

Anlage 1 zur Pressemitteilung Nr. 89 des MWK vom 30. Mai 2011

Professor Dr. Rupert Handgretinger von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen erhält den Landesforschungspreis für Angewandte Forschung

Jedes Kind hat einen Spender: Maßgeschneiderte Stammzelltransplantation und immuntherapeutische Ansätze zur Behandlung von kindlicher Leukämie

Professor Dr. Rupert Handgretinger, Ärztlicher Direktor der Abteilung I der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen, erhält den Landesforschungspreis für Angewandte Forschung mit einer Dotierung von 100.000 Euro. Er wird damit für seinen Beitrag an der Entwicklung der haploidenten Stammzelltransplantation bei Kindern ausgezeichnet, welche es ermöglicht, die Eltern als Spender einzusetzen. Darüber hinaus ist es ihm gelungen, immuntherapeutische Strategien zu finden, die das Auftreten von Rückfällen nach Transplantationen vermeiden.

Eltern spenden für ihre Kinder

Leukämie gehört zu den häufigsten bösartigen Krankheiten bei Kindern. Etwa 3,5 von 100.000 Kindern erkranken daran. Bei einem Großteil der Patienten lässt sich die Leukämie mit Chemotherapie heilen, für die anderen ist eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation die einzige Chance auf Gesundung. Doch nur für etwa zwei Drittel dieser Kinder kann ein passender Geschwister- oder Fremdspender gefunden werden, der Stammzellen zur Regeneration des Immunsystems liefert. Für das verbleibende Drittel hat das Team um Professor Rupert Handgretinger eine Alternative gefunden: Die haploidente Stammzelltransplantation ermöglicht es, dass auch die Eltern als Spender infrage kommen.

„Die Eltern kamen bislang nicht in Betracht, weil jedes Kind vom Vater und von der Mutter nur jeweils die Hälfte seiner Gewebsmerkmale bekommt. Das heißt, die Eltern passen je nur zur Hälfte, sind also haploidentisch“, erläutert Handgretinger. Um zu vermeiden, dass die Spenderzellen mit den nichtidentischen Merkmalen lebensbedrohliche Abstoßungsreaktionen beim Empfänger hervorrufen

fen, hat der Tübinger Spezialist eine Methode entwickelt, die unverträgliche Zellen aus dem Transplantat entfernt.

Blutbildende Stammzellen in guter Gesellschaft

Besonderes Augenmerk legen Handgretinger und sein Team hierbei auf die sogenannten T-Lymphozyten des Spenders. Gelangt von diesen auch nur ein winziger Rest in den Blutkreislauf des Patienten, besteht die Gefahr, dass sie die Organe angreifen und zerstören. Denn die weißen Blutkörperchen, die eigentlich für die Infektabwehr zuständig sind, erkennen den Empfängerorganismus als fremd. Um diese Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion zu vermeiden, entwickelten die Tübinger ein Selektionsverfahren, das die Stammzellen isoliert. Da auf diese Weise jedoch auch nützliche Zellen aussortiert werden, erholt sich die Immunabwehr der Patienten nur zögerlich und sie sind anfällig für Infektionen.

Es gelingt, die Selektionsmethode zu verbessern: „Um nur die T-Lymphozyten zu entfernen, haben wir diese mithilfe eines gegen sie gerichteten Antikörpers mit winzigen Magnetpartikeln markiert und dann durch ein sehr starkes Magnetfeld geschickt“, erklärt Handgretinger. „Auf diese Weise werden ausschließlich die für die Komplikationen verantwortlichen T-Zellen aussortiert, die für das Immunsystem wichtigen natürlichen Killerzellen bleiben im Transplantat.“

Diese Methode optimiert die haploidente Stammzelltransplantation so weit, dass die Sterblichkeit durch Nebenwirkungen im Vergleich zu vorher sehr gering ist. Nicht nur, dass sich die Immunabwehr der Patienten rascher erholt; sie müssen auch keine starken Medikamente einnehmen, um Abstoßreaktionen zu vermeiden, wie es bei Transplantationen mit identischen Spendern der Fall ist. Aufgrund der großen Heilerfolge, wird die von Handgretinger etablierte Technik zeitlich weltweit in vielen pädiatrischen Transplantationszentren eingesetzt.

