

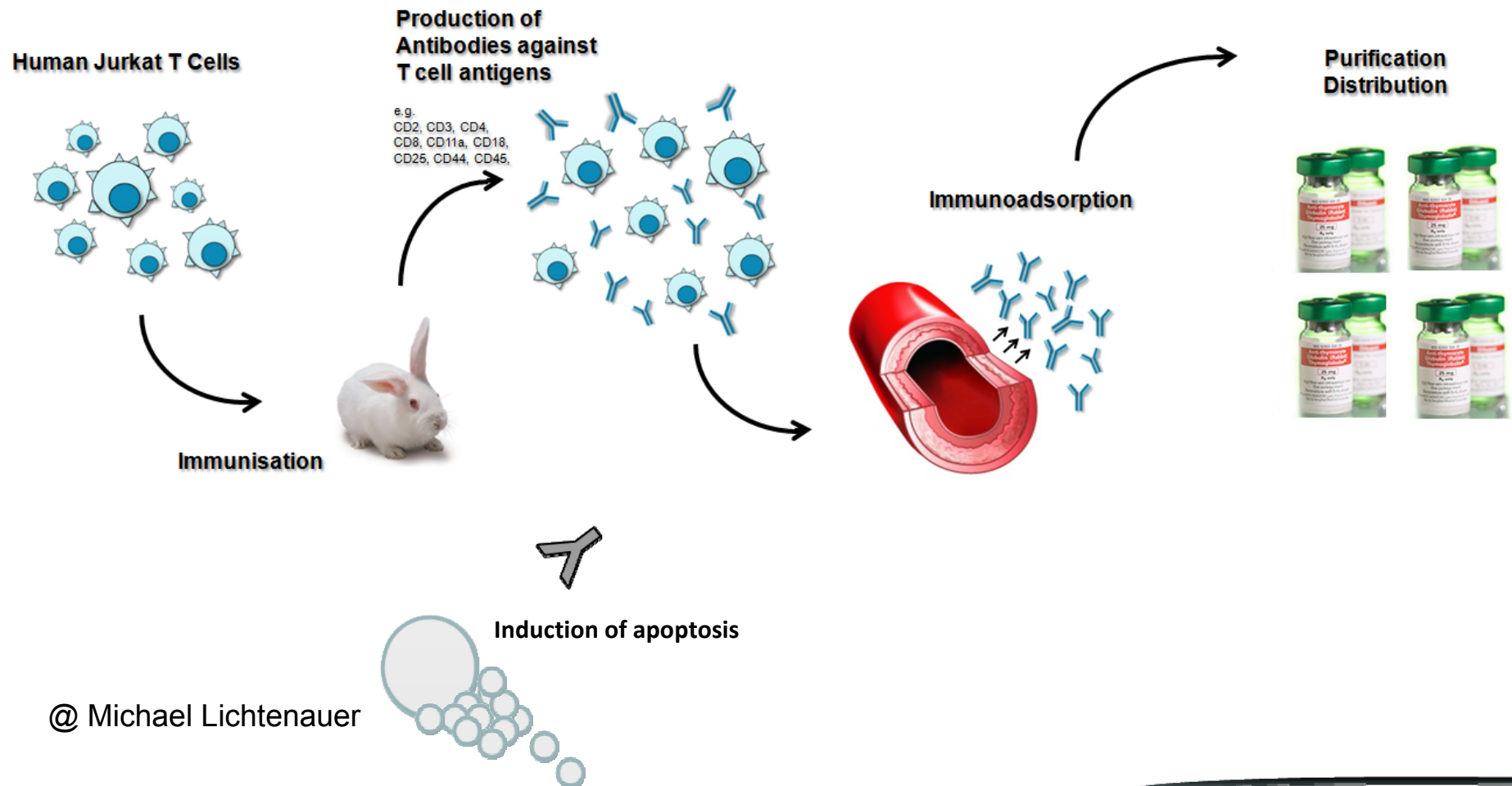
MECHANISMS INVOLVED IN ANTITHYMOCYTE GLOBULIN IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITY IN A NONHUMAN PRIMATE MODEL

Preville, Xavier; Flacher, Monique; LeMauff, Brigitte;
Beauchard, Sandrine; Davelu, Paul; Tiollier, Jerome; Revillard,
Jean-Pierre

Transplantation. 71(3):460-468, February 15, 2001.

