

Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535955
Fax: +49 9131 8535958
www.medizin5.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen
Tel.: +49 9131 8535955
Fax: +49 9131 8535958
andreas.mackensen@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunregulation durch DN T-Zellen
- adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)
- T-Zellen zwischen Immuntherapie und Autoimmunerkrankung
- Immunmetabolismus
- Tumor-assoziierte Makrophagen und posttranskriptionelle Regulation der Leukämogenese
- Interaktion von Tumorzellen und Mikromilieu
- molekulare Immuntherapie
- T-zell-basierte Immuntherapie beim okulären Melanom
- Tumor-Mikromilieu und transendotheliale Migration
- Tumor immune escape
- zelluläre Immuntherapie
- HLA Labor

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 127
• Ärzte: 37
• Wissenschaftler: 12
(davon drittmittelfinanziert: 6)
• Promovierende: 12

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- stationäre und ambulante Therapie von Leukämien, Lymphomen und nicht-malignen Bluterkrankungen
- allogene und autologe Knochenmark und Blutstammzell-Transplantationen
- Knochenmark-Transplantations-Ambulanz
- stationäre und ambulante Therapie von urologischen Tumoren, Knochen- und Weichteilsarkomen, Kopf-Hals-Tumoren, Lungentumoren und anderen soliden Tumoren
- ambulante Uro-Onkologische Therapieeinheit Erlangen (AURONTE)
- hämatologische Diagnostik

Forschung

Der wissenschaftliche Fokus der Medizinischen Klinik 5 liegt im Bereich der Tumorummunologie. Es werden grundlegende immunologische Mechanismen bei der Tumorentstehung, der Abwehr von Tumoren und der Immunevasion untersucht. Ein besonderer Forschungsschwerpunkt liegt in der Charakterisierung und Blockade der unerwünschten Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) nach allogener Stammzell-Transplantation (alloSZT) bzw. der gezielten Verstärkung der erwünschten Graft-versus-Leukämie Reaktion. Mit diesen Erkenntnissen sollen innovative, zell-basierte Arzneimittel entwickelt werden.

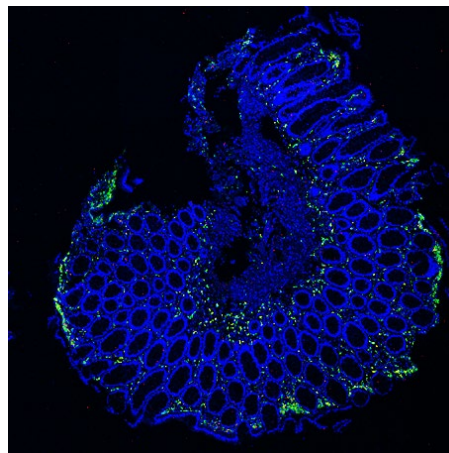


Abbildung 1. Gewebeschnitt aus dem Colon eines GvHD Patienten. Angefärbt wurden Makrophagen (CD68, grün), PD-L1 (rot) und der Kern (DAPI, blau).

Immunregulation durch DN T-Zellen

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. S. Völkl
Eine besondere Rolle bei der Regulation des Immunsystems kommt der Population von humanen TCR α/β ⁺ CD4-CD8 doppel-negativen (DN) T-Zellen zu. In diesem Projekt wird untersucht, über welche Mechanismen DN T-Zellen Immunreaktionen supprimieren können. Weiterhin wird evaluiert, welche biologische Relevanz humanen DN T-Zellen bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen zukommt. Langfristiges Ziel ist die Entwicklung eines therapeutischen Ansatzes zur Behandlung bzw. Prävention einer GvHD nach alloSZT. Förderung: DFG, IZKF

Adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)

PI: Dr. J. Winkler, Prof. Dr. T. Winkler, Prof. Dr. M. Mach
Das Ziel dieses Projektes ist es, eine neuartige Therapiestrategie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten zur Verbesserung der humoralen Immunantwort

in Patienten nach alloSZT zu entwickeln und klinisch zu testen. Wir entwickelten ein Phase I/IIA Studienprotokoll, bei dem transplantierte Patienten vier Monate nach der Stammzelltransplantation aufgereinigte B-Lymphozyten vom Stammzellspender erhalten. Die allogenen B-Lymphozyten werden als Einmalgabe den Patienten in vier Dosisstufen verabreicht. Wir haben bereits die ersten drei Dosisstufen 2016 abgeschlossen und konnten eine gute Verträglichkeit zeigen.
Förderung: DFG

T-Zellen zwischen Immuntherapie und Autoimmunerkrankung

PI: PD Dr. Dr. A.N. Kremer
Schwerpunkt dieser Gruppe ist die Separierung des gewünschten Graft-versus-Leukämie (GvL) Effekt im Rahmen der alloSZT von der unerwünschten GvHD mittels Charakterisierung der intrazellulären Prozessierung von HLA Klasse II restringierten Antigenen sowie die Identifikation von tumor-spezifischen Zielantigenen beim Mamma-Karzinom. Weiteranalysieren wir die Rolle dieser Antigene bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und die CD4⁺ T-Zell medierte Abstoßung MHC Klasse II negativer Tumoren. Förderung: DFG, Else Kröner Fresenius Stiftung, Ernst-Jung Stiftung, IZKF, Wilhelm-Sander-Stiftung, Bay. Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Immunmetabolismus

