiel für ein Gen, das als Biomarker dienen könnte, ist das „Toleranzgen“ TCAM: Es ist im Falle einer Duldung hochaktiv. Andere Gene werden dann weniger intensiv abgelesen und in Proteine übersetzt. Dazu zählen beispielsweise die genetischen Anleitungen für Proteine, die Entzündungen fördern und das Transplantat auf diese Weise schädigen.

„Ideal wäre eine Palette an speziellen Markern – ein Biomarker-Panel, das alle relevanten Parameter umfasst und sich anhand einer einmaligen Blutprobe bestimmen lässt“, sagt Sarah Ulrich. Der Immunologe Hans-Dieter Volk vom Institut für Medizinische Immunologie der Charité hat ein solches Panel bereits entwickelt. Es wurde bislang aber nur bei Leber- oder Nierentransplantierten Patienten getestet. Inwieweit sich

das Biomarker-Panel auch für herztransplantierte Kinder eignet, prüft die Kinderärztin derzeit in ihrem Forschungsprojekt „Immuntoleranz – Untersuchung von Biomarkern im peripheren Blut“. An der Studie nehmen rund 70 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene teil, die im Klinikum Großhadern bei München in den Jahren von 1992 bis 2016 ein Spenderherz erhalten haben. „Nachdem die Betroffenen beziehungsweise deren Eltern zugestimmt haben, wird den Patienten im Rahmen der regelmäßig stattfindenden Kontrolluntersuchungen alle sechs Monate Blut abgenommen“, erläutert Sarah Ulrich die Vorgehensweise. Im Labor wird daraufhin geprüft, ob und welche Biomarker im Blut vorhanden sind.

In den Labors von Professor Hans-Dieter Volk in Berlin analysieren die Wissenschaftler rund 50 Gene, von denen bereits bekannt ist, dass sie an der Entwicklung einer Immuntoleranz beteiligt sind. Die Forscher nutzen dafür eine molekularbiologische Nachweismethode, die „Polymerase-Kettenreaktion“ kurz PCR. Mit ihr lässt sich die Aktivität der Gene genau bestimmen. Nachfolgende Untersuchungen sollen klären, ob sich die bisherige Auswahl der Gene möglicherweise noch besser auf die spezielle Fragestellung „Herztransplantation“ ausrichten lässt. Die Analyse der in den Blutproben vorhandenen regulatorischen T-Zellen erfolgt in München. Sollten die Untersuchungen mit den erhofften Resultaten enden, ist geplant, die Pilotstudie zu erweitern. Dann sollen alle rund 600 Patienten in die Untersuchung einbezogen werden, die derzeit in Deutschland nach Herztransplantation in Kliniken betreut werden. „Wir wollen damit unserem Ziel der individuellen Immunsuppression rasch einen entscheidenden Schritt näherkommen“, hofft Sarah Ulrich.

cem

Die „Gerd Killian-Projektförderung“ des Jahres 2017 wurde Mitte Februar anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Kinderkardiologen und Herzchirurgen in Leipzig von der Deutschen Herzstiftung sowie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie vergeben. Gefördert werden junge Wissenschaftler mit patientennahen Forschungsvorhaben in der Kinderkardiologie oder Herzchirurgie. Benannt ist die Förderung nach Gerd Killian, der bereits in jungen Jahren am plötzlichen Herztod verstarb. Seine Mutter, Doris Killian, vermachte ihr Vermögen der Deutschen Herzstiftung und verfügte in ihrem Testament, dass die Erträge ihres Vermögens der Erforschung angeborener Herzfehler zugutekommen sollen.

Einzelheiten zur Projektförderung und ein Antragsformular finden Bewerber online unter

<http://www.herzstiftung.de/Gerd-Killian.php>