- Erstbeschreibung von anti-inflammatorischen Effekten von antilymphocyte sera 1899 durch *Metchnikoff*
- *Woodruff* beschrieb 1951 die Wirkung von ATG auf das Transplantatüberleben in Nagetieren
- Seit den 1960 Jahren in der Transplant Medizin eingesetzt

Herstellung



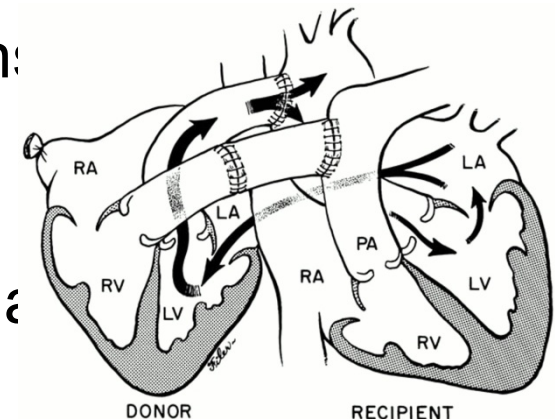
@ Michael Lichtenauer

- Aplastische Anämie (*Frickhofen et al 2002*)
- Vorbeugung und Behandlung akuter steroidresistenter Abstoßungsreaktionen bei
 - Niere (*Shield et al. 1997*)
 - Herz (*Beaufigeau et al. 1997*)
 - Leber (*Tchervenkov et al. 1997*)
 - Pankreas (*Cantarovich et al 1990*)
- Prophylaxe & Behandlung von Graft-versus host Reaktionen (*Najarian et al 1976*)
- Induktionstherapie bei allogenen Stammzell- und Knochenmarktransplantationen (*Storb et al. 1994*)

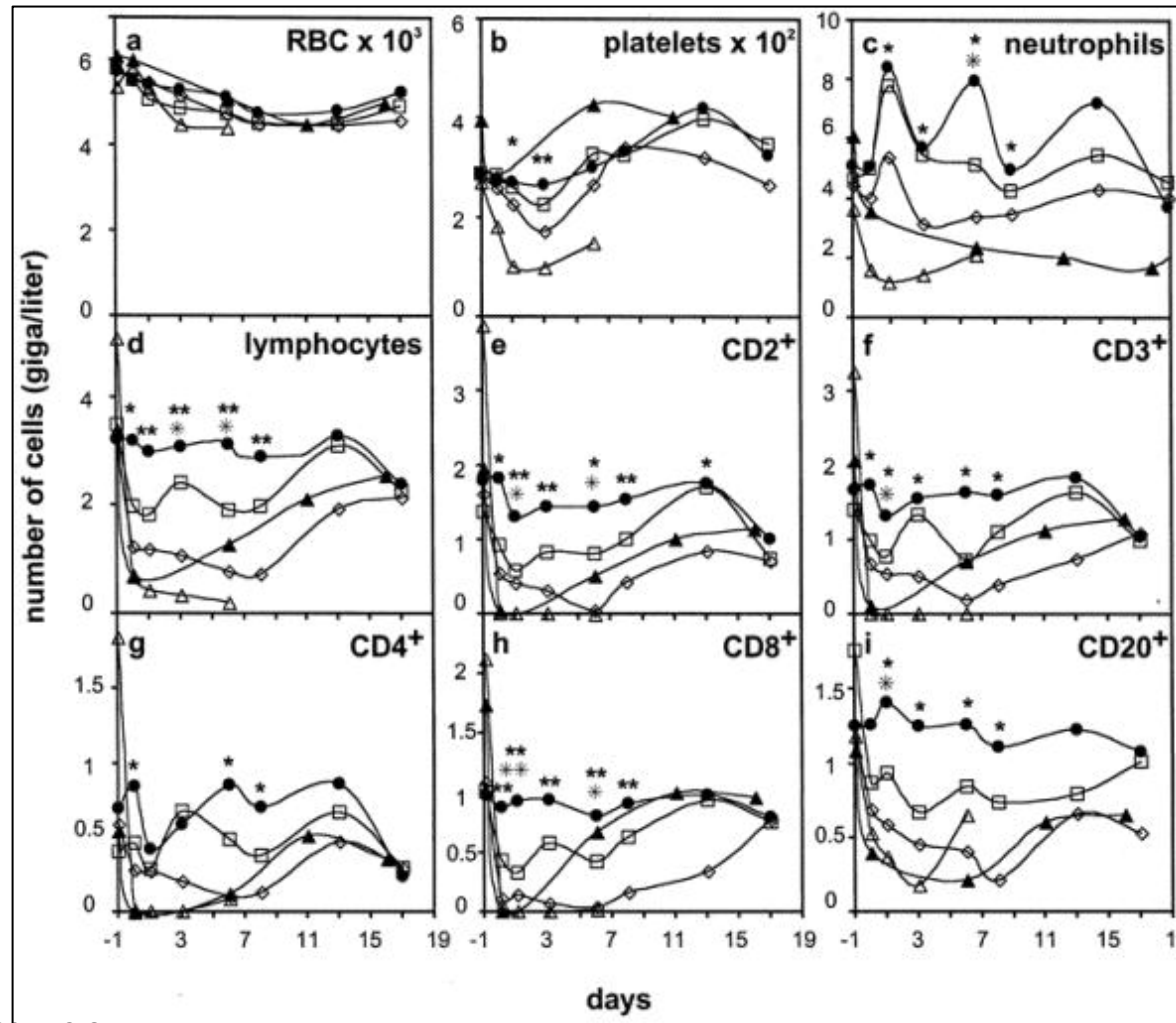
- Fragestellung: Erforschung des Einflusses von ATG in Lymphknoten in einem im Tiermodell mit Langschwanzmakak Affen



