



immune cells for life

Regensburg Center for Interventional Immunology



Jahresbericht

2017-2019



Jahresbericht 2017-2019

Dieser Geschäftsbericht beschreibt die Forschungsaktivitäten des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie (RCI), einem außeruniversitären Forschungsinstitut des Freistaats Bayern, im Laufe der Jahre 2017 bis 2019.

Die Forschungsaktivitäten des RCI werden maßgeblich durch finanzielle Zuwendungen des Freistaats Bayern, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Europäischen Kommission, der Stiftung Deutsche Krebshilfe, des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und durch verschiedene andere Zuwendungsgeber ermöglicht.

Ihnen allen gilt unser Dank.



Inhaltsverzeichnis

8

Über das RCI

Grußworte	6
Über das RCI	8
Vorwort des RCI Vorstands	9
Mission Statement	10
Kurze Geschichte des RCI	12
Organigramm	13
Gremien	14
Rekrutierungen 2017-2019	15
Leistungszahlen	16
Publikationen	17
Pressespiegel	18
Graduiertenprogramm	26
Research Highlights	28
News	34
Kooperationen und Konsortien	40
Kongresse und Seminare	48

80

Programmbereich II Gen-Immuntherapie/ Immunzellmanipulation

Abteilung für Gen-Immuntherapie	82
Abteilung für Funktionelle Immunzell- Modulation	90
AG Immunregulation	96

108

Programmbereich IV Strategische Entwicklungen, Vernetzung, Kommunikation

Klinische Kooperationsgruppe Immunmetabolomik	110
Klinische Kooperationsgruppe Entzündung, Autoimmunität und Fibrose	114
Klinische Kooperationsgruppe Allogene HLA-DP spezifische TCRs	118
Klinische Kooperationsgruppe Organtransplantation	122

52

Programmbereich I Mechanismen und Zielstrukturen

Abteilung für Immunologie	54
Abteilung für Interventionelle Immunologie	62
Juniorgruppe Immunonkologische Epigenetik	72
Core-Facility „Omics“	76
Core-Facility „FACS-Analytics and Cell Sorting“	78

100

Programmbereich III Zellherstellung und Therapie

José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie (JCC)	102
Core-Facility „Good Clinical Practice - GCP- & Regulatory Affairs“	104
Core-Facility „Immunmonitoring“	106

127

Impressum



Grußwort

Prof. Dr. Oliver Kölbl
Ärztlicher Direktor
des Universitätsklinikums Regensburg

Mit Stolz und Freude blickt das Universitätsklinikum Regensburg auf zehn Jahre RCI! Gegründet im Jahr 2010, hatte das Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie fest das Ziel im Blick, die Immunmedizin in Regensburg zu einem wissenschaftlichen und medizinischen Schwerpunkt zu entwickeln. So entstand ein hochleistungsfähiger Verbund von ÄrztInnen und WissenschaftlerInnen, die sich verschiedenen Facetten der modernen Immunmedizin widmen. Dabei stand eine schnelle Translation der wissenschaftlichen Erkenntnisse in die klinische Anwendung von Anfang an im Vordergrund.

Eng eingebettet in die klinische Infrastruktur arbeiten die WissenschaftlerInnen des RCI eng vernetzt und nah an den Erfordernissen der PatientInnen. Damit trägt das RCI maßgeblich zu Fortschritten in der Personalisierten Medizin bei. Als Herzstück fungiert hierbei das José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie (JCC), das zum Zeitpunkt seiner Inbetriebnahme 2009 in seiner Art an einem Universitätsklinikum einzigartig war.

Diese „Zellfabrik“ ermöglicht die Herstellung von Zellmedikamenten individuell für Patienten und Patientinnen. In Verbindung mit den klinischen Schwerpunkten – der Onkologie und der Transplantationsmedizin – sind das UKR und das RCI Vorreiter in der Anwendung neuartiger Krebstherapien.

Das Universitätsklinikum Regensburg wird auch weiterhin als enger Partner den Weg des RCI begleiten. Die in den vergangenen zehn Jahren erfolgreich gewachsene Zusammenarbeit ist die Basis dafür, den Medizin- und Wissenschaftsstandort Regensburg in der Immunmedizin und Zelltherapie mit Exzellenz und internationaler Sichtbarkeit weiterzuentwickeln. Die Integration des RCI in die Leibniz-Gemeinschaft wird dafür ein gewichtiger Meilenstein sein – zum Nutzen aller Beteiligten, vor allem aber zum Nutzen unserer PatientInnen.

