

# TRR 221: Modulation der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

## Sprecher

Prof. Dr. med. Wolfgang Herr  
(Universitätsklinikum Regensburg)

## Stellvertretender Sprecher und Ansprechpartner in der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

## Adresse

Medizinische Klinik 5  
Ulmenweg 18  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8535955  
Fax: +49 9131 8535958  
andreas.mackensen@uk-erlangen.de  
www.gvghvl.de

## Aufgaben und Struktur

Im Forschungsverbund „Modulation der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation“ (TRR 221) wollen Immunmediziner und Wissenschaftler der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg und der dortigen Universitätsklinik gemeinsam Wege finden, die allogene Stammzelltransplantation (allo-HSCT) zukünftig sicherer und erfolgreicher zu machen, indem Krankheitsrückfälle vermieden und Transplantationskomplikationen vermindert werden. Der TRR 221 wird von der DFG für vier Jahre von 2018 bis 2021 mit einem Volumen von 14 Millionen Euro finanziert.

Im SFB untersuchen die beteiligten Wissenschaftler im Projektbereich A (sechs Teilprojekte) innovative Verfahren der T-Zell-Programmierung und -Reaktivierung für die gezielte Verstärkung des Graft-versus-Leukämia/Lymphom (GvL)-Effekts. Im Projektbereich B (13 Teilprojekte) entwickeln die Wissenschaftler neue Strategien für die effektive Verhinderung oder Behandlung der Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) durch die spezifische Modulation von Zellsignalwegen, regulatorischen Netzwerken der angeborenen und erworbenen Immunität sowie pathogenitätsrelevanter Kofaktoren. Die Strategien zur Stärkung des GvL-Effekts werden jeweils hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die GvHD untersucht, während umgekehrt GvHD-supprimierende Interventionen bezüglich ihres Einflusses auf die GvL-Wirkung getestet werden. Erfolgversprechende Strategien dieser grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten sollen mittelfristig in klinischen Studien überprüft werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der allo-HSCT nachhaltig zu verbessern.

In den TRR 221 ist außerdem ein Graduiertenkolleg integriert.

## Forschung

Die allo-HSCT ist die Standardtherapie für Patienten mit hämatopoetischen Hochrisikoerkrankungen und schweren Stammzellerkrankungen. Etwa eine halbe Million Transplantationen wurden bislang weltweit durchgeführt, und annähernd 28 Millionen freiwillige Stammzellspender sind momentan in den Datenbanken registriert. Das kurative Potential der allo-HSCT basiert auf dem Austausch der Patienten Hämatopoese mit hämatopoetischen Stammzellen eines gesunden Spenders und der immunologischen Eradikation residueller hämatopoetischer Zellen des Patienten durch ebenfalls transplantierte Lymphozyten des Spenders. Dieser sogenannte Graft-versus-Hämatopoese Effekt wird hauptsächlich durch alloreaktive Spender T Zellen vermittelt und schließt auch maligne hämatopoetische Zellen ein, wodurch es zum potenten Graft-versus-Leukämia/Lymphom (GvL) Effekt kommt. Obwohl die allo-HSCT eine einzigartige Chance zur Behandlung von Patienten mit ansonsten unheilbaren hämatologischen Malignitäten bietet, entwickeln dennoch etwa ein Viertel aller allo-HSCT Empfänger einen Rückfall oder Progress der Erkrankung nach Transplantation. Es besteht also der dringende Bedarf an einer Stärkung des GvL Effektes, um Tumorescape zu verhindern. Hierzu kommt erschwerend, dass bislang alle Strategien, die den GvL Effekt stärken, gleichzeitig das Risiko einer GvHD erhöhen. Hier richten sich Spender T Zellen gegen nicht-hämatopoetische Gewebe des Patienten und schädigen diese. Die effiziente Verhinderung und Behandlung von schwerer GvHD ist eine zentrale Voraussetzung, um von einer allo-HSCT und ihrem wirkungsvollem GvL Effekt zu profitieren. Die Aufklärung basaler Mechanismen gewebs-spezifischer Immunantworten ist daher essentiell, um die hohe Behandlungs-relatierte Morbidität und Mortalität der allo-HSCT zu senken. GvHD-freie allo-HSCT wäre die ideale Immuntherapie-Plattform, um GvL Effekte zu verstärken und damit Patienten mit hämatologischen Malignitäten einschließlich Rezidive und Progress nach Transplantation zu heilen.

Innerhalb des TRR 221 werden innovative Immunmodulationsstrategien untersucht, die eine Trennung von GvHD und GvL Effekt mit dem Ziel einer verbesserten Sicherheit und Effizienz der allo-HSCT ermöglichen.

Stärkung der GvL Antwort ohne Induktion schwerer GvHD ist essentiell, um die Rückfallrate

nach allo-HSCT zu senken, insbesondere wenn die Tumorlast hoch ist und/oder der Patient keine volle Konditionierungstherapie verträgt. Verbesserte GvL Immunreaktivität kann erreicht werden, indem hämatopoese-spezifische Antigene, Leukämie-spezifische Antigene oder "permissive" HLA Mismatch-Antigene angegriffen werden. Einige der Projekte fokussieren daher darauf, wie neu identifizierte HLA Klasse II Antigen Präsentationswege oder neue T Zell Modifikationstechniken zur Stärkung des GvL Effektes herangezogen werden können.

Andererseits ist die Vermeidung der GvHD ausschlaggebend für eine erfolgreiche allo-HSCT. Mehrere Projekte widmen sich daher dem GvHD Problem von verschiedenen Angriffspunkten aus. Ziel hierbei ist die Entwicklung innovativer komplementärer oder synergistischer Strategien zur Trennung von GvL und GvHD. Alle Projekte werden dabei durch zentrale Serviceprojekte unterstützt, die eine zentralisierte Pathologie Einheit zur standardisierten Diagnose und Schweregradeinstufung von experimenteller und humaner GvHD sowie Expertise in der Generierung von genetisch modifizierten Mäusen beinhalten.

## Lehre

Das integrierte GK bietet eine strukturierte Ausbildung für MD und PhD Studierende des TRR 221 mit einem interdisziplinären Curriculum, das Grundlagen verschiedenster Bereiche, wie Medizin, Hämatologie/Onkologie, (Transplantations-)Immunologie, Mikrobiologie, Virologie, Pathologie, Transfusionsmedizin, molekulare und zelluläre Biologie, tissue engineering, (Epi-)Genetik, Metabolom/Proteom Forschung, sowie translationale Aspekte, wie diagnostische und therapeutische Prinzipien der allo-HSCT und zellulären Therapie, GMP und GCP und Krankheits-orientierte klinische Forschung, vereint.

Alle Studierenden nehmen an den bestehenden Graduiertenprogrammen der TRR 221-Standorte teil. Das GK vermeidet Redundanz, indem es auf allo-HSCT-spezifische Trainingsmodule fokussiert. Hierdurch wird die Qualifikation der Studierenden vertieft und verbreitert.