- 3 Versuchsgruppen:
 - Low dose ATG = LOD: 1 mg/kg (je 8 Dosen)
 - High dose ATG = HID: 5 mg/kg (je 8 Dosen)
 - Long very high dose = VHID 20 mg/kg (je 8 Dosen)
 - Short very high dose = sVHId 20 mg/kg (2 Dosen)
- 20 Tiere erhielten eine allograft Hauttransplantation (je 4 Stück von 2 Spendern)
- 11 Tiere erhielten eine heterotrope Herz Transplantation (eigenes Herz bleibt erhalten, kommt dazu)

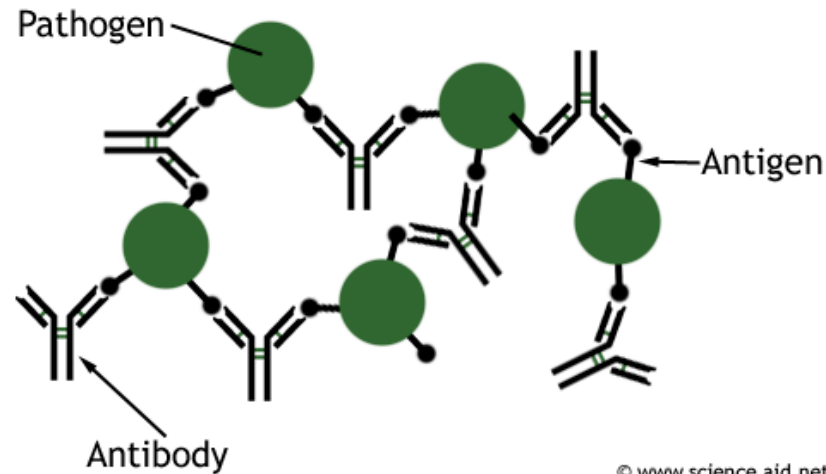
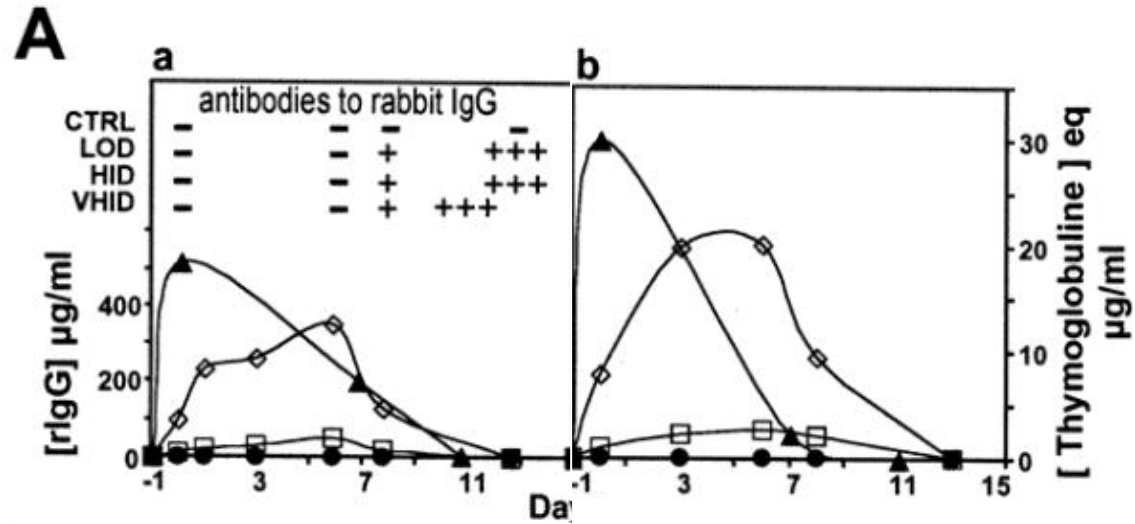


