

Graft-versus-Host-Erkrankung: Neutrophile sind nicht neutral

Das menschliche Immunsystem ist nicht immer einfach zu durchschauen. Sein Aufbau ist sehr komplex, seine beteiligten Zellen sind hochspezialisiert und seine Wirkungsweise oft verblüffend. So passiert es beispielsweise nach einer Organtransplantation, dass ein fremdes Organ vom Immunsystem als "nicht-selbst" erkannt und angegriffen wird (Graft-versus-Host-Reaktion). Wird jedoch das Immunsystem ausgetauscht, können sich fremde transplantierte Zellen auch gegen körpereigene Organe richten. Dies ist der Fall bei der Graft-versus-Host-Erkrankung, bei der transplantierte Zellen des Immunsystems auf Gewebe aufmerksam werden, die sie nicht kennen. Prof. Dr. Robert Zeiser hat am Universitätsklinikum Freiburg einen zellulären Faktor entschlüsselt, der maßgeblich zur Entstehung der Krankheit beiträgt.

Eine transplantierte Knochenmarkspende kann Leben retten. Denn im Knochenmark sind Blutstammzellen enthalten, die im neuen Wirt zu sämtlichen Blutzelltypen ausreifen können. Doch auch das Immunsystem formiert sich aus den Stammzellen heraus. Die neu entstehenden T-Zellen erkennen ihre Umgebung nicht und veranlassen in etwa 40 Prozent der Fälle deren Schädigung. Richtet sich das Transplantat (Graft) gegen den Wirt (Host), kommt es zu einer schweren Erkrankung, der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD). Dabei können Haut, Darm und Leber derart geschädigt werden, dass die Erkrankung tödlich verläuft. In Haut und Darm werden vor allem die Barrieren undicht und Bakterien verursachen ernste Infektionen. „Die immunologische Reaktion entsteht nach einer allogenen Knochenmarks- oder Blutstammzelltransplantation und ist eine sekundäre Erkrankung, die besser kontrollierbar werden muss, um den Erfolg der therapeutischen Maßnahme zu verbessern“, erklärt Prof. Dr. Robert Zeiser am Universitätsklinikum Freiburg. Die Ursachen sind in den Eigenschaften der transplantierten Zellen begründet.

Blutgruppen-Switch nach Transplantation

Stammzellen sind die Mutter aller Blutkörperchen. Leidet ein Patient unter einer Bildungsstörung im Knochenmark und besitzt zu wenig Erythrozyten, Leukozyten sowie Thrombozyten (aplastische Anämie), oder leidet er unter akuter Leukämie, so kann er von einem Spender Stammzellen bekommen, die sämtliche Blutzellen in seinem Körper bilden. Damit im Knochenmark neue Stammzellen anwachsen können, muss für sie Platz geschaffen werden. Deshalb und um die Zahl der Leukämiezellen zu reduzieren, geht jeder Stammzell-Transplantation eine Chemotherapie voraus. Das Transplantat ist ein heterogenes Gemisch aus bereits differenzierten Zellen wie Erythrozyten, Makrophagen, T-Zellen, aber auch hämatopoetischen Stammzellen, woraus sich alle Zellen entwickeln können.



Ist den neutrophilen Granulozyten auf der Spur: Prof. Dr. Robert Zeiser am Universitätsklinikum Freiburg
© Prof. Dr. Robert Zeiser, Universitätsklinikum Freiburg

Das gesamte Blut und das Knochenmark werden auf die Weise ersetzt. „Nach der Transplantation ändert sich auch die Blutgruppe des Patienten“, so Zeiser, „ein Blutgruppen-Switch, weil alle Blutzellen neu gebildet werden.“ Dabei sind die T-Zellen besonders entscheidend, weil diese für die zukünftige Immunantwort und für das Abtöten verbliebener Leukämiezellen zuständig sind, um einen Rückfall zu vermeiden. Unglücklicherweise sind die T-Zellen sehr wichtig bei der Entstehung der Graft-versus-Host-Reaktion. Sie erkennen durch die Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche spezifische Merkmale (HLA, humanes Leukozyten-Antigen), wie sie auf Zellen fast aller Gewebe im Organismus vorkommen.

