

**BALANCE**

**AKT**

BALANCEAKT

# WIE DAS IMMUNSYSTEM TOLERANZ LERNT

CHRISTIAN MORATH, MATTHIAS SCHAIER &amp; MARTIN ZEIER

**Eine Organtransplantation rettet Leben. Das Immunsystem des Empfängers aber ist der Feind des fremden Organs und greift es unerbittlich an. Menschen mit transplantiertem Organ müssen deshalb lebenslang Medikamente einnehmen, die das Immunsystem zügeln, was mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht. Eine neue, von Heidelberger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern entwickelte Zelltherapie verspricht, Organe künftig ohne Immunbremsen verpflanzen zu können.**



Zwischen „Freund“ und „Feind“ zu unterscheiden, ist die ureigenste Aufgabe des menschlichen Immunsystems. Ein aktuelles und anschauliches Beispiel ist die Reaktion der körpereigenen Abwehr auf eine Ansteckung mit dem Corona-Virus: Nach überstandener Infektion bilden Immunzellen „Antikörper“, Abwehrproteine, die sich gezielt gegen den gefährlichen Eindringling richten. Diesen neutralisierenden Antikörpern wird auch ein Potenzial bei der Behandlung von COVID-19-Patienten zugeschrieben.

Die sich gezielt gegen körperfremde Stoffe und Substanzen richtende Abwehr – die spezifische oder adaptive Immunabwehr – ist zu unterscheiden von der unspezifischen Abwehr. Diese ist angeboren, genetisch festgelegt und damit unveränderlich. Beide Systeme bedürfen einer engmaschigen Kontrolle, um eine überschießende Reaktion zu verhindern: Wenn Zellen des Immunsystems fehlgeleitet körpereigene Strukturen angreifen, sind die Folgen fatal. Es kommt zu schweren Erkrankungen; häufige Beispiele für solche „Autoimmunerkrankungen“ sind Rheuma, Typ-1-Diabetes, Multiple Sklerose oder Schuppenflechte. Gegenüber körpereigenen Strukturen muss das Immunsystem also zwingend Toleranz wahren, auf fremde Eindringlinge wie Krankheitserreger indes konsequent reagieren. Der Balanceakt für das Immunsystem besteht darin, zuverlässig zwischen Freund (selbst) und Feind (nicht selbst) zu unterscheiden.

## Das Immunsystem zügeln

Ein Organ, das von einem Spender auf einen Empfänger übertragen wird, gehört für das Immunsystem in die Kategorie „Feind“. Konsequenterweise wird das fremde Organ von der körpereigenen Abwehr entschieden angegriffen: Eine Niere, die ohne weitere organschützende Maßnahmen transplantiert wird, stößt das Immunsystem innerhalb weniger Stunden ab. Sind Spender und Empfänger hingegen genetisch identisch, wie es bei eineiigen Zwillingen der Fall ist, kommt es zu keiner Abstoßung. Das zeigt die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation ohne weitere das Immunsystem beeinflussende Mittel: Am 23. Dezember 1954 übertrug der US-amerikanische Chirurg Joseph Murray im Peter Bent Brigham Hospital in Boston (USA) dem 23-jährigen Richard Herrick eine Niere – sie stammte von seinem eineiigen Zwillingenbruder Ronald. Richard Herrick wurde zweifacher Vater und starb acht Jahre später an Herzversagen.

# „Manche Patienten sind nach der Transplantation stärker durch die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie gefährdet als durch ihre Grunderkrankung.“

Um schwer kranken Menschen das Leben zu retten, werden heute allein in Deutschland jährlich mehr als 2.000 Nieren verpflanzt. Die wenigsten dieser Patienten aber haben wie Richard Herrick das Glück, einen eineiigen Zwilling und damit einen genetisch identischen Spender zu haben. Bei den weitaus meisten Transplantierten muss das Immunsystem mit Medikamenten dauerhaft unterdrückt (supprimiert) werden, sonst eliminiert die körpereigene Abwehr das fremde Organ – genauso, wie sie Krankheitserreger ausschaltet. Der Preis für die zumeist lebenslang erforderliche Immunsuppression ist allerdings hoch, die gesundheitlichen Folgen können fatal sein: In der frühen Phase nach der Transplantation gefährden schwere Infektionen die Patienten, langfristig treten häufig Tumorerkrankungen auf, weil das Immunsystem die genetisch veränderten, sich rasch teilenden Krebszellen nicht mehr frühzeitig als gefährlich erkennen und ausschalten kann. Manche Patienten sind nach der Transplantation stärker durch die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie gefährdet als durch ihre Grunderkrankung.

