

Die Transfusion regulatorischer T-Zellen lindert Lymphödeme und fördert die Lymphgefäßfunktion

E. Gousopoulos¹, S. T. Proulx¹, S. B. Bachmann¹, J. Scholl¹, D. Dionyssiou², E. Demiri¹, C. Halin¹, L. C. Dieterich¹, M. Detmar¹

¹ Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, ETH Zurich, Schweiz

² Department of Plastic Surgery, Aristotle University of Thessaloniki, Griechenland

▲ Das sekundäre Lymphödem stellt die häufigste Defizienz des Lymphgefäßsystems dar und tritt häufig nach operativer Behandlung von Krebs oder nach Infektionen auf. Nach erfolgreicher chirurgischer und/oder radiologischer Krebsbehandlung entwickelt etwa jede fünfte Brustkrebs-Patientin ein sekundäres Lymphödem. Dabei führt die funktionelle Beeinträchtigung des Lymphgefäßsystems infolge der Krebsbehandlung zu einem verminderten Abfluss der interstitiellen Flüssigkeit und damit zu einer anhaltenden Flüssigkeitsstase und Gewebeschwellung. Für die betroffenen Patientinnen ist das Lymphödem nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern insbesondere eine funktionelle Störung, die zu einer signifikanten Verminderung der Lebensqualität führt. Da die Mechanismen der Krankheit noch nicht gänzlich verstanden sind, kann das Lymphödem auch nicht geheilt werden. Eine Linderung der Symptome wird durch konservative Maßnahmen, wie der Lymphdrainage, angestrebt.

Um die Pathophysiologie des Lymphödems zu untersuchen, wurde ein chirurgisch-induziertes Lymphödemmodell am Schwanz von Mäusen verwendet. Zwei Zentimeter distal der Schwanzbasis wurde ein zylinderförmiger Abschnitt der Schwanzhaut entfernt. Mittels Evans Blau wurden die darunterliegenden Lymphgefäße identifiziert und ligiert. Ein bis zwei Wochen nach diesem operativen Eingriff bildete sich ein ausgeprägtes Lymphödem, welches für mindestens sechs Wochen bestehen blieb.

Kürzlich publizierte wissenschaftliche Arbeiten zeigten, dass für die Entstehung eines Lymphödems nicht nur der chirurgische Eingriff eine Rolle spielt, sondern auch Entzündungsprozesse in den betroffenen Extremitäten. Um die Pathomechanismen des Lymphödems zu entschlüsseln, wurde an postoperativer, lymphödematischer Haut eine Transkriptom-Analyse mittels RNA-Sequenzierung durchgeführt.

Die Analyse der Genexpressions-Daten wies auf eine zentrale Rolle der Entzündung und insbesondere der Aktivierung von T-Zell-bezogenen Gen-Gruppen hin. In wei-

Referat zu: **Regulatory T cell transfer ameliorates lymphedema and promotes lymphatic vessel function.** JCI Insight 2016;1(16):e89081.

teren Versuchen konnte bestätigt werden, dass die Depletion von CD4+-Zellen zu einer Minderung des Lymphödems führte. Des Weiteren konnte erstmals aufgezeigt werden, dass Foxp3 (ein Transkriptionsfaktor, der von regulatorischen T-Zellen (Treg) exprimiert wird) sowie weitere Treg-bezogene Gene in ödematöser Haut vermehrt exprimiert werden. Die erhöhte Infiltration von Treg-Zellen in der lymphödematischen Haut, sowohl im Mausmodell als auch bei Patienten, bestätigte die biologische Relevanz dieser Erkenntnisse.

Die spezifische Depletion von Treg-Zellen verstärkte die Lymphödem-Bildung und führte zu einer erhöhten Immunzellinfiltration sowie gemischter Th1- und Th2-Zytokinexpression. Im Gegensatz dazu führte die experimentelle Expansion von Treg-Zellen mittels IL-2-/anti-IL-2-Komplexen zu einer verminderten Bildung des Lymphödems. Aufgrund der limitierten klinischen Anwendungsmöglichkeiten von IL-2-/anti-IL-2-Komplexen entschieden wir uns für einen weiteren Ansatz, dem Transfer von Treg-Zellen. Die Treg-Zellisolation von Spendermäusen und deren Transfusion in Mäuse mit Lymphödem führte zu verminderter Schwellung, Entzündung und Fibrose mit verbessertem klinischem Bild und verbesserter Lymphdrainagefunktion.

Zusammengefasst legen diese Ergebnisse einen Paradigmenwechsel nahe, welcher die entzündungshemmenden Treg-Zellen in den Fokus stellt und eine mögliche Verwendung dieser Zellen als neuartigen therapeutischen Ansatz aufzeigt.

Korrespondenzadresse

Dr. Epameinondas Gousopoulos, MD/PhD
ETH Zürich
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
HCI H 431
Vladimir-Prelog-Weg 1-5/10
CH-8093 Zürich
Schweiz
E-Mail: e.gousopoulos@pharma.ethz.ch

