

Sonderforschungsbereich 643: Strategien der zellulären Immunintervention

Sprecher

Prof. Dr. med. univ. Gerold Schuler

Anschrift

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533819
Fax: +49 9131 8533701
liliana.bodin@uk-erlangen.de
www.sfb643.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Der von der DFG geförderte SFB 643 „Strategien der zellulären Immunintervention“ bestand seit Juli 2004 und endete in der dritten und letzten Förderperiode am 30. Juni 2016. Das gemeinsame langfristige Forschungsziel war die erfolgreiche Umsetzung immunologischen Wissens in Behandlungsverfahren, die auf einer Manipulation des Immunsystems, d. h. auf Immunintervention beruhen. Die Umsetzung von Ergebnissen der immunologischen Grundlagen- und präklinischen Forschung in die Klinik ist von beträchtlicher sozialer und ökonomischer Bedeutung. Immunologische Mechanismen spielen bei vielen Erkrankungen eine zentrale Rolle. Sie stellen einen Ansatzpunkt zur Entwicklung neuer Therapien von Krebs und entzündlichen Autoimmunerkrankungen dar, die sicherer, effektiver und kostengünstiger sein werden als die zurzeit zur Verfügung stehenden Strategien. Das Forschungsprogramm umfasste drei stark vernetzte Schwerpunkte:

- die immunologischen Grundlagen,
- die Immunintervention im Tiermodell und
- die therapeutische Applikation im Menschen.

Forschung

Im Folgenden werden repräsentativ einige Projekte kurz dargestellt:

- Prof. Dr. U. Schubert untersuchte die Bedeutung des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) für die Präsentation von antigenen Peptiden über den Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I)-Pathway.
- PD Dr. U. Schleicher und Prof. Dr. C. Bogdan widmeten sich den natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und ihren Effektorfunktionen bei der Immunabwehr einer Infektion mit dem intrazellulären Parasiten *Leishmania*. Ziel war es hierbei, wesentliche Mechanismen aufzuklären, die zur Aktivierung der NK-Zellen bei einer Leishmanien-Infektion führen.
- Prof. Dr. D. Dudziak entwickelte neue Strategien zur Antigenbeladung von Dendritischen

Zellen (DZ) und untersuchte DZ-Subpopulationen im humanen Gewebe. Diese Untersuchungen sollten wichtige Erkenntnisse für die Tumor-Therapie beim Menschen erarbeiten.

- Bei Prof. Dr. F. Nimmerjahn standen Antikörper im Mittelpunkt. Diese sind ein essentieller Bestandteil des körpereigenen Verteidigungssystems gegen eingedrungene pathogene Mikroorganismen und zeigt vielversprechende Resultate in der Tumorthherapie. Die Zelltypen, welche hierbei die entscheidende Rolle spielen, wurden unter Verwendung von in vivo Modellsystemen näher charakterisiert. Als Modellsystem für die Antikörper-vermittelte Zytotoxizität wurde ein Melanom-Tumormodell verwendet.
- Die Immunmodulation durch apoptotische Zellen, nekrotische Zellen und Annexine stand bei Prof. Dr. Dr. M. Herrmann im Mittelpunkt. Sterbende Zellen sind aufgrund rascher Erkennung und Beseitigung durch Phagozyten im Allgemeinen schwach immunogen oder gar tolerogen. Die Exposition unreifer Glykoproteine und des Phospholipids Phosphatidylserin stellen hierbei Signale für die Phagozytose toter (nekrotischer) bzw. sterbender (apoptotischer) Zellen dar.
- Prof. Dr. L. Nitschke untersuchte neu entwickelte Liganden-Analoga für CD22, einem mit dem B-Zellrezeptor assoziierten inhibitorischen Ko-Rezeptor, im Hinblick auf eine therapeutische Manipulation von B-Zellen. CD22 spielt wahrscheinlich beim „Homing“ von zirkulierenden B-Zellen und Plasmazellen ins Knochenmark eine wichtige Rolle. Die Blockade des „Homings“ wird als neuer Therapieansatz für das Multiple Myelom exploriert.
- Das langfristige Ziel von Prof. Dr. A. Steinkasserer ist die Entwicklung neuer Vakzinierungsstrategien für Tumorpatienten durch direktes in vivo Targeting von DZ. Der humane CD83-Promotorkomplex ist ein idealer Kandidat für transkriptionelles in vivo Targeting, da hiermit nur reife und keine tolerogenen unreifen DZ modifiziert werden. Daher sollte diese Strategie nicht nur effektiv, sondern auch besonders sicher sein, da selektionierte Antigene nur in reifen DZ und nicht in unreifen exprimiert werden. Dieses transkriptionelle Targeting soll nun mit dem transduktionellem Targeting mittels anti-DEC-205 modifizierten Adenoviren und Nanopartikeln kombiniert werden.
- Die transkriptionelle Regulation und die pathogenetische Relevanz des IL-28/IL-29 Zytokin-Systems bei Colitis und Colitis-assoziiertem Kolonkarzinom standen im Mittelpunkt des Teilprojekts von Prof. Dr. J. Siebler und Prof.