Prof. Dr. Oliver Kölbl
Ärztlicher Direktor
des Universitätsklinikums Regensburg



Grußwort

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident
der Universität Regensburg

Sehr gerne wende ich mich als Präsident der Universität Regensburg an die Leserinnen und Leser des Jahresberichts des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie (RCI). Die Entwicklung neuer Immuntherapien gehört zu den wissenschaftlichen Herausforderungen unserer Zeit, ist jedoch langwierig, kostenintensiv und unterliegt strengen Rahmenbedingungen. Diesen Aufgaben entsprechend, fördert die Universität Regensburg seit langem eine hohe wissenschaftliche und medizinische Kompetenz in der Interventionellen Immunologie. So wurden international anerkannte Experten nach Regensburg berufen, neue wissenschaftliche Arbeitsgruppen gegründet und die Infrastruktur gezielt ausgebaut. Das RCI wurde gegründet, um Mechanismen zu finden, mit denen Immunzelldefekte, Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßungen heilbar sind. Dazu werden Funktion und Interaktion der verschiedenen Immunzellen und ihrer Botenstoffe untersucht und das generierte Wissen zur Entwicklung moderner Medikamente genutzt. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Herstellung von Zelltherapeutika und deren Erprobung in frühen klinischen Studien mit dem Ziel, verbesserte Therapieansätze zu entwickeln.

Das Feld der außeruniversitären Forschungseinrichtungen besitzt eine sehr hohe strategische Priorität für die Universität Regensburg. Insofern ist es besonders erfreulich, dass das RCI zum 1.7.2019 ausgegründet werden konnte und sich auf einem sehr guten Wege befindet, in naher Zukunft in die Leibniz-Gemeinschaft aufgenommen zu werden.

In einem der Forschungsschwerpunkte der Universität Regensburg angesiedelt, wird im RCI internationale Spitzenforschung geleistet. Dieser Umstand macht den Wissenschaftsstandort Regensburg nicht nur weit über die nationalen Grenzen hinaus bekannt, er erlaubt auch zahlreiche erfolgreiche Kooperationen mit anderen Zentren der Krebsbehandlung.

Die bisherige Historie des RCI liest sich als Erfolgsgeschichte, was neben den wegweisenden wissenschaftlichen Fortschritten vor allem auch seinen höchst engagierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zu verdanken ist und Hoffnung für die betroffenen PatientInnen gibt.

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident der Universität Regensburg



Über das RCI

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die Zielsetzung, Geschichte und Struktur des RCI und seine aktuellen Leistungsdaten. Wir stellen neue „Köpfe“ vor, die in den vergangenen drei Jahren rekrutiert werden konnten sowie eine Auswahl herausragender wissenschaftlicher Erkenntnisse, die RCI MitarbeiterInnen in dieser Zeit gewonnen haben. Wir geben einen Überblick über das Presse-echo zum RCI, berichten über aktuelle Entwicklungen, präsentieren die wichtigsten Forschungsnetzwerke, an denen das RCI beteiligt ist, geben Einblick in wissenschaftliche Veranstaltungen und in Maßnahmen zur Förderung unserer jungen WissenschaftlerInnen. In weiteren Kapiteln stellen wir die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen und Serviceplattformen des RCI sortiert nach Programmbereichen vor.

Vorwort des RCI Vorstands



Das Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) hat in den vergangenen drei Jahren eine rasante Entwicklung genommen. Von der Grundsteinlegung am 08.03.2017 bis zum Umzug in das neue Forschungsgebäude Anfang Juli 2019 sind gerade einmal achtundzwanzig Monate vergangen. Achtundzwanzig Monate, in denen nicht nur gebaut wurde, sondern in denen auch eine eigene Verwaltung unter der neuen Verwaltungsleiterin Brigitte Herbst aufgebaut und international renommierte WissenschaftlerInnen rekrutiert wurden. Sie haben in dieser Zeit ihre Arbeit begonnen, drei neue Forschungsabteilungen aufgebaut und erste wissenschaftliche und translationale Erfolge gefeiert – getreu der Maxime des RCI, medizinische Innovation aus einer starken Grundlagenforschung herzuleiten. So wurden hochrangige Publikationen herausgebracht, neue Immunzelltherapien entwickelt und in die klinische Testung gebracht, die Biotech-Firma TriArm mit internationalem Investment-Kapital aus dem RCI heraus gegründet, internationale Forschungsallianzen neu geschmiedet und bestehende ausgebaut und es wurden die ersten Behandlungserfolge mit gentechnisch manipulierten Immunzellen erzielt. Das RCI ist nun gut aufgestellt, um Fahrt aufzunehmen und seinen Beitrag zur Entwicklung der Immunmedizin in Deutschland und weltweit zu leisten.