PI: Prof. Dr. D. Mougiakakos
Wir beschäftigen uns mit Veränderungen von Stoffwechsel und Immunsystem in Tumorerkrankungen und nach Stammzelltransplantation. Ein Verständnis der verantwortlichen (metabolischen) Mechanismen soll dabei helfen, Ansätze für die Tumorthherapie zu entwickeln. Darüber hinaus wollen wir Erkenntnisse aus der Tumorbiologie nutzen, um Strategien für eine gezielte Immunabschwächung zu entwickeln. Diese sollen Grundlage für Ansätze zur Behandlung von GvHD nach Stammzelltransplantation sein.
Förderung: DFG (Einzelanträge, TRR221, TR305, GRK2599, FOR2866), IZKF, Elitenetzwerk Bayern, Industrie

Tumor-assoziierte Makrophagen und therapeutischen Antikörper

PI: PD Dr. H. Bruns
Bei den meisten Tumorentitäten besteht das Tumormikromilieu zu einem großen Teil aus Makrophagen. Obwohl Makrophagen prinzipiell in der Lage sind, Tumorzellen zu eliminieren, und bedeutende Effektorzellen für Antikörpertherapien sind, stellt die Makrophagen-Infiltration bei den meisten Tumorerkrankungen paradoxerweise einen ungünstigen prog-

nostischen Faktor dar. Im Zentrum der Projekte steht daher eine umfassende funktionelle und molekulare Analyse des Tumormikromilieus, insbesondere der Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM), und der Identifizierung und Modulierung potenzieller therapeutischer Target-Strukturen.
Förderung: DFG, Wilhelm Sander-Stiftung, Volkswagenstiftung

Interaktion von Tumorzellen und Mikromilieu

PI: Dr. G. Lutzny-Geier
Unsere Gruppe beschäftigt sich mit der Kommunikation von Tumorzellen mit ihrem Mikromilieu. Das Ziel ist zu verstehen, wie verschiedene Signalwege durch intrinsische Signale der Tumorzelle selbst und extrinsische Signale des Mikromilieus aktiviert werden. Daher untersuchen wir die Regulationsmechanismen der Tumorzellen bei der Interaktion mit dem Mikromilieu und die Möglichkeiten in diese Modulationen der Knochenmarksnische einzugreifen, um neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können. Methodisch arbeiten wir u.a. mit innovativen 3D-BMSC/Leukämie Modellen und Organoiden.
Förderung: ELAN, Trunkstiftung, Industrie, DFG, Wilhelm-Sander Stiftung

Molekulare Immuntherapie

PI: Dr. F. Müller
Die Forschungsgruppe nutzt Antikörper-basierte rekombinante Immunotoxine, um Krebszellen spezifisch zu töten. Immunotoxin-induzierter Zelltod ist hoch immunogen, wodurch das immunsuppressive Milieu innerhalb eines Tumors moduliert und eine anti-Tumor-Immunantwort verbessert wird. Zentral für die Forschung sind
1. die Entwicklung innovativer Immunotoxine und
2. das Verständnis und die Verstärkung der Immunotoxin-induzierten anti-Tumor-Immunantwort.
Der Mechanismus der Immunmodulation durch Immunotoxine in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren wird in Tiermodellen untersucht.
Förderung: Deutsche Krebshilfe (Max-Eder Nachwuchsgruppe), DFG, IZKF, Forschungstiftung Medizin, Industrie

T-Zell-basierte Immuntherapie beim okulären Melanom

PI: Dr. J. Bosch
Forschungsschwerpunkt dieser Arbeitsgruppe ist es, eine T-zell-basierte Immuntherapie spezifisch für das okuläre Melanom zu entwickeln. Insbesondere untersuchen wir, welche Immunzellen ins Melanom am immunprivilegierten Auge infiltrieren und ob Uveamelanom-Vakzine oder bi-spezifische Antikörper verschiedene CD4+ T-Zellen aktivieren und welche Zytokine dafür nötig sind. Zudem wird getestet, ob T-Zellen modifiziert mit chimärischen Antigen-Rezeptoren (CAR-T-Zellen) die Uveamelanom Zellen erkennen und lysieren.
Förderung: DFG

