

Projekt

Adoptiver T-Zelltransfer als neue therapeutische Strategie bei chronischer Hepatitis C

Projektleitung

Prof. Dr. Helmut Diepolder

Medizinische Klinik 1
Klinikum Kaufbeuren
Dr.-Gutermann-Straße 2
87600 Kaufbeuren

und

Medizinische Klinik II
Klinikum der Universität München
Marchioninistraße 15
81677 München

Tel: 0 83 41 / 42 – 49 00

Fax: 0 83 41 / 42 – 49 30

helmut.diepolder@kliniken-oal-kf.de

www.kliniken-oal-kf.de



Projektfortschritt 2011

Hauptziele des Projektes sind die Untersuchung der Bedeutung der inhibitorischen Rezeptoren und immunregulatorischer Zytokine für die T-Zell-Erschöpfung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und der Möglichkeit, durch autologe dendritische Zellen die T-Zellreaktivität wiederherzustellen. Bezüglich des ersten Ziels wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- ▶ PD-1 und CTLA-4 sind auf HCV-spezifischen T-Zellen von chronisch infizierten Patienten im Vergleich zu ausgeheilten Patienten signifikant höher exprimiert.
- ▶ Die Blockade von PD-L1/2 und IL-10/TGF- β 1 verstärkte die CD4+ T-Zell Expansion, während die Blockade von IL-10/TGF- β 1 vor allem die virusspezifische Sekretion von IFN- γ , IL-2 and TNF- α erhöhte.
- ▶ Unterschiedliche Muster wurden bei verschiedenen Patienten beobachtet; interessanterweise gab es einzelne Patienten, die ausschließlich auf eine CTLA-4 Blockade ansprachen.

Um das Potential autologer dendritischer Zellen für die Reaktivierung HCV-spezifischer Zellen in vitro zu untersuchen, haben wir zunächst das Protokoll und die Methoden etabliert. Wir konnten zeigen,

- ▶ dass die autologen dendritischen Zellen den entsprechenden Phänotyp entwickeln (CD11c, CD83, CD80, CD86)
- ▶ eine effiziente Maturation (low IL-10, high IL12)
- ▶ starke Stimulation von MLR
- ▶ antigen-spezifische Stimulation von TT-spezifischen CD4+ T Zellen (CFSE)
- ▶ antigen-spezifische Stimulation von EBV-spezifischen CD8+ T Zellen
- ▶ starke Proliferation (CFSE, Tetramer-Färbung)
- ▶ IFN-Sekretion
- ▶ wenig IL-2 und TNF-Sekretion
- ▶ starke Degranulation (CD107a)

Im letzten Schritt soll die Technologie auf Patienten mit chronischer Hepatitis C angewandt werden. Wir haben erfolgreich ein Ethikvotum für diese Untersuchungen erhalten und haben begonnen, peripheres Blut von Patienten mit chronischer Hepatitis C zu sammeln. Wir erwarten daher, dass die Untersuchungen innerhalb des Zeitrahmens der BayImmuNet-Förderung erfolgreich zum Ende gebracht werden können.

April 2011