

## Haploidente Stammzelltransplantationen als Plattform für weitere immuntherapeutische Strategien

Peter Lang  
Rupert Handgretinger

### Wissenschaftliche Grundlagen

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen. Das ursprüngliche Ziel dieses Verfahrens war es, die Resistenz von Tumorzellen auf konventionelle Dosen von Zytostatika durch eine enorm hohe und ohne Transplantation letale Dosis von Zytostatika zu überwinden und die damit verbundene irreversible Zerstörung des Patientenknorpelmarks durch die Übertragung des Knochenmarks von einem HLA-identen gesunden Spender zu verhindern. In den letzten Jahren hat sich jedoch aufgrund vielfältiger wissenschaftlicher Studien gezeigt, daß der Erfolg der allogenen Knochenmarkstransplantation nicht so sehr von der Dosis der Zytostatika abhängt, sondern vielmehr dadurch bedingt ist, daß der Patient mit dem Knochenmark ein neues und gesundes Immunsystem übertragen bekommt, welches besser in der Lage zu sein scheint, die Proliferation von bösartigen Zellen im Organismus des Patienten zu verhindern. Da nicht für alle Patienten ein HLA-identischer Spender gefunden werden kann, wurde die haploidente Transplantation eingeführt. Während anfänglich diese Transplantationen mit halbidentischen Eltern oder Geschwistern als Spender mit sehr vielen schweren und auch tödlichen Nebenwirkungen verbunden war, ist sie mittlerweile durch verbesserte Techniken der Elimination von Spender-T-Lymphozyten zu einem relativ sicheren Verfahren geworden.

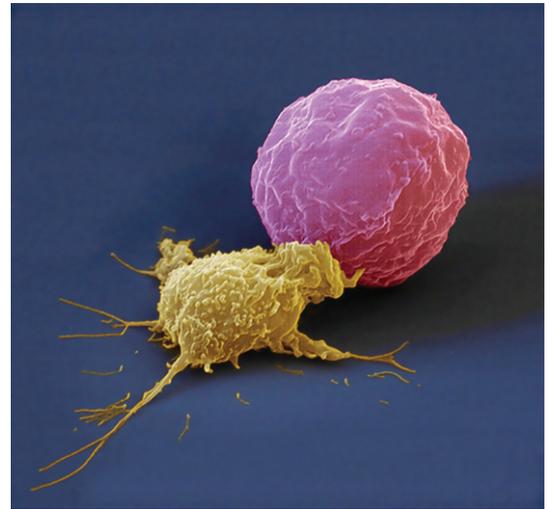


Abb. 1: Elektronenmikroskopisches Bild einer NK-Zelle (gelb), die eine Leukämiezelle (rot) angreift und lysiert. (copyright Eyeofscience, Reutlingen).

### Ziele

Das Ziel unserer Arbeiten ist es, die haploidente Transplantation als eine Form der Immuntherapie einzuführen und immuntherapeutische Strategien zu entwickeln, um das Auftreten von Rückfällen nach Transplantation zu verhindern. Hierbei spielen vor allem die sogenannten Natürlichen Killer (NK) Zellen eine wesentliche Rolle. Diese Killerzellen können die Patiententumorzellen genau dann angreifen, wenn die HLA-Antigene des Patienten mit denen des Spenders nur zum Teil übereinstimmen, was gerade bei der haploidenten Transplantation der Fall ist. Durch die detaillierte Analyse des NK-Zellsystems und dessen Funktion nach Transplantation erhoffen wir uns Aufschluss darüber,