Modulation der T-Zell-Antwort bei der Graft-versus-host disease

PI: PD Dr. S. Spoerl
Ziel unserer Forschung ist es, die T-Zell-Antwort nach allogener Stammzelltransplantation insofern medikamentös zu beeinflussen, dass der Graft-versus-host Effekt möglichst in keiner schweren klinischen Immunreaktion resultiert, gleichzeitig aber der Graft-versus-leukemia Effekt aufrechterhalten wird, um so ein Rezidiv der Grunderkrankung längerfristig zu verhindern. In diesem Kontext untersuchen wir nicht nur unterschiedliche GvHD-spezifische Medikamente, sondern auch den Einfluss spezieller T-Zell-Unterformen, wie etwa der T-follikulären Helferzellen oder der regulatorischen T-follikulären Zellen auf die Pathogenese der GvHD.
Förderung: ELAN, Forschungsstiftung Medizin, Manfred-Roth-Stiftung

Tumor immune escape

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. M. Aigner
Tumore können sich der Erkennung durch das Immunsystem entziehen (Immune Escape). Ein Mechanismus beruht dabei auf der Sezernierung von Stoffwechselprodukten durch den Tumor. Der Tumormetabolit 5'Deoxy-5'methylthioadenosine (MTA) spielt durch die Dysregulation von MTA bzw. des MTA abbauenden Enzyms MTAP in vielen malignen Erkrankungen eine Rolle. Wir untersuchen den Einfluss von MTA auf die Aktivierung, Proliferation und Effektor-Funktionen von T- und NK- Zellen.
Förderung: DFG

Zelluläre Immuntherapie

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. R. Gary, Dr. M. Aigner
Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt auf der adoptiven T-Zelltherapie. Im Rahmen einer aktiven klinischen Prüfung Phase I/IIa werden seit 2014 virusspezifische T-Zellen gegen CMV und EBV für Patienten nach alloSZT hergestellt. Wir erweitern derzeit die Herstellungsverfahren für weitere virale Erkrankungen wie SARS-CoV-2 und BKV.
Neben Virus-spezifischen T-Zellen liegt der Fokus auch auf der Etablierung der GMP gerechten Herstellung von CARs (chimäre Antigen Rezeptor Zellen) und TRUCKS (Zytokinproduzierende CARs) und der Entwicklung klinischer Protokolle.
Förderung: Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebshilfe, Bayerisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Wilhelm-Sander Stiftung

HLA Labor

PI: Prof. Dr. B. Spriewald
In den letzten Jahren hat sich die Arbeitsgruppe mit den neuen Methoden zum Nachweis verschiedener Subklassen von anti-HLA Antikörpern im Rahmen der soliden Organtransplantation beschäftigt. Die immunogenetischen Arbeiten des Labors beschäftigen sich mit der Bestimmung von Polymorphismen bestimmter Zytokine und T-Zell Regulationsgenen und deren Assoziation mit rheumatologischen und malignen Erkrankungen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in experimentellen Studien zur Induktion von Transplantationstoleranz und Reduktion der chronischen Abstoßung. Diese Arbeiten werden in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe für experimentelle Herzchirurgie durchgeführt.

Lehre

Die Medizinische Klinik 5 beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin.
Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Bruns H, Jitschin S, Gamali S, Saul D, Böttcher M, Mackensen A, Jitschin R, Mougiakakos D. A novel immunoregulatory function of beta-2-microglobulin as a promoter of myeloid derived suppressor cell induction. *Leukemia*. 2019 May;33(5):1282-1287.

Kretschmann S, Herda S, Bruns H, Russ J, van der Meijden ED, Schlötzer-Schrehardt U, Griffioen M, Na IK, Mackensen A, Kremer AN. Chaperone protein HSC70 regulates intercellular transfer of Y chromosome antigen DBY. *J Clin Invest*. 2019 Jun 17;129(7):2952-2963.

Jitschin R, Böttcher M, Saul D, Lukassen S, Bruns H, Loschinski R, Ekici AB, Reis A, Mackensen A, Mougiakakos D. Inflammation-induced glycolytic switch controls suppressivity of mesenchymal stem cells via STAT1 glycosylation. *Leukemia*. 2019 Jul;33(7):1783-1796.

Haug T, Aigner M, Peuser MM, Strobl CD, Hildner K, Mougiakakos D, Bruns H, Mackensen A, Völkl S. Human Double-Negative Regulatory T-Cells Induce a Metabolic and Functional Switch in Effector T-Cells by Suppressing mTOR Activity. *Front Immunol*. 2019 Apr 26;10:883.

Strobl CD, Schaffer S, Haug T, Völkl S, Peter K, Singer K, Böttcher M, Mougiakakos D, Mackensen A, Aigner M. Selective PRMT5 Inhibitors Suppress Human CD8 + T Cells by Upregulation of p53 and Impairment of the AKT Pathway Similar to the Tumor Metabolite MTA. *Mol Cancer Ther*. 2020 Feb;19(2):409-419.

Internationale Zusammenarbeit

M. Miano, MD, Department of Pediatric Haematology-Oncology, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genua: Italien

Prof. F. Falkenburg, Leiden University: Niederlande

Dr. T. Graf, Centre for Genomic Regulation, University of Barcelona: Spanien

Dr. I. Pastan, NCI, NIH, Bethesda: USA

Prof. R. Kiessling, Karolinska Institut, Stockholm: Schweden