Risiko hängt von Kompatibilität ab

In diesen HLA-Merkmalen sollten Spender und Empfänger der Stammzellen übereinstimmen. Sind die Empfängerzellen nicht fähig, die passenden Liganden (HLA) zu exprimieren, erkennen die übertragenen T-Zellen die Gewebe des Patienten als „nicht-selbst“ und erfüllen ihre Funktion in der Eliminierung alles Fremden. Die GvHD wird ausgelöst, das transplantierte „Organ“ (Stammzellen) richtet sich gegen den gesamten Organismus und bekämpft zuerst Haut, Darm und Leber. Natürlich ist es viel komplizierter, denn selbst bei getesteter Übereinstimmung der HLA-Merkmale kann nach einer Transplantation die GvH-Reaktion eintreten, da oft auch kleinste gewebespezifische Unterschiede ausschlaggebend sind.

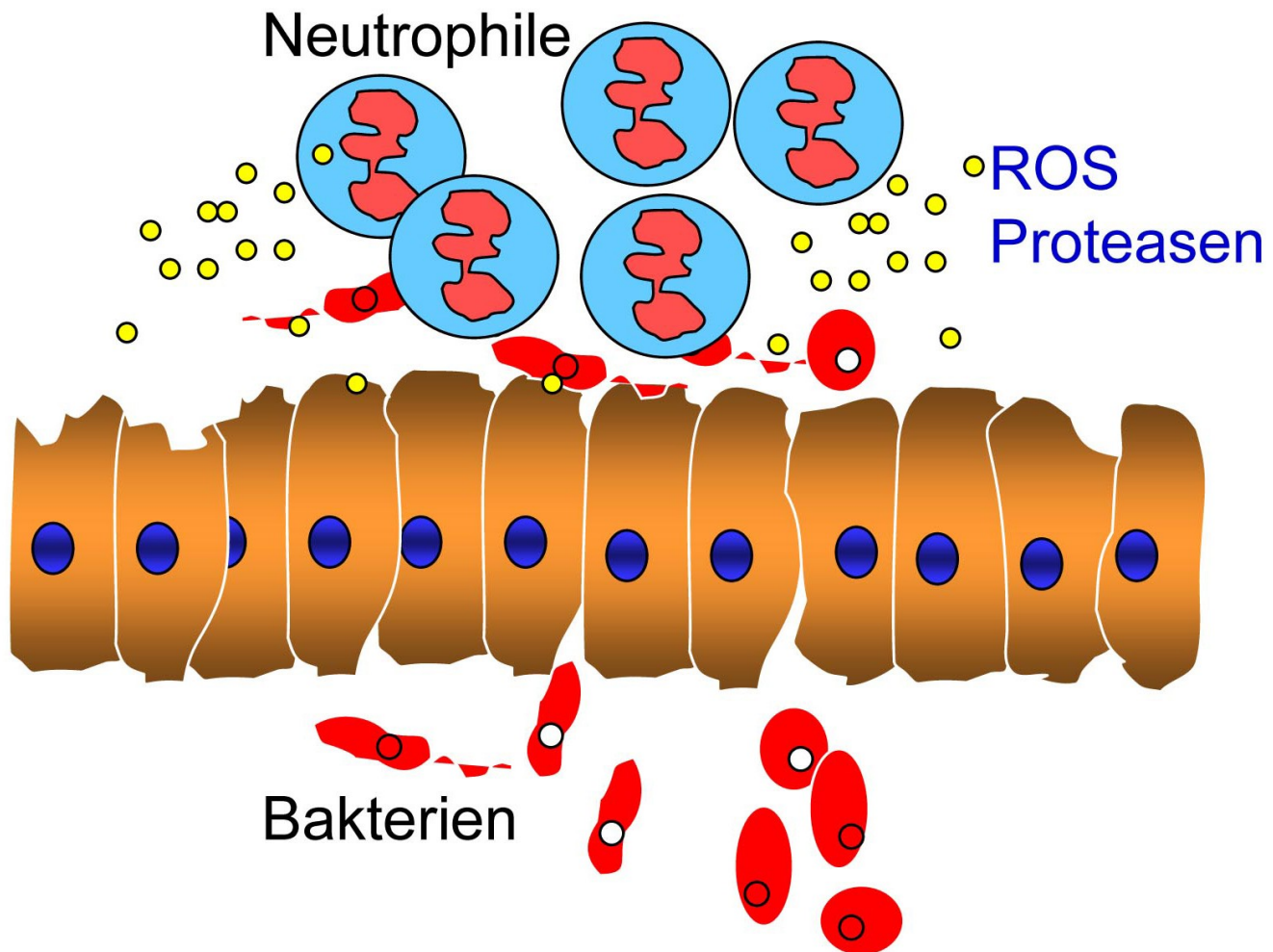
Eine prophylaktische Verabreichung immunsuppressiver Medikamente nach einer Stammzellübertragung kann zwar das Auftreten der GvH-Reaktion nicht ganz verhindern, ihre Ausprägung jedoch abmildern. Zeisers Wunsch ist es, diese Krankheit besser zu verstehen. „Das Problem ist noch immer, dass Patienten, die von ihrer Leukämie eigentlich geheilt sind, an Graft-versus-Host versterben.“ Darum begab er sich auf die molekulare Spurensuche, was genau bei der Entstehung der GvHD geschieht. Der Humanmediziner richtete seinen Fokus auf die nicht unerhebliche Gewebeschädigung, die durch eine Chemotherapie hervorgerufen wird, da nicht nur kranke, sondern ebenso gesunde Zellen betroffen sind. Neben der HLA-Erkennung spielt sie offenbar auch eine Rolle bei der Anregung des Immunsystems.