Dr. M. Neurath. Die transkriptionelle Steuerung der IL-28/IL-29 Expression wurde hierbei in murinen T-Zellen untersucht. Die funktionelle Bedeutung von IL-28/IL29 für die Immunpathogenese von Colitis und Colitis-assoziiertem Kolonkarzinom wurde in vivo anhand muriner Krankheitsmodelle charakterisiert.

- PD Dr. B. Schuler-Thurner, PD Dr. N. Schaff, Dr. J. Dörrie und Prof. Dr. G. Schuler zielten auf die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer immunologischer Therapieansätze, insbesondere zur Behandlung maligner Tumoren mittels modifizierter autologer DZ, ab. Es wurden bereits mehrere klinische Phase-I und II-Studien mit Peptid-beladenen DZ durchgeführt. Eine weitere Studie, bei welcher die DZ mit RNA für die Tumorantigene MAGE-3, MelanA und Survivin beladen wurden, wurde inzwischen abgeschlossen. Darüber hinaus wurden neue und verbesserte Methoden zur Antigenbeladung und DZ-Modulation mittels RNA-Transfektion entwickelt.
- Im Zentrum des Interesses von Prof. Dr. A. Mackensen stand der adoptive T-Zell-Transfer. In einer ersten klinischen Phase I/II-Studie zum adoptiven Transfer von TAA-spezifischen T-Zellen wurde die Machbarkeit und Antitumoraktivität bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom gezeigt. Voraussetzung für eine effektive T-Zelltherapie ist die in vivo Persistenz und/oder Expansion der transferierten T-Zellen und ein Homing in den Tumor. Daher wurden verschiedene Strategien entwickelt, um die Proliferation, Migration und Persistenz infundierter T-Zellen zu verbessern. In der letzten Förderperiode stand der adoptive Transfer von CMV/EBV-Multi-Epitop-spezifischen T-Zellen bei Knochenmark-transplantierten Patienten im Rahmen einer klinischen Studie im Mittelpunkt.
- Prof. Dr. T. Winkler und Prof. Dr. M. Mach beschäftigten sich mit dem adoptiven Zelltransfer von Gedächtnis B-Lymphozyten als neues Zelltherapeutikum bei Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) nach Transplantation. Ein wesentliches Ziel der Transplantationsmedizin ist, das Immunsystem im Kampf gegen das Virus zu unterstützen. Um die humorale Immunität der Patienten zu stärken, wurden im Projekt neuartige, zell-basierte Therapieformen untersucht. In vorangegangenen Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Gedächtnis B-Lymphozyten das Virus sehr schnell kontrollieren können. Dies stellte auch die Basis für die begonnene, erste klinische Studie mittels adoptivem Transfer von Memory B-Zellen bei Knochenmark-transplantierten Patienten dar.