Neues Immunsystem vermeidet Rückfälle

Weil die natürlichen Killerzellen mit ihrem antileukämischen Effekt jetzt mit übertragen werden, lässt sich die Intensität der Chemotherapie reduzieren, die im Vorfeld einer Transplantation das kranke Knochenmark zerstören soll und eine hohe Belastung für den Patienten darstellt. Dadurch spielen sie auch eine wichtige Rolle dabei, Rückfälle zu vermeiden: „Der Patient bekommt jetzt gewisserma-

ßen ein neues, gesundes Immunsystem, das die trotz Chemotherapie verbliebenen Tumorzellen entdeckt und eliminieren kann“, sagt Handgretinger.

Die natürlichen Killerzellen können diese Aufgabe übernehmen, gerade weil Patienten- und Spendermerkmale nur zum Teil übereinstimmen. Die haploidente Transplantation erweist sich als ideale Plattform für immuntherapeutische Ansätze, die Tumorzellen dauerhaft beseitigen. „Natürliche Killerzellen des Spenders sollen im Körper des Patienten rasch expandieren und die Überwachungsfunktion übernehmen“, erläutert Handgretinger. Ein großer Vorteil ist, dass die Eltern als Spender nicht nur einmalig zur Verfügung stehen: Wird ein Rückfall befürchtet, lassen sich jederzeit weitere Immunzellen aus einer Blutspende gewinnen.

Die Übertragung des Immunsystems könnte künftig auch die Folgewirkungen von Organtransplantationen mildern. Nach einer Lebertransplantation zum Beispiel, bei der dem Kind ein Stück des Organs von Vater oder Mutter eingesetzt wird, müssen diese Patienten in der Regel für den Rest ihres Lebens Medikamente einnehmen, um die Abstoßung zu vermeiden. Handgretinger: „Solche Patienten laufen Gefahr, Organschäden davonzutragen. Kombinieren wir jedoch eine Organ- mit einer Stammzelltransplantation, erkennt das vom Elternteil übertragene Immunsystem das Organ nicht als fremd, Abstoßungen werden also vermieden.“

Zukünftige Therapien auf dem klinischen Prüfstand

Neben der Verbesserung der zellulären Therapie sind Handgretinger und seine Kollegen dabei, die Methode zur Entfernung der T-Lymphozyten aus dem Stammzelltransplantat weiter zu verfeinern. Es zeigt sich, dass sich das vom Elternteil übertragene Immunsystem im Kind schneller ausbildet, wenn es gelingt, nur bestimmte Untergruppen dieser Zellfamilie aus dem Transplantat zu beseitigen. Andere Ausprägungen der T-Zellen erweisen sich dagegen als nützlich bei der Abwehr von Infekten oder Rückfällen: Weil das Immunsystem sie dann als die „ihren“ erkennt, ließen sich im nächsten Schritt zum Beispiel virus- oder tumorspezifische T-Zellen vom Spender gezielt auf den Empfänger übertragen, ohne Abwehrreaktionen auszulösen.

Darüber hinaus untersuchen die Tübinger, ob der Spender vor der Entnahme der Stammzellen mit tumorspezifischen Antigenen geimpft werden kann. Ziel ist es, das immunologische Gedächtnis des gesunden Elternteils mit der Transplantati-

on auf den Patienten zu übertragen. „Hier ist allerdings noch eine Menge Forschungsarbeit im Labor notwendig“, sagt Handgretinger. Entsprechend hat er sich vorgenommen, das Preisgeld in die Laborausstattung zu investieren: „Wir möchten den Doktoranden die Möglichkeit geben, bei uns zu forschen, ihnen also das Material zur Verfügung zu stellen. Wer vor einer Stammzelltransplantation mit ungefähr 50 bis 100 Milliarden Zellen jongliert, muss gut ausgerüstet sein.“

Vita Prof. Dr. Rupert Handgretinger

Rupert Handgretinger wurde 1955 in Biberach/Riß geboren. Er studierte Medizin an den Universitäten Essen, München und Tübingen. 1989 promovierte er an der Universität Tübingen und wurde 1996 an derselben Universität zum Privatdozenten ernannt. Von 1989 bis 1994 absolvierte er seine Facharztausbildung für Kinderheilkunde an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen und spezialisierte sich auf das Fach Pädiatrische Hämatologie/Onkologie. Im Jahr 2000 erhielt er einen Ruf als Full Professor an das St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, U.S.A. und als Professor of Pediatrics an die University of Tennessee in Memphis. Von 2000 bis 2005 war er der Direktor der Abteilung für Stammzelltransplantation am St. Jude Children's Research Hospital in Memphis. Im Jahr 2005 wurde er auf den Lehrstuhl für Hämatologie/Onkologie und Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen berufen. Dort ist er der Ärztliche Direktor dieser Abteilung und seit 2010 der Geschäftsführende Direktor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.