

Mechanisms and signatures of immune tolerance in combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation

Forscher: Yves Zurbuchen, Kerstin Hübel, Thomas Fehr

Für viele Patientinnen und Patienten mit Endorganversagen ist eine Transplantation die Behandlung der Wahl. Derzeit werden in der Schweiz jährlich etwa 400 Nieren an Patient/innen mit terminaler Niereninsuffizienz transplantiert. Trotz dieses Erfolgs bleiben mehrere Herausforderungen bestehen. Zum einen benötigen Patient/innen, die sich einer Nierentransplantation unterziehen, eine lebenslange Immunsuppression, was zu einem erhöhten Infektions- und Krebsrisiko führt. Die immunsuppressive Therapie führt zu einer Kontrolle der akuten Abstoßung des Organs, trotzdem können im Laufe der Zeit chronische Abstoßungsprozesse auftreten, die nicht ausreichend kontrolliert werden und zum Versagen des Nierentransplantats führen können.

Eine Transplantation löst eine Immunantwort aus, bei der das Immunsystem des Organempfängers das transplantierte Organ erkennt und einen Abstoßungsprozess einleitet, was die Notwendigkeit einer Immunsuppression mit sich bringt. Das ultimative Ziel in der Transplantationsimmunologie ist die Fähigkeit, Toleranz gegenüber dem Spenderorgan zu induzieren, d.h. dass das Immunsystem des Empfängers das Spenderorgan nicht mehr als „fremd“ erkennt und somit keine Immunantwort dagegen auslöst. Dieses Ziel hat in den letzten Jahrzehnten zu verschiedenen Forschungsansätzen geführt, bisher hat sich jedoch nur ein Protokoll in humanen Studien als wirksam erwiesen^{1,2}. In diesem Ansatz wird die Nierentransplantation mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation kombiniert, so dass das Immunsystem des Empfängers aus Spender- und Empfängerimmunzellen besteht, was als «*mixed chimerism*» bezeichnet wird und zur Toleranz gegenüber der transplantierten Niere führt. Diese klinische Strategie wurde von Forschungsgruppen in Stanford und Boston entwickelt. Die entwickelten Protokolle erfordern eine initiale Induktionstherapie, was zu einem immunsuppressiven Zustand führt, um die Stammzellen- und Nierentransplantation zu ermöglichen. Bemerkenswerterweise können innerhalb eines Jahres alle immunsuppressiven Medikamente abgesetzt werden, und die Patienten erlangen eine Toleranz gegenüber ihrem Nierentransplantat. Am Departement für Nephrologie des Universitätsspitals Zürich wurde 2016 die erste Studie in Europa gestartet, die das Stanford-Protokoll etabliert hat. Derzeit sind sechs Patienten transplantiert worden. Bei allen konnte nach 1 Jahr die Immunsuppression gestoppt werden und es kam zu keinen Abstoßungsepisoden und einer erhaltenen Nierenfunktion³.

Die Hauptlimitation des in Zürich etablierten Protokolls besteht darin, dass es nur bei Patient/innen anwendbar ist, die genetisch sehr ähnlich sind, sogenannten «*HLA-matched*», was bei Geschwistern mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 zu 4 auftritt, und diesen Ansatz derzeit nur für wenige Patienten anwendbar macht. Um das Protokoll zu verbessern und die Etablierung dieses Ansatzes in der klinischen Routine zu ermöglichen, planen wir, die immunologischen Mechanismen zu untersuchen, welche die Immuntoleranz in diesen Studien erhalten. Wir haben eine Biobank mit Blutproben von Patienten vor der Transplantation, 6 und 12 Monate nach der Transplantation und nachdem die Toleranz erreicht wurde, aufgebaut. Durch den Einsatz neuer, hochmoderner Technologien planen wir, die Veränderungen in den verschiedenen Spender- und Empfängerimmunzellpopulationen im Laufe der Toleranzakquisition umfassend zu untersuchen. Anschließend werden wir einen Assay verwenden, der es uns ermöglicht, die sehr seltenen alloreaktiven T-Zellen, welche für die Organabstoßung verantwortlich sind, zu quantifizieren und zu untersuchen und über den klinischen Verlauf zu verfolgen, um zu verstehen, wie diese kontrolliert werden können.

In der Zusammenschau hoffen wir mit dieser Studie die immunologischen Mechanismen zu verstehen, welche zur Immuntoleranz in kombinierten Nieren- und hämatopoetischen Stammzelltransplantationsprotokollen führen. Diese Erkenntnisse sollen dazu beitragen, diesen Studienansatz zu verbessern und den Übergang vom Studiensetting in die klinische Routine zu ermöglichen. Wir hoffen, dass diese Studie zum endgültigen Ziel beiträgt, Nierentransplantationen ohne die Notwendigkeit einer lebenslangen Immunsuppression zu erreichen.

Hauptreferenzen

1. Kawai, T. *et al.* HLA-Mismatched Renal Transplantation without Maintenance Immunosuppression. *New England Journal of Medicine* **358**, 353–361 (2008).
2. Scandling, J. D. *et al.* Tolerance and Chimerism after Renal and Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* **358**, 362–368 (2008).
3. Fehr, T. *et al.* Successful Induction of Specific Immunological Tolerance by Combined Kidney and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in HLA-Identical Siblings. *Front Immunol* **13**, 796456 (2022).