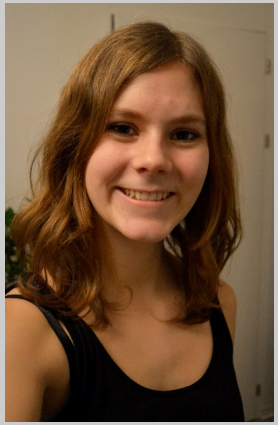
Bereich: Biologie, Transplantation

Kanton: **Bern**
Ort, Datum: Wohlen AG, 04.01.16



Locher, Lorina, Studentin,
Kantonsschule, Wohlen

Statement: *Persönlich habe ich sehr viel durch diese Maturaarbeit gelernt und konnte durch die Patenschaft eine Menge toller Erfahrungen sammeln. Hautnah über ein aktuelles Thema zu forschen war interessant, herausfordernd und machte vor allem viel Spass.*
Vielen Dank an alle Beteiligten und besonders an das Team des Departments für Klinische Forschung in Bern.

Titel der Arbeit:

Lokale Immunsuppression für die Transplantation von Gliedmassen

Zusammenfassung:
Das Ziel der Maturaarbeit war es die Effizienz zweier lokalen Immunsuppressionen im Zusammenhang mit einer Gliedtransplantation zu untersuchen. Der Vorteil einer lokalen Immunsuppression im Vergleich zu einer systemischen ist, dass die Immunsuppressivas direkt beim Transplantat wirken. Dadurch sind sie effizienter und die systemische Konzentration wird gering gehalten, wodurch die negativen Nebenwirkungen einer langfristigen Immunsuppression, wie zum Beispiel Krebs und Diabetes, verringert werden können.
Die zwei Immunsuppressionen, welche einerseits durch ein TGMS-TAC und andererseits durch ein ISFI-Sirolimus erzeugt wurden, wurden anhand von zwei Rattenmodellen getestet. Lewis-Ratten, welche als Versuchstiere gewählt wurden, wurde jeweils ein Hinterbein einer braunen Norwegerratte transplantiert. Danach wurden die Ratten in verschiedene Gruppen eingeteilt, von welcher eine als Kontrollgruppe diente (keine Behandlung), die zweite wurde systemisch behandelt (Tacrolimus (TAC)/Sirolimus), die dritte mit der lokalen Immunsuppression (TGMS-TAC/ ISFI-Sirolimus) und die vierte mit dem TGMS-Hydrogel (ohne TAC). In den Experimenten MLR und Bio-Plex wurden dann die Lymphozyten Reaktion und die Produktion bestimmter Cytokine, der jeweiligen Gruppen ermittelt. Aus den Resultaten geht hervor, dass das TGMS-TAC am effizientesten die Produktion der entzündungsfördernden Cytokine hemmt, nicht jedoch die Produktion der entzündungshemmenden Cytokine. Dadurch können verschiedene Abstossungsreaktionen, welche durch Cytokine eingeleitet werden verhindert werden, wodurch das Transplantat erhalten bleibt. Dies ist zudem dadurch erkennbar, dass die Ratten mit dem TGMS-TAC mehr als 100 Tage lang das Transplantat nicht abgestossen haben. Aus dem MLR hingegen konnte geschlossen werden, dass das Sirolimus-Implantat zwar einen Einfluss auf die Proliferation der T-Helferzellen hat, jedoch diese Proliferation nicht genug hemmen kann, um das Überleben des Transplantats langfristig zu sichern. Die systemische Immunsuppression ist hierbei effizienter, aber auch durch sie kann

das Überleben des Transplantats nicht vollständig garantiert werden.
Aus organisatorischen Gründen konnte nicht für beide Arten von Immunsuppressionen beide Experimente durchgeführt werden. Um die zwei lokalen Immunsuppressionen jedoch vergleichen zu können wäre dies unbedingt nötig. Schlussendlich wäre eine Kombination der beiden Immunsuppressivas wahrscheinlich die beste Version einer lokalen Immunsuppression. Bevor dieses, an Tieren erforschte Modell jedoch auf den Menschen übertragbar ist, müssten unbedingt weitere Forschung betrieben, sowie eine Studie mit Schweinen gestartet werden. Kann das Modell jedoch auf den Menschen angewandt werden, würden sich aus der lokalen Immunsuppression völlig neue Perspektiven und vielversprechende Möglichkeiten für die Medizin im Allgemeinen ergeben.

Lüthy Anna, Lehrerin
Kantonsschule, Wohlen

Statement:
Die Maturarbeits-Patenschaft ist sowohl für SchülerInnen, wie auch für die betreuende Lehrperson eine tolle Gelegenheit vertiefte Einblicke in ein aktuelles Forschungsgebiet zu gewinnen und Arbeitsmethoden kennenzulernen, die an Gymnasien nur theoretisch vermittelt werden können.

Adriano Taddeo, Expert
Departement Klinische Forschung, Universität Bern

Statement:
It was really rewarding to instruct such an enthusiastic and capable student in many of the techniques currently used in immunological research. I wish we could give to Lorina an overview of the acedemic word, increasing her enthusiasm and scientific curiosity.

The Maturaarbeit of Lorina Locher aims to characterize the effect of the two different drug-delivery systems on the immunological response to vascularize composite allotransplantation (VCA). In a the first part of the work, Lorina focused on the analysis of the serum cytokine response following the treatment of the animal model with tacrolimus-loaded hydrogel (TGMS-TAC). This therapy uses self-assembled hydrogel able to release the immunosuppressive drug tacrolimus in response to inflammation. With this experiment Lorina could show that the TGMS-TAC treatment may promote a reduction of the levels of inflammatory cytokines, in line with the hypothesis that after the activation of the drug-release by inflammation, the released tacrolimus could reduce the inflammation itself. In the second part of the work, Lorina analyzed the response of T lymphocytes to the donor cells. In this experiment rats treated with an *in situ* forming implant (ISFI) loaded with the immunomodulatory drug rapamycin are analyzed. This treatment is able to locally release the drug in low-concentration at a constant rate. With this experiment Lorina could show that the systemic treatment with rapamycin is promoting a strong reduction of the T cell response not only to donor stimulation but also to third part stimulation, suggesting that systemic rapamycin induces a strong immunosuppression in the transplanted rat. Conversely, the local-treatment with rapamycin-ISFI (injected either in the transplanted or in the contralateral limb) do not affect the T cell response suggesting that the local delivery treatment could promote a more specific immunosuppression without inducing graft-tolerance yet. Analyzing two important parameters of the rejection process (inflammatory cytokine response and T cell alloresponse) the work of Lorina provides promising results on the use of local delivered immunosuppression for the treatment of VCA rejection.

Rieben Robert, Expert
Departement Klinische Forschung, Universität Bern

***Statement**: Es ist immer wieder eine Freude und ein Privileg, jungen Leuten wie Lorina, einen Einblick in die Forschung geben zu dürfen. Ich bin froh, dass wir diesen Link zu den Gymnasien haben.*