

Adoptiver Transfer antigenspezifischer T-Zellen bei viralen Infektionen/Reaktivierungen nach allogener Stammzelltransplantation

Tobias Feuchtinger

Wissenschaftliche Grundlagen

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) führt zu einer transienten Immunsuppression, in der Virusinfektionen lebensbedrohlich verlaufen können. Verbesserte SZT-Regime und Supportivmaßnahmen konnten zwar die Infektionsraten senken, für die Kontrolle der Infektionen ist jedoch eine funktionelle T-Zellantwort essentiell. Adenoviren (ADV), Cytomegalieviren (CMV) und Epstein-Barr-Viren (EBV) reaktivieren meist endogen. Die Transfusion Erreger-spezifischer T-Zellen stellt eine viel versprechende neue Therapieform dar um adaptive Immunität auf den Empfänger zu übertragen. Hierbei werden antigenspezifische T-Zellen von einem gesunden Spender isoliert und in einen erkrankten Empfänger infundiert. Eine Isolierung spezifischer T-Zellen ist notwendig, um alloreaktive T-Zellen zu depletieren und damit das Risiko einer komplikationsreichen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) zu minimieren. Adoptiver T-Zelltransfer wurde bisher in aufwändigen in vitro Protokollen bei Virusinfektionen nach allogener SZT durchgeführt. Spezifischer und deutlich schneller ist die gezielte Selektion von erregerreaktiven gegenüber nicht-reaktiven T-Zellen mithilfe von zytokinspezifischen Antikörpern (IFN γ) nach ex vivo Stimulation mit Antigen. Bisherige klinische Erfahrungen beziehen sich auf CMV, ADV und EBV. Die Verträglichkeit ist ausgezeichnet und das GvHD-Risiko ist nach bisheriger Erfahrung als gering einzuschätzen. Die Generierung ist ein nach geltenden GMP-Richtlinien zugelassenes Verfahren.

Ziele

Das Ziel unserer Arbeiten ist es durch adoptiven T-Zelltransfer eine bleibende, adaptive Immunität von gesunden Spendern in erkrankte Empfänger transferieren zu können. Dadurch sollen Patienten nach Stammzelltransplantation vor virusbedingten Komplikationen geschützt werden und toxische virostatika Behandlungen vermieden werden. Für möglichst alle potentiellen Empfänger sollen passende T-Zellpräparate prompt verfügbar sein. Aufbauend auf den bisherigen Erfahrungen mit antiviralen T-Zellen bietet das Verfahren des adoptiven T-Zelltransfers die Option in Zukunft auch eine Immunantwort gegen maligne Zellen therapeu-

tisch zu nutzen. Darüber hinaus ist das Verständnis und die gezielte Manipulation der T-Zellantwort als Therapieverfahren eine bleibende Herausforderung.

Strategie

Für den adoptiven Transfer virusspezifischer T-Zellen bei Viruskomplika-tionen nach SZT stehen nach Arzneimittelgesetz und GMP-Richtlinien Methoden wie IFN γ sekretions-Assays zur Herstellung von antigenspezifischen T-Zellen zur Verfügung. Die spezifisch reaktiven, zytokinproduzierenden T-Zellen können magnetisch isoliert werden, wobei das endgültige T-



Abb. 1: Die Generierung ist ein nach geltenden GMP-Richtlinien zugelassenes Verfahren und muss unter großem regulatorischem und materiellem Aufwand in Reinräumen nach geltendem Arzneimittelgesetz durchgeführt werden.

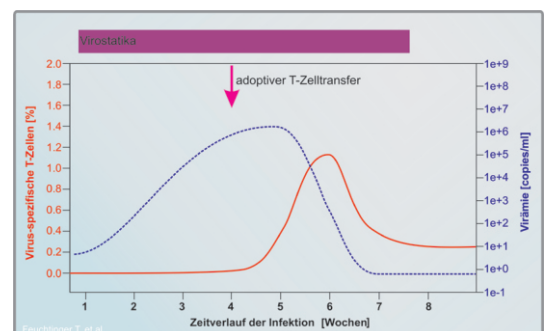


Abb. 2: Im Gegensatz zu konventionellen T-Zelltherapien, bei denen große T-Zellzahlen infundiert wurden, wird eine geringe Zahl an T-Zellen infundiert und diese T-Zellen expandieren dann in vivo.

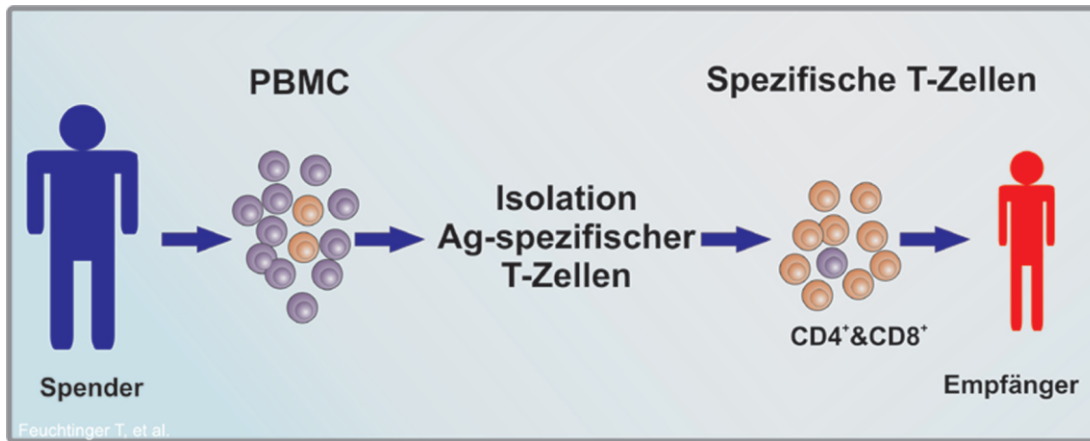


Abb. 3: Die Infusion von antigenspezifischen T-Zellen von einem gesunden Spender auf einen erkrankten Empfänger wird als adoptiver T-Zelltransfer bezeichnet.

Zellpräparat nur wenige, dafür aber spezifisch selektionierte Spender-T-Zellen enthält. IFN γ -selektionierte T-Zellen enthalten eine Mischung aus T-Helfer Zellen und zytotoxischen T-Zellen um eine bleibende Kontrolle viraler Reaktivierungen in vivo zu erreichen. Im Gegensatz zu konventionellen T-Zelltherapien, bei denen große T-Zellzahlen infundiert wurden, wird eine geringe Zahl an T-Zellen infundiert und diese T-Zellen expandieren dann in vivo.

lation of antigen-specific T-cell responses as a treatment approach remains an ongoing challenge and is a focus ongoing translational research.

Adoptive transfer of antigen-specific T-cells in viral infections / reactivations post allogeneic stem cell transplantation

Allogeneic stem cell transplantation (SCT) can expose patients to a transient but marked immunosuppression, during which viral infections are an important cause of morbidity and mortality. The control of these infections will ultimately depend on the restoration of adequate T-cell immunity. Most viral infections after SCT are caused by the endogenous reactivation of persistent pathogens such as adenovirus (ADV), cytomegalovirus (CMV), and Epstein-Barr-virus (EBV). Cellular immunotherapy is an attractive approach to enable immune protection of the host. The isolation of pathogen-specific T-cells from a healthy donor and infusion into a recipient is done by a procedure known as adoptive T-cell transfer. The separation of pathogen-specific T-cells is necessary to deplete alloreactive T-cells and avoid graft-versus-host disease (GvHD). Adoptive T-cell transfer has been performed after allogeneic SCT in many patients with CMV, EBV and ADV infections using time- and labour-consuming protocols. Based on basic research new immunotherapeutic protocols aim at a broader and faster availability of adoptive T-cell transfer. However, the manipu-

Projektleitung

Dr. Tobias Feuchtinger

Eberhard Karls Universität Tübingen
Pädiatrische Hämatologie / Onkologie
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Hoppe-Seylerstr. 1
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 81378
Fax: 0049/(0)7071/29 4492

tobias.feuchtinger@med.uni-tuebingen.de

www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/labor/immuntherapie-labor/