Änderung im Blutbild



Ergebnisse

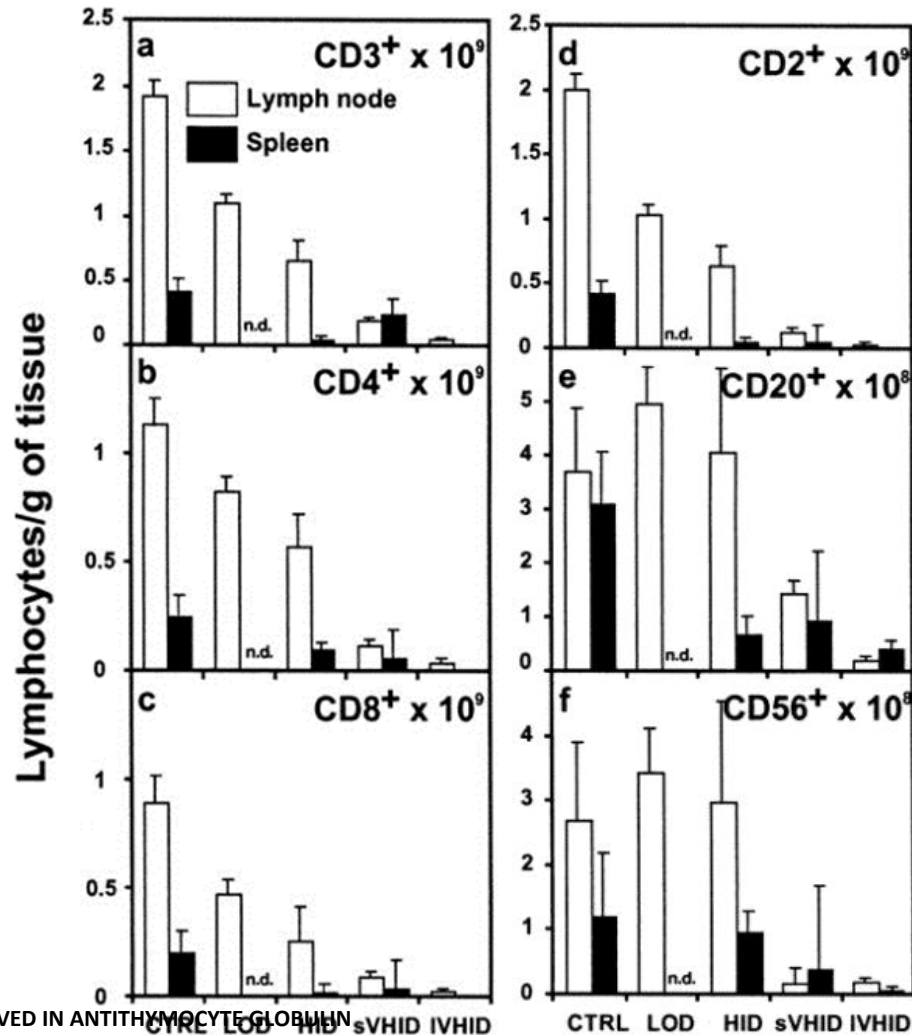
Kinetik von freien Hasen Antikörpern und anti-Hasen IgG im Affen-Serum