## Zur Toleranz fähig

Die ideale immunsuppressive Therapie nach einer Transplantation sähe so aus: Das Immunsystem wird so herunterreguliert, dass es das lebensrettende fremde Organ duldet und es quasi wie einen Freund behandelt – ohne dabei aber seine Fähigkeit zu verlieren, entschieden gegen Stoffe und Substanzen (Antigene) vorzugehen, die dem Körper gefährlich werden können. Im Fachjargon spricht man vom Erreichen einer „spezifischen Tolerierung von Fremdartigen“. Dass das Immunsystem zu einer solchen spezifischen Toleranz grundsätzlich fähig ist und nicht wahllos alles Fremde attackiert, postulierte der amerikanische Immunologe Ray Owen erstmals im Jahr 1945; im Jahr 1960 erhielt der Begründer der Transplantationsimmunologie Peter Medawar zusammen mit dem australischen Mediziner Macfarlane Burnet für die Entdeckung der „erworbenen immunologischen Toleranz“ den Nobelpreis für Medizin.

Das Phänomen, dass Fremdartige in den Organismus eingebracht und von ihm geduldet werden – dass das Immunsystem also gleichsam lernen kann, unter bestimmten Umständen mit Körperfremdem umzugehen –, nennt der Fachmann auch „natürlichen Chimärismus“. Wie wäre es, im menschlichen Körper gezielt einen „künstlichen Chimärismus“ herbeiführen? Dann sollten sich Organe transplantieren lassen, ohne fürchten zu müssen, dass sie rasch abgestoßen werden – und ohne lebenslang Medikamente einnehmen zu müssen, die das Immunsystem ausbremsen.

Erste Erfahrungen, die für den Erfolg eines solchen Vorgehens sprechen, machte man mit Patienten, denen wegen einer Blutkreberkrankung (Multiples Myelom) Blutstammzellen transplantiert wurden und die gleichzeitig ein Nierentransplantat benötigten. Bei diesen

Patienten beobachtete man Folgendes: Wenn die Transplantate – also sowohl die Blutstammzellen wie auch die Niere – vom gleichen Spender stammen, lässt sich eine Toleranz erzielen. Die Niere des Spenders wird dann vom Immunsystem des Empfängers geduldet, ohne dass sich Anzeichen einer Abstoßung zeigen oder eine immunsuppressive Behandlung notwendig wäre. Nach diesen positiven Erfahrungen erfolgten gleichzeitige Blutstammzell- und Nierentransplantationen auch bei Patienten ohne hämatologische Grunderkrankung. Die Transplantation von Blutstammzellen hat jedoch Nachteile, unter anderem kommt es häufig zu einer sogenannten Graft-versus-Host-Reaktion. Dann richten sich die Zellen des Transplantats („Graft“), also die Blutstammzellen, gegen den Körper des Empfängers („Host“).

Eine Alternative zum Herbeiführen einer dauerhaften Toleranz sind regulatorische Immunzellpopulationen: Regulatorische T-Immunzellen, regulatorische Makrophagen (Fresszellen) und regulatorische dendritische Immunzellen werden seit jüngerer Zeit in Tiermodellen untersucht, um die Abstoßung von Transplantaten zu verhindern, und auch bereits in klinischen Studien getestet. Ziel ist die dauerhafte Akzeptanz eines transplantierten Organs – ohne die Nebenwirkungen der herkömmlichen immunhemmenden Therapie und ohne die Risiken einer Blutstammzelltransplantation.