Darauf freuen sich

Philipp Beckhove
Wissenschaftlicher Direktor

Brigitte Herbst
Verwaltungsleiterin

Markus Feuerer
Stellvertr. Wissenschaftlicher Direktor





Mission statement

Interventionelle Immunologie als Zukunftsmedizin

Ziel des RCI ist die Erforschung, Entwicklung und schnellere Anwendung verbesserter Therapieansätze gegen Krebs, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie in der Organ- und Stammzelltransplantation. Dabei wird durch enge Vernetzung zwischen Universität und Universitätsklinikum mehr Forschungseffizienz möglich.

Das Immunsystem

... ist verantwortlich für die Abwehr von Krankheitserregern, aber auch für die Bekämpfung von Krebszellen. Zusammen mit dem Nervensystem ist es das komplizierteste System im menschlichen Körper.

Überleben dank Immunmedizin

Eingriffe in das menschliche Immunsystem finden heute bereits vielfältig statt: Sie schützen vor Krankheiten (z.B. Impfen), machen unheilbare Erkrankungen erträglicher (z.B. Rheuma) oder steigern die Wirksamkeit anderer Therapien (z.B. bei Transplantationen oder Chemotherapie). So konnten in den vergangenen Jahren beispielsweise die Heilungsrate bei Lymphdrüsenkrebs durch Antikörpertherapien deutlich gesteigert und das Überleben nach Organtransplantationen verbessert werden.

Immunmedizin = Zukunftsmedizin

Die medizinische Forschung zeigt aber auch: Das Immunsystem spielt bei viel mehr Krankheitsbildern als bisher bekannt eine große Rolle und muss in der Therapie mehr Berücksichtigung finden. Eine der größten Herausforderungen der modernen Medizin ist es, je nach Erkrankung und individueller PatientInnensituation in das Immunsystem mit viel Wirkung und wenig Nebenwirkung einzugreifen.

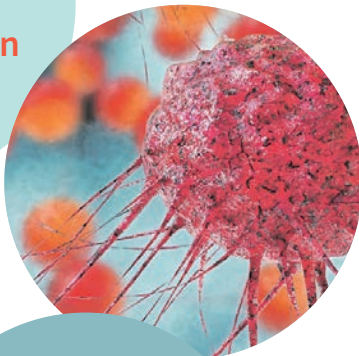
Forschung am RCI

Am RCI wollen wir verstehen, mit welchen Mechanismen Immunzellen zur Heilung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßungen beitragen können. Dazu untersuchen wir die Funktionen und Interaktionen der verschiedenen Immunzellen und ihrer Botenstoffe und nutzen dieses Wissen zur Entwicklung moderner Medikamente gegen diese Erkrankungen. Das RCI setzt dabei auf die Herstellung von Immunzellen mit verbesserten Funktionen und deren Erprobung in frühen klinischen Studien.

„Gerade die Zusammenführung von Grundlagenforschung und medizinischer Anwendung zum Wohle der PatientInnen ist ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal des RCI.“

Die Entwicklung neuer Immuntherapien ist langwierig (mind. zehn Jahre), teuer und unterliegt strengen Anforderungen (gesetzliche Regelungen für klinische Studien, Reinraumlabore für die Herstellung usw.). Um diesen Anforderungen zu entsprechen, werden im RCI alle relevanten Forschungsbereiche, Infrastrukturen und Kompetenzen zusammengeführt, eng miteinander vernetzt und durch Kooperationen mit Partnerkliniken effizient für die Entwicklung innovativer Therapieformate zum Wohl der PatientInnen genutzt.