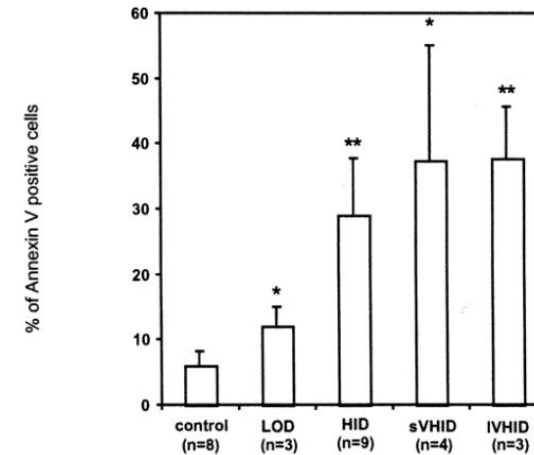
- Control
- LOD
- ◇ HID
- ▲ sVHID

Ergebnisse

Quantifizierung der Lymphozytenzahl in axillären Lymphknoten und in der Milz

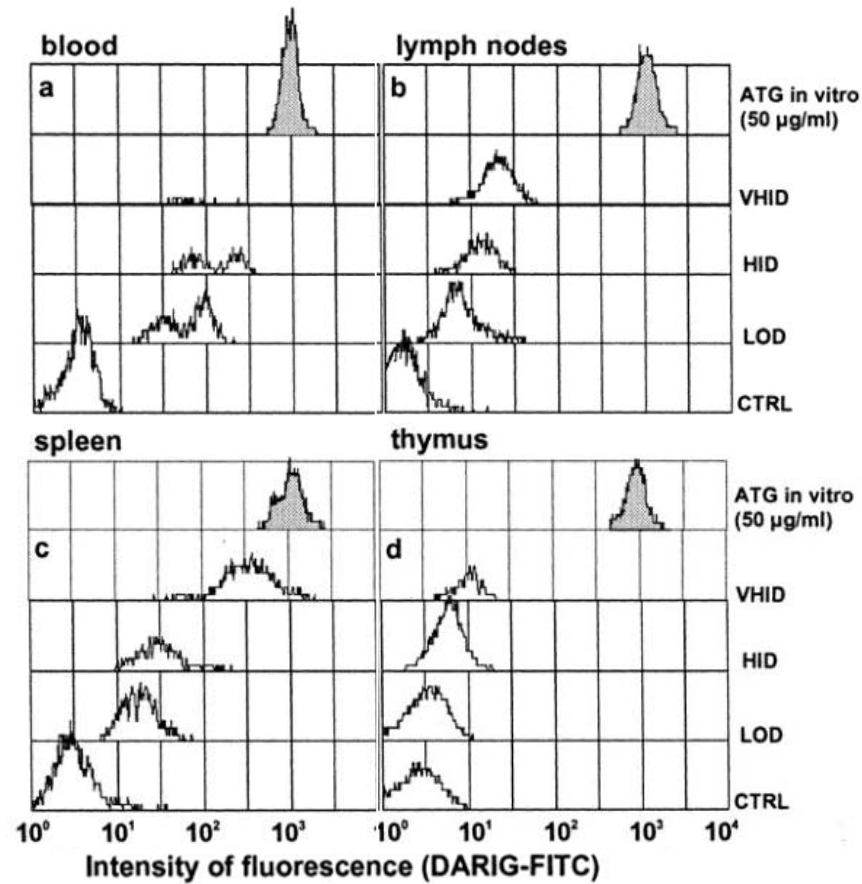


B

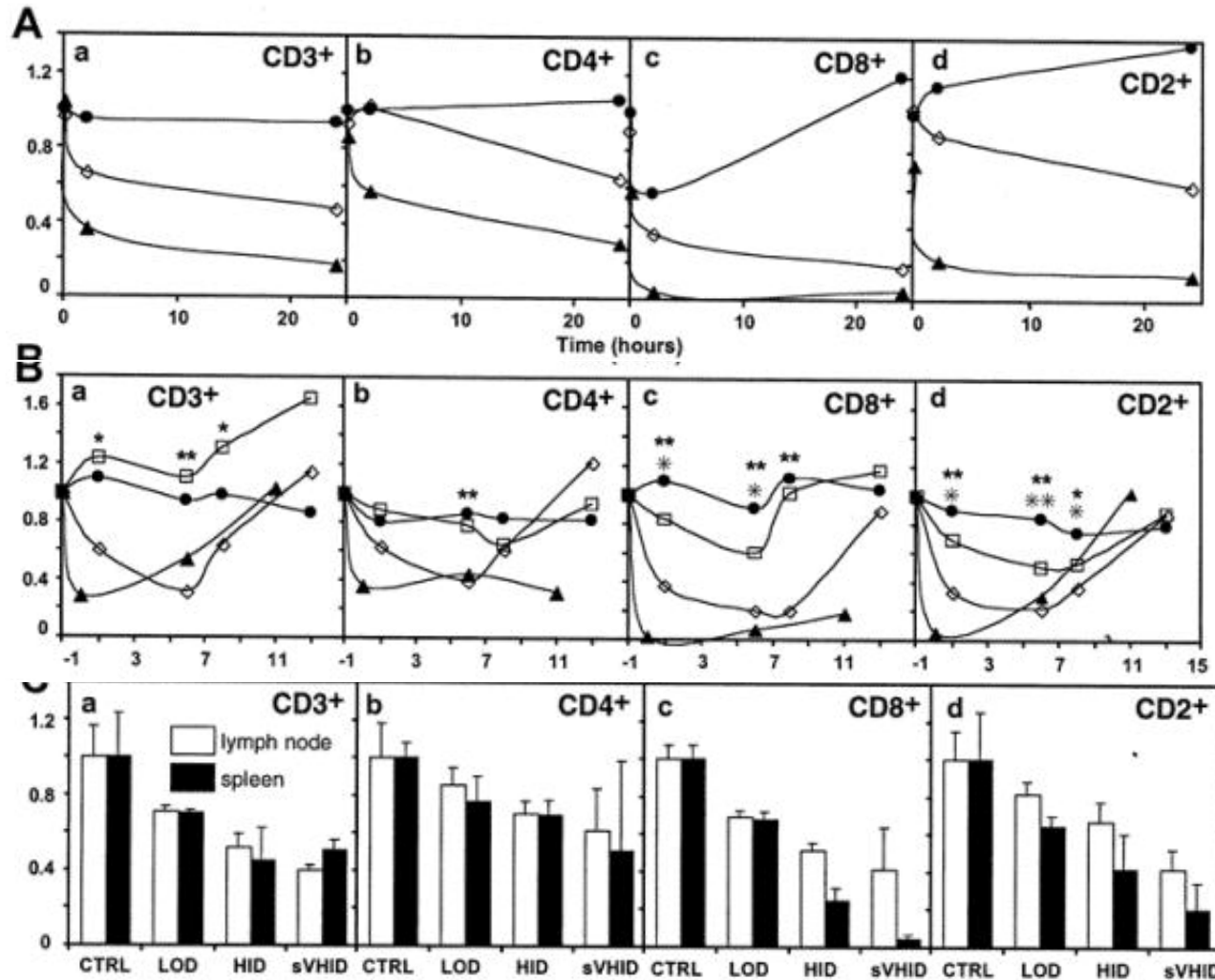


ATG Coating von Lymphozyten

A

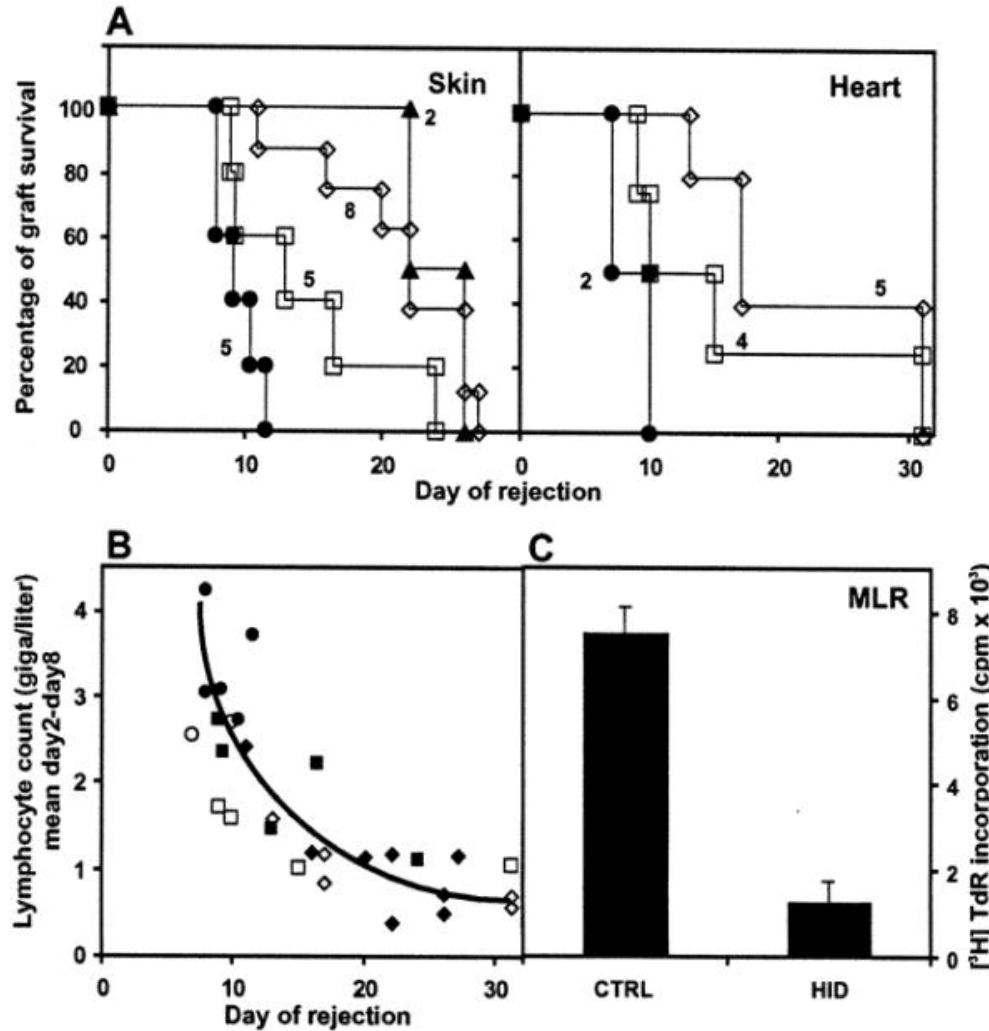