#### Neue Zelltherapie

Im Universitätsklinikum Heidelberg beschäftigen wir uns seit dem Jahr 2012 intensiv mit einer Toleranzerzeugung nach Transplantation. Unserer interdisziplinären Forschergruppe gehören Nephrologen (die Autoren dieses Beitrags), Immunologen (Peter Terness, Gerhard Opelz, Christian Kleist, Volker Daniel, Caner Süsal) und Hämatologen (Anita Schmitt, Michael Schmitt, Carsten Müller-Tidow) an; gefördert werden unsere Arbeiten unter anderem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung. Inzwischen ist es uns gelungen, eine Therapie mit modifizierten Immunzellen, kurz MIC (Modified Immune Cells), über die Grundlagenforschung im Labor und ersten Untersuchungen an Tieren bis hin zur Gabe beim Menschen zu entwickeln.

Für die neuartige Zelltherapie (MIC-Zelltherapie) werden Immunzellen aus dem Blut des Organspenders gewonnen und im Labor mit einer speziellen Vorbehandlung derart verändert, dass die Zellen immunhemmende Eigenschaften entwickeln. Der Organempfänger erhält die modifizierten Zellen einige Tage vor der Transplantation per Infusion. Die übertragenen Immunzellen des Spenders sind unmittelbar nach der Infusion für kurze Zeit im Blut des Empfängers nachweisbar – sie wandern dann aber rasch in die Lymphorgane und werden dort in wenigen Stunden bis Tagen abgebaut. Die kurze Zeit, in der die modifizierten

**„Ziel ist die dauerhafte Akzeptanz eines transplantierten Organs durch die körpereigene Abwehr – ohne die Nebenwirkungen der herkömmlichen immunhemmenden Therapie.“**



**PROF. DR. CHRISTIAN MORATH** ist außerplanmäßiger Professor an der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und Stellvertretender Ärztlicher Leiter und Leitender Oberarzt am Nierenzentrum Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg. Nach seinem Medizinstudium an der Universität Heidelberg, der Northwestern University Medical School in Chicago (USA) und dem SUNY Downstate Medical Center in New York (USA) wurde er an der Universität Heidelberg promoviert (2002) und habilitiert (2008). Zu seinen wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunkten gehören die Themen Transplantation, Barrieretransplantation und Toleranzinduktion.

Kontakt: christian.morath@med.uni-heidelberg.de

Spender-Immunezellen mit den Immunezellen im Blut des Empfängers in Kontakt waren, genügt, um regulatorische Populationen von Immunezellen auszubilden, welche die dauerhafte Toleranz vermitteln. Das haben unsere Experimente mit Zellkulturen und Untersuchungen mit verschiedenen Tiermodellen gezeigt.

#### **Ermutigende Ergebnisse**

Von August 2015 bis Februar 2017 haben wir die MIC-Zelltherapie in einer klinischen Phase-I-Studie erprobt. Daran teilgenommen haben zehn Organempfänger vor einer Lebendnierenspende. Die Patienten erhielten vor der Transplantation die MIC-Zelltherapie, anschließend wurde ihnen die Niere transplantiert, die vom gleichen Spender stammte wie die modifizierten Immunezellen.

Es stellte sich heraus, dass die MIC-Zelltherapie von den Patienten gut vertragen wurde und keine unerwünschten Nebenwirkungen auftraten. Im Beobachtungszeitraum von 2015 bis 2017 kam es bei keinem der nierentransplantierten Patienten zu einer Abstoßung des Organs, bei allen Patienten arbeitet das Transplantat bis dato exzellent. Interessanterweise war bei derjenigen Patientengruppe, der die höchste MIC-Zelldosis verabreicht worden war, ein starker Anstieg von regulatorischen B-Immunezellen nachzuweisen, die den Botenstoff Interleukin-10 produzieren. Genau diesen regulatorischen B-Zellen wird ein großes Potenzial für das dauerhafte Erzeugen einer spezifischen Toleranz zugeschrieben: Sie beeinflussen sowohl die adaptive wie die angeborene Immunität und können somit sowohl spezifisch wie unspezifisch immunhemmend wirksam sein. Regulatorische B-Zellen wurden erstmals vor zehn Jahren bei nierentransplantierten Patienten beschrieben, bei denen sich nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie eine „spontane Toleranz“ einstellte. Eine solche natürlicherweise auftretende Toleranz ist sehr selten, sie tritt lediglich bei etwa drei von 1.000 nierentrans-