Leistungen des RCI für die Immunmedizin



Immunzellen als „Living Drugs“

Zelltherapie als Schlüsseltechnologie

Die WissenschaftlerInnen des RCI begreifen Immunzellen als Input-Output-Systeme mit multiplen Sensoren und Effektorfunktionen, die durch komplexe Steuerungsalgorithmen verbunden sind und auf Gewebeschäden mit Funktionsprogrammen zur Zellheilung und Wiederherstellung gestörter Organfunktionen reagieren.

Mithilfe der synthetischen Immunologie greifen WissenschaftlerInnen des RCI in diese Abläufe ein, statten Immunzellen mit artifiziellen Sensoren, Funktionen und Steuerungsprogrammen aus und machen diese als „Living Drugs“ mit neuen Fähigkeiten für therapeutische Zwecke nutzbar.

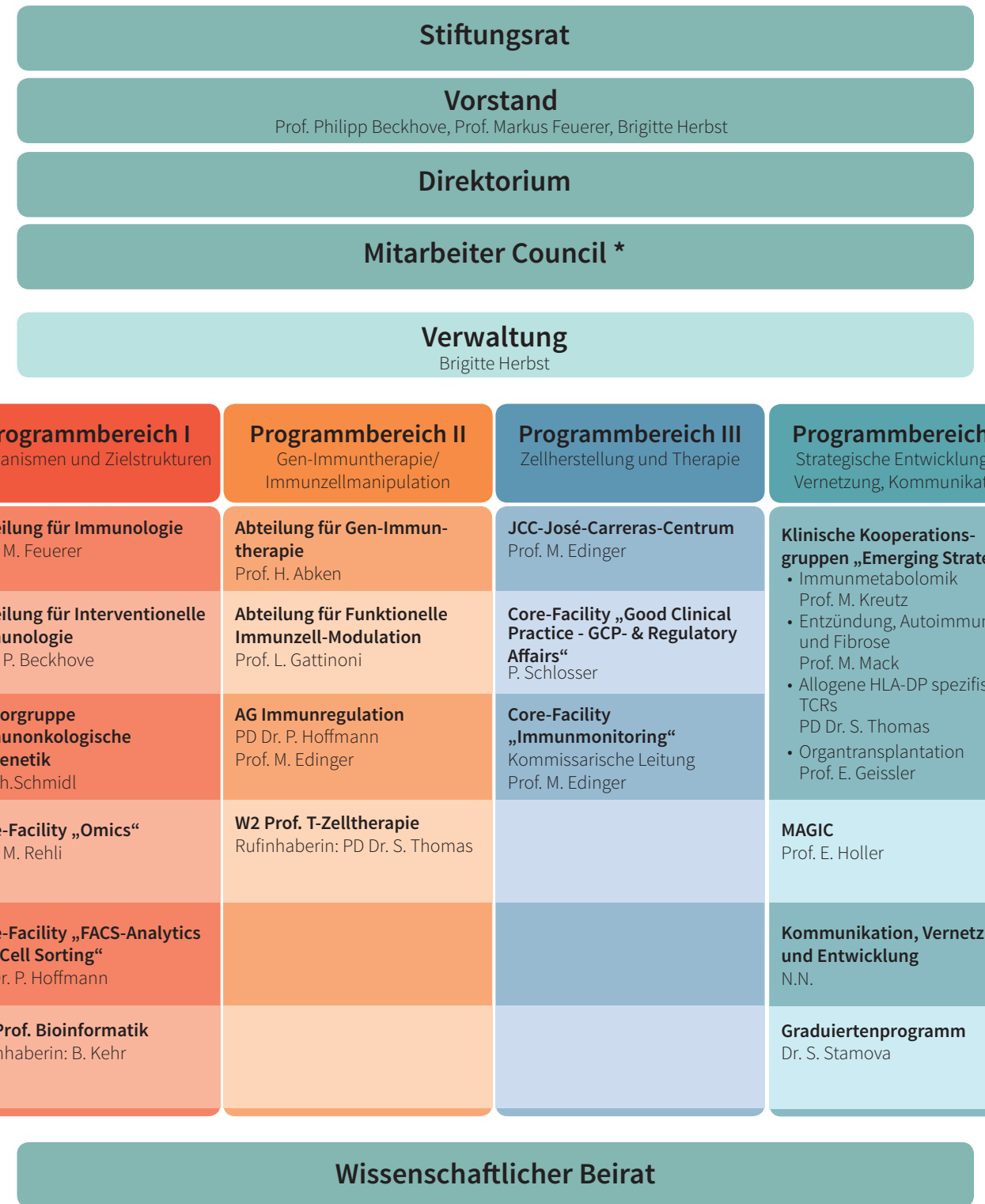
Um dies zu erreichen, wurde in vier Programmbereichen die komplementäre Expertise aller WissenschaftlerInnen strategisch miteinander verzahnt. Die Forschungsabteilungen, Arbeitsgruppen, Technologie- und Serviceplattformen sowie die Infrastruktur sind konsequent auf gemeinsame translationale Entwicklungsprozesse ausgerichtet. Von der immunologischen Grundlagenforschung in den Bereichen Immunregulation, Immunmetabolismus und Gewebemöostase ausgehend wird das gesamte Spektrum der Therapieentwicklung abgedeckt, einschließlich der Entwicklung neuer Formate genetischer und pharmakologischer Zellmanipulation sowie arzneimittelkonformer Herstellungsprozesse bis zur klinischen Testung in frühen klinischen Studien.



Kurze Geschichte des RCI



Organigramm



* nicht in der Satzung verankert

Gremien

Stiftungsrat



Wissenschaftlicher Beirat



Kuratorium



MR Florian Albert, Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst

Prof. Dr. Axel A. Brakhage, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Hans-Knöll-Institut, Jena

LMR Prof. Dr. Wolfgang Caselmann, Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

Prof. Dr. Adelheid Cerwenka, Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim, Universität Heidelberg

Mdgt. Dr. Johannes Eberle (Vorsitzender), Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst

Prof. Dr. Simone Fulda, Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie, Goethe-Universität Frankfurt

Prof. Dr. Udo Hebel, Präsident der Universität Regensburg

Prof. Dr. Dirk Hellwig, Dekan der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Prof. Dr. Oliver Kölbl, Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Regensburg

MR Dr.-Ing. Thomas Kramer, Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Landesentwicklung und Energie

Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee, Interfakultäres Institut für Zellbiologie der Universität Tübingen

Prof. Dr. Hansjörg Schild, Institut für Immunologie, Universitätsmedizin Mainz

Prof. Dr. Benedikt Brors, Leiter angewandte Bioinformatik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Prof. Dr. James Ferrara, Icahn School of Medicine, Mount Sinai Hospital, NY

Prof. Dr. Carl June, Professor Perelman School of Medicine, Philadelphia, USA

Prof. Dr. Ulrike Köhl, Direktorin Institut für Klinische Immunologie, MHH, Leiterin Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig; Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Andreas Radbruch, Wissenschaftlicher Direktor; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Prof. Dr. Shimon Sakaguchi, Distinguished Professor, Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Japan

Prof. Dr. Dolores J. Schendel, Medigene AG

Prof. Dr. Naomi Taylor, Professor, National Institute of Health, Bethesda, USA

Prof. Dr. Reinhard Andreesen, ehem. Direktor des RCI

Axel Bartelt, Regierungspräsident der Oberpfalz

Ernst Baumann, Ehrensensator der Universität Regensburg

Albert Füracker, Staatsminister des Bayerischen Staatsministeriums der Finanzen, für Landesentwicklung und Heimat, Mitglied des Bayerischen Landtags

Dr. Thomas Goppel, Bayerischer Staatsminister a.D.

Dr. Jürgen Helmes, Hauptgeschäftsführer der IHK Regensburg für Oberpfalz / Kelheim

Franz-Xaver Lindl, Vorstandsvorsitzender der Sparkasse Regensburg

Franz Löffler, Bezirksstagspräsident der Oberpfalz

Dr. Peter Müller, Ministerialdirektor; Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst

Dr. Franz Rieger, Mitglied des Bayerischen Landtages

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Ernst Th. Rietschel, EU-Beauftragter des acatech Präsidiums; Vorstandsvorsitzender des Berlin Institute of Health a.D.

Bernd Sibler, Bayerischer Staatsminister für Wissenschaft und Kunst, Mitglied des Bayerischen Landtags

Joachim Wolbergs, Oberbürgermeister der Stadt Regensburg

Theo Zellner, Präsident des Bayerischen Roten Kreuzes

Rekrutierungen 2017-2019



Prof. Dr. med. Markus Feuerer, Lehrstuhl für Immunologie an der Universität Regensburg und Leiter der Abteilung für Immunologie am RCI. M. Feuerer ist ein international führender Wissenschaftler auf dem Gebiet