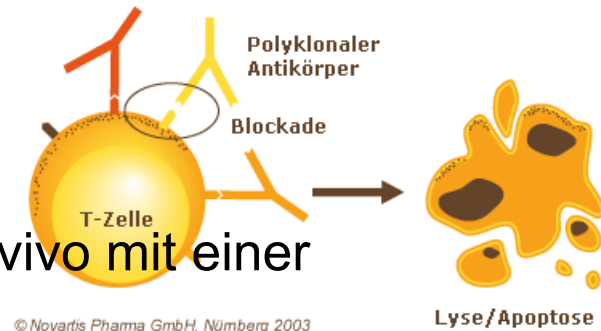
Downregulation von T-Zell Oberflächenmarkern



Ergebnisse

Immunsuppressive Effekte
von ATG in vivo





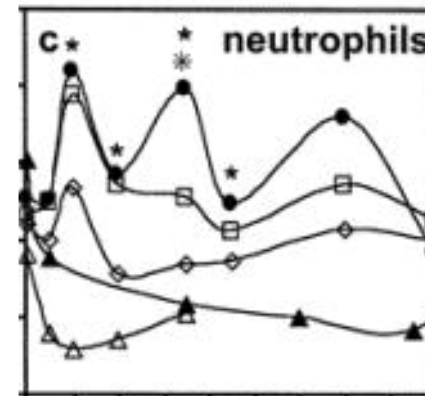
- ATG führt zu einer Antikörperproduktion *in vivo* mit einer Neutralisation von ATG ab ca. Tag 8
 - Sichtbare Effekte von ATG werden innerhalb der ersten Tage erreicht
- ATG führt zur T-Zell Depletion v.a. in peripheren Lymphatischen Organen
- Zellzahlen in Blut spiegeln die T-Zell Depletion nur annäherungsweise wieder da nur in den VHID im Blut eine signifikante Lymphozyten Reduktion nachweisbar war
- Lymphozyten Apoptose in peripheren Lymphatischen Organen hauptsächlich für Depletion verantwortlich (nicht im Thymus)