**PRIVATDOZENT DR. MATTHIAS SCHAIER** ist Oberarzt am Nierenzentrum Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg. Nach Medizinstudium und Promotion an der Universität Heidelberg habilitierte er sich 2016 mit einer Arbeit zur Organabstoßung und zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und erhielt die Venia Legendi. Seine klinischen Schwerpunkte sind Transplantationen und Autoimmunerkrankungen mit Nierenbeteiligung, seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in den Bereichen Inflammation und Toleranzinduktion.

Kontakt: matthias.schaiyer@med.uni-heidelberg.de

#### **Diagnostik, Therapie und Forschung**

Das Nierenzentrum Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg verfügt als Akut-Fachkrankenhaus für Nierenerkrankungen über ein breit gefächertes Spektrum in Diagnostik und Therapie. Rund 200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter versorgen jährlich etwa 1.900 stationäre und 8.000 ambulante Patienten. Das Nierenzentrum hat langjährige und umfassende Erfahrung in der Planung und Durchführung von klinischen Studien auf nationaler und internationaler Ebene. Innerhalb des Heidelberger Medizinstudiengangs HeiCuMed ist das Nierenzentrum für das Modul „Nephrologie“ im Block „Innere Medizin“ verantwortlich.

[www.nierenzentrum-heidelberg.com](http://www.nierenzentrum-heidelberg.com)

BALANCING ACT

# HOW THE IMMUNE SYSTEM LEARNS TOLERANCE

CHRISTIAN MORATH, MATTHIAS SCHAIER &amp; MARTIN ZEIER

Distinguishing between self and non-self antigens is the main task of the human immune system. Non-self antigens are usually reliably recognised and eliminated while self-antigens are not attacked. What is desirable in everyday life to protect against infections or cancer represents a major hurdle for a successful transplantation. Although the long-term acceptance of a transplanted organ is feasible, it comes at the price of lifelong use of immunosuppressive drugs. These have numerous side effects: in the early stages mainly infectious complications and in the long term an increased incidence of malignant diseases. On the other hand, these drugs still lack efficacy, with around 60% of patients losing their grafts due to chronic rejection.

Our interdisciplinary team of haematologists, immunologists and nephrologists from Heidelberg University Hospital has developed an innovative cell therapy and applied it clinically. When modified immune cells (MIC) from a donor were infused into a kidney transplant recipient seven days before surgery, the patient tolerated a subsequently transplanted kidney graft from the same donor. We were able to demonstrate that MIC-treated kidney transplant recipients showed no anti-donor T cell response while response against third-party tissue was preserved. Donor-specific unresponsiveness was accompanied by a strong increase of regulatory B lymphocytes that have been implicated in the induction and maintenance of kidney graft tolerance. Patients developed no donor-specific HLA antibodies and suffered no rejection episodes, and all are doing well on low-dose immunosuppression.

Further studies are underway to prove the safety and efficacy of MIC cell therapy, but, to quote Sam Kant and Daniel C. Brennan from Johns Hopkins University, if this treatment does eventually show continued safety and efficacy, we will be witness to the realisation of what transplantation originally set out to achieve: to move from a treatment to a cure. ●

**PROF. DR CHRISTIAN MORATH** is an adjunct professor at Heidelberg University's Medical Faculty Heidelberg and Deputy Medical Director as well as attending physician at the Heidelberg Nephrology Centre at Heidelberg University Hospital. Christian Morath studied medicine at Heidelberg University, Northwestern University Medical School in Chicago (USA) and SUNY Downstate Medical Center in New York (USA) and earned his doctorate and teaching credentials at Heidelberg University (2002 and 2008, respectively). His scientific and clinical focus is transplantation, transplantation across immunological barriers and tolerance induction.

Contact: christian.morath@  
med.uni-heidelberg.de

**PROF. DR MARTIN ZEIER** has headed the Heidelberg Nephrology Centre at Heidelberg University Hospital, since 2003. After completing his medical studies and doctorate at Heidelberg University, he earned his teaching credentials in 1993 and in 1999 became an adjunct professor at Heidelberg University. Martin Zeier's scientific and clinical interests include transplantation, immunosuppressive therapy and tolerance induction.

Contact: martin.zeier@  
med.uni-heidelberg.de

**ASSOC. PROF. DR MATTHIAS SCHAIER** is an attending physician at the Heidelberg Nephrology Centre at Heidelberg University Hospital. He studied medicine and earned his doctorate at Heidelberg University and in 2016 completed his habilitation with a thesis on organ rejection and the therapy of autoimmune diseases. In his clinical work, he focuses on transplantation and autoimmune diseases involving the kidneys, while his research interests lie in the areas of inflammation and tolerance induction.

Contact: matthias.schaier@  
med.uni-heidelberg.de

**“To the immune system,  
an organ that is  
transplanted from a donor to  
a recipient belongs in  
the ‘enemy’ category. Hence,  
the foreign organ  
is resolutely attacked by  
the body’s immune defence.”**

**„Ein Organ, das von einem Spender auf einen Empfänger übertragen wird, gehört für das Immunsystem in die Kategorie ‚Feind‘. Konsequenterweise wird das fremde Organ von der körpereigenen Abwehr entschieden angegriffen.“**

plantierten Patienten auf. Wenn es aber zu einer solchen spontanen Toleranz kommt, geht sie immer mit einer stark erhöhten Anzahl regulatorischer B-Zellen einher.

Die Befunde unserer Phase-I-Studie sind insgesamt sehr ermutigend: Wir sind in der Lage, mit der MIC-Therapie zuverlässig ein sonst nur sehr selten auftretendes Phänomen – die spontane Toleranz – hervorzurufen. Mittlerweile liegen uns für die Gruppe der Patienten, die zu Studienbeginn die höchste MIC-Dosis erhalten hat, Langzeitdaten vor. Sie zeigen, dass auch noch drei Jahre nach MIC-Zelltherapie und Transplantation eine anhaltende spezifische Immunsuppression besteht.

Sollte sich die MIC-Therapie auch weiterhin als derart wirksam und sicher erweisen, sind wir dem Ziel, Transplantationen ohne medikamentöse Immunsuppression vornehmen zu können, einen entscheidenden Schritt nähergekommen. In weitergehenden Studien wollen wir nun detailliert den Wirkmechanismus der MIC-Zelltherapie entschlüsseln.

Unsere positiven Ergebnisse haben bereits zu mehreren Patenten und einer vom Bundeswirtschaftsministerium geförderten Firmenausgründung geführt. Unser Ziel ist es, Transplantationspatienten die MIC-Zelltherapie so früh wie möglich zugänglich zu machen. Hierzu startet Mitte des Jahres 2021 eine multizentrische Phase-II-Studie zur MIC-Zelltherapie bei Lebendnierentransplantation. Die Hoffnung ist, dass sich die neue Zelltherapie künftig auch als geeignet erweisen könnte, Patienten mit Autoimmunerkrankungen zu helfen. ●



**PROF. DR. MARTIN ZEIER** ist seit 2003 Ärztlicher Leiter des Nierenzentrums Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg. Nach Medizinstudium und Promotion an der Universität Heidelberg erhielt er 1993 mit seiner Habilitation die Lehrbefugnis und übernahm 1999 eine außerplanmäßige Professur an der Universität Heidelberg. Martin Zeiers wissenschaftliche und klinische Schwerpunkte liegen unter anderem auf den Gebieten Transplantation, immunsuppressive Therapie und Toleranzinduktion.

Kontakt: [martin.zeier@med.uni-heidelberg.de](mailto:martin.zeier@med.uni-heidelberg.de)