

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Medizinische Klinik und Poliklinik

Abt. Innere Medizin II
Sektion für Transplantationsimmunologie und Immunhämatologie
Leiterin: Prof. Dr. C.A. Müller

72076 Tübingen, 14.04.1997

Otfried-Müller-Str. 10

Telephon 07071/29-83682

Telefax 07071/29-5755

E-mail: claudia.mueller@uni-tuebingen.de

An die

DLR

Projekträger des BMBF

Südstraße 125

D 53175 Bonn

Schlußbericht

zu

Vorhaben: „Funktionelle und molekulare Grundlagen T-zellulärer Abwehrreaktionen bei symptomatischen und asymptomatischen CMV-Infektionen nach KMT“
im Forschungsverbund: „Komplikation der Organtransplantation durch Herpesviren“

FKZ: 01KI9305/5

Ausf. Stelle: Med. Univ. Klinik und Poliklinik, Abt. II Sektion für Transplantationsimmunologie und Immunhämatologie, Tübingen

Projektleiter: Prof. Dr. C.A. Müller/PD. Dr. H. Einsele

1. Kurze Darstellung zu

1.1 Aufgabenstellung:

Wesentliches Ziel des Projektes war die Analyse T-zellulärer Immunreaktionen gegen HCMV nach allogener Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation und ihre Korrelation zum Auftreten symptomatischer bzw. asymptomatischer Verläufe der HCMV-Infektion, um hieraus ein besseres Verständnis normaler und pathologischer Rekonstitution der antiviralen Immunität zu erhalten. Hierauf sollten effektivere Strategien zur Prophylaxe und Protektion

der HCMV-Erkrankung nach Transplantation aufgezeigt und erprobt werden. Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- a) Wie korrelieren Defekte der Rekonstitution von spezifischen T-Zellreaktionen gegen HCMV zum Auftreten von symptomatischen bzw. asymptomatischen Verläufen der HCMV - Reaktivierung nach KMT?
- b) Führt eine präemptive Therapie mit Ganciclovir basierend auf einem kontinuierlichen Monitoring der HCMV-Reaktivierung und Rekonstitution der antiviralen T-zellulären Immunantwort mit Hilfe molekularbiologischer bzw. zellbiologischer Verfahren zur Reduktion der HCMV-Erkrankung und Verbesserung der Überlebensrate der Patienten?
- c) Gegen welche antigenen Strukturen von HCMV richten sich die T-Zellreaktionen nach KMT im Vergleich zur Reaktion des Donors vor KMT? Gibt es eine dominante Erkennung spezifischer viraler Proteine während der HCMV-Reaktivierung bzw. Latenz. Welche immunogenen Epitope bieten Protektion?
- d) Zeigen Analysen des T-Zell-Rezeptor-Repertoires spezifischer antiviraler T-Zellen eine oligoklonale oder polyklonale Immunantwort an und bestehen hierin Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten nach KMT?
- e) Wie korreliert die Infektion mit unterschiedlichen klinischen Varianten zum Auftreten von Erkrankungssymptomen? Gibt es klinische Varianten von HCMV, die häufig zu Symptomen führen?

1.2 Voraussetzungen

Die Arbeitsgruppe konnte zu Beginn des Projektes sensitive molekularbiologische Nachweisverfahren für HCMV vorweisen, mit deren Hilfe sich frühzeitiger als mit herkömmlichen Kulturverfahren HCMV nach der KMT detektieren ließ.

1.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

In der ersten Phase des Projektes (1993 -1995) konzentrierten sich die Untersuchungen auf Verlaufstudien der Rekonstitution proliferativer antiviraler T-zellulärer Immunreaktionen ab Tag 30 nach KMT bei 50 Patienten, die in Tübingen wegen maligner Erkrankungen der Hämatopoiese von einem Geschwister oder Fremdspender transplantiert worden waren. Die Befunde wurden zum Auftreten von HCMV-Erkrankung und zur HCMV-Reaktivierung, die mit einem spezifischen PCR-Verfahren im Blut nachgewiesen wurde, korreliert.