Nebenwirkungen: Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Neutropenie

Reaktive Antikörper nicht nur gegen T-Zellen

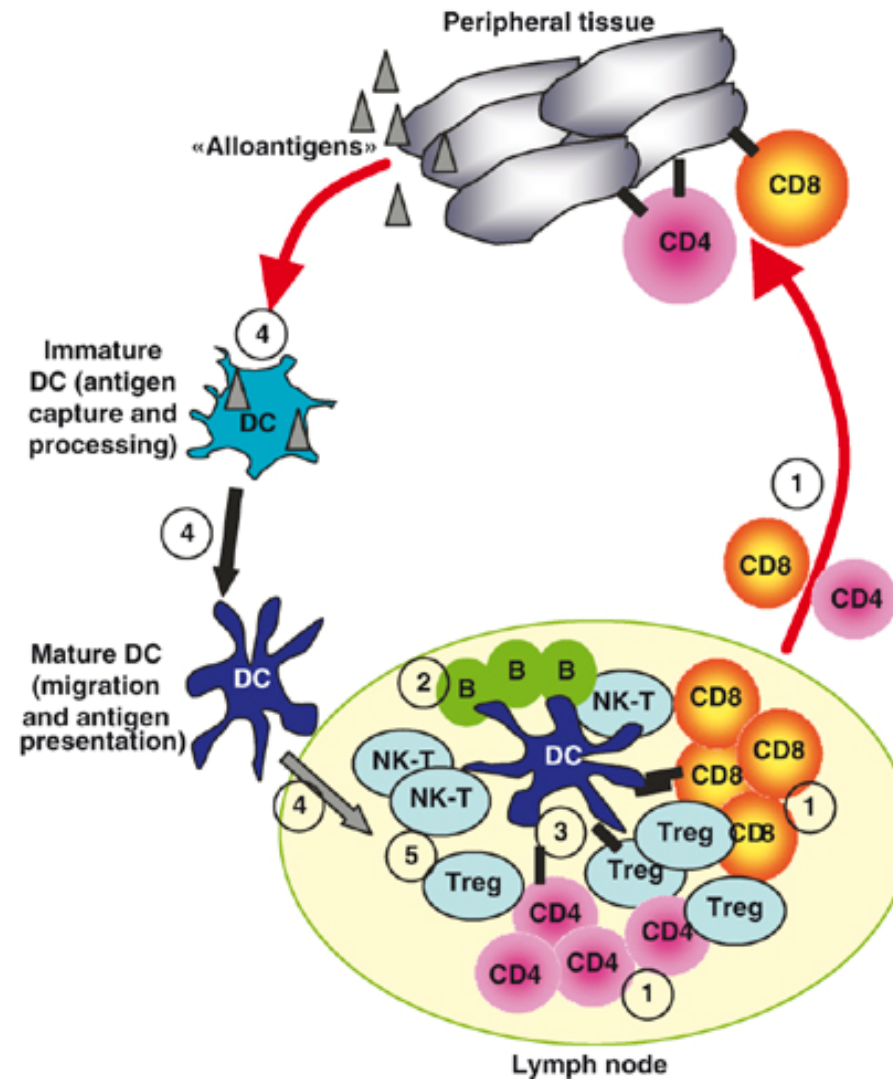
Hohe Zellzahl (Erys) und proliferative Kapazität (Neutros) ermöglichen Hoch-Dosis Therapie

Langzeithochdosis Therapie birgt Gefahr einer schweren Neutropenie



- Lymphozyten:
 - Lymphozyten Depletion in Transplant Patienten
 - CD95 (Fas), CD95 Ligand (FasL) Up-Regulation
 - CD2, CD3, CD4, CD8 down Regulation
 - Apoptose Induktion von B, T und NK Zellen
 - Komplement induzierte Zellyse von PBMC in vivo und Antikörper abhängige Induzierte Zellyse in vitro

Wirkung



Mothy M 2007

Vielen Dank