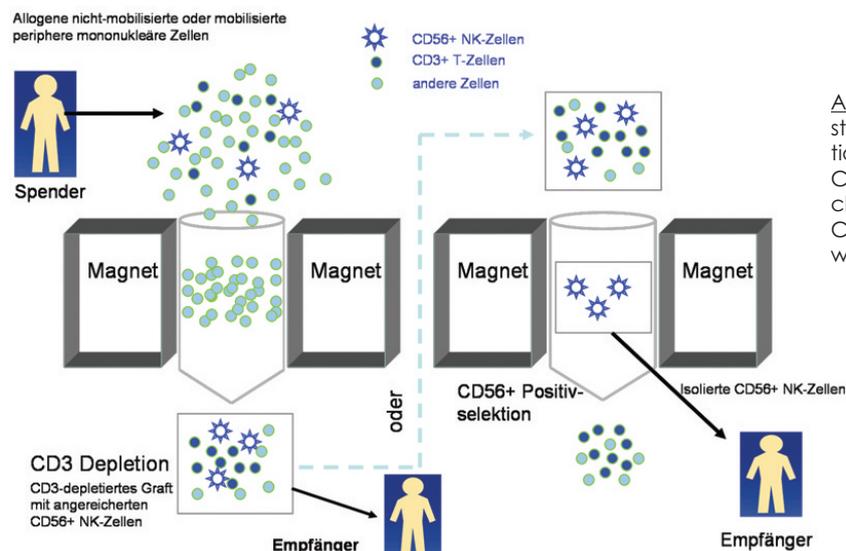


Abb. 2: Schematische Darstellung der NK-Zellapplikation. Es können entweder CD3-depletierte angereicherte oder isolierte CD56<sup>+</sup> NK-Zellen infundiert werden.



Abb. 3: Ausgehend von Spenderleukapheresen (a) werden NK-Zellen durch ein halbautomatisiertes magnetisches Zellsortierverfahren im Reinraum isoliert (b) und anschließend den Patienten appliziert (c).

wie wir durch gezielte Aktivierung dieser Zellen eventuell noch vorhandene Tumorzellen im Patienten eliminieren können.

### Strategie

Als Stammzellquelle verwenden wir mobilisierte periphere Stammzellen von haploidenten Spendern, bei den die T-Zellen mittels Positivselektion von CD34+ Stammzellen oder durch Depletion von CD3- oder alpha/beta-positiven T-Lymphozyten entfernt werden. Dadurch erhoffen wir uns einen zusätzlichen anti-Tumor Effekt durch die im Transplantat verbleibenden NK-Zellen und gamma/delta T-Lymphozyten. Um diese Effekte zu verstärken, setzen wir zusätzlich Zytokine wie Interleukin 2 oder Interleukin 15 ein. Eine zusätzliche Aktivierung dieser Effektorzellen erreichen wir durch die weitere Gabe von monoklonalen Antikörper, die spezifisch gegen Tumorzellen wie etwas das Neuroblastom oder gegen Leukämiezellen gerichtet sind.

### Haploidentical stem cell transplantation as a platform for further post-transplant immunotherapeutic strategies.

Hematopoietic allogeneic stem cell transplantation is an established treatment for patients with advanced tumors. Deeper insights into the mode of action of this therapy has provided increasing amount of evidence that the success of HSCT in the treatment of patients with malignancies is related to a major proportion to the establishment of a new, donor-derived immune system in the host and that this allogeneic immune system is capable of exerting a powerful anti-tumor activity. Besides the donor-derived T-lymphocytes, Natural Killer (NK) cells play an important role in this setting. While the activation of allogeneic T-lymphocytes might always bear the risk of inducing severe Graft-versus-Host Disease (GvHD), alloreactive

NK cells do not cause GvHD and are therefore safe and potent effector cells. Especially the discovery of the system of Killer-inhibitory Receptors (KIR) on the NK cells has triggered major research efforts to harness the anti-tumor effects of these cells in the context of HSCT. Other functions of NK cells, such as their ability to exert Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) might also add to their potent anti-tumor effects after HSCT. While GvHD reactions are caused by  $\alpha/\beta$ + T-lymphocytes, another important effector cell population might be  $\gamma/\delta$ + T-lymphocytes. These nonalloreactive T-lymphocytes might also be able to mount powerful anti-tumor effects in the context of HSCT and clinical studies to exploit their anti-tumor effects are underway.

### Projektleitung

Prof. Dr. Rupert Handgretinger  
Prof. Dr. Peter Lang

Eberhard Karls Universität Tübingen  
Universitätsklinik für Kinderheilkunde  
und Jugendmedizin  
Abt. Hämatologie/Onkologie und  
Allgemeine Pädiatrie  
Hoppe-Seyler-Str. 1  
72076 Tübingen

Tel.: 0049(0)7071/29 84744  
Fax: 0049(0)7071/29 4713

Rupert.Handgretinger@med.uni-tuebingen.de  
Peter.Lang@med.uni-tuebingen.de

[www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder)