Mehr Aufmerksamkeit für neutrophile Granulozyten

„Nach einer Chemotherapie sind viele sogenannte Danger-Signale im Umlauf“, berichtet Zeiser, „das heißt, durch absterbende Zellen werden Harnsäure und ATP freigesetzt, die das Immunsystem aktivieren, was die GvHD verstärken kann.“ Um herauszufinden, welche einzelnen Schritte nun zu dieser Reaktion führen, analysierten Zeiser und sein Team die Genexpression bei Mäusen nach einer Transplantation und wurden fündig: „Ein Gen, das nach der Transplantation sehr hochreguliert wird, ist das Ly6G“, erklärt er, „und das findet sich nicht auf T-Zellen, sondern auf neutrophilen Granulozyten. Deshalb sind wir auf diesen Zelltyp aufmerksam geworden.“

Die Chemotherapie macht unter anderem die Darmbarriere undicht, wodurch vermehrt bakterielle Bestandteile hineingelangen. Dies ruft, auch bei Patienten ohne Transplantation, neutrophile Granulozyten auf den Plan, die dort hinwandern, um die Bakterien zu eliminieren. Neben dieser erwünschten Eliminierung der Erreger zerstören die neutrophilen Granulozyten zudem das umliegende Gewebe, indem sie sogenannte reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) und proteolytische Enzyme freisetzen, die das Gewebe "verdauen". Dieser zusätzliche Gewebeschaden aktiviert die T-Zellen des Spenders, die sich gerade in der Nähe befinden und löst so die GvHD aus.

Testweise entfernte Zeiser in Mäusen die Neutrophilen mithilfe eines Antikörpers und sah, dass diese Tiere jetzt zu einem deutlich größeren Anteil überlebten als ihre unbehandelten Artgenossen, die an



Wenn Bakterien (rot) in die Darmwand eingedrungen sind, werden Neutrophile (hellblau) aktiviert und tragen mit der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) und Proteasen (gelb) durch Gewebeschädigung zur Graft-versus-Host-Erkrankung bei.

© Prof. Dr. Robert Zeiser, Universitätsklinikum Freiburg

der GvHD verstarben. Ein starkes Signal fanden die Forscher insbesondere im terminalen Ileum des Dünndarms der Tiere kurz nach der Transplantation. „Die Beobachtung deckt sich mit Daten aus Darmspiegelungen, wonach die GvH-Erkrankung auch beim Menschen sehr oft im terminalen Ileum beginnt“, sagt Zeiser.

Wanderung der Neutrophilen stoppen

Entfernt man nun die Neutrophilen, so tritt weniger GvHD auf. Allerdings ist diese Zellart sehr wichtig bei der Abwehr von zum Beispiel Pilzinfektionen, wie sie nach einer Transplantation auftreten können. Insofern geht es eher um eine selektive Unterbrechung des Prozesses, der zur GvHD führt. Eine Möglichkeit könnte es sein, die gezielte Wanderung der Neutrophilen in den Darm mit einem Migrationshemmer zu bremsen. Allerdings ist es laut Zeiser noch zu früh, aus den Erkenntnissen einen Algorithmus für die Klinik abzuleiten: „Erstmal ist es interessant, dass neben den T-Zellen auch andere Zellen beteiligt sind. Was wir damit anfangen, wird sich noch zeigen.“

Weitere Informationen

Originalpublikation: Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, et al.: Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. Nature Medicine 20, 648–654 (2014) doi:10.1038/nm.3517

zum Beitrag: Prof. Dr. Robert Zeiser
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetterstr. 5579106
Freiburg
Tel.: 0761 / 270 - 36250
E-Mail: robert.zeiser(at)uniklinik-freiburg.de

► [AG Allo-Immunregulation der Universitätsklinik
Freiburg](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Zell- und Gentherapien: Aus der Forschung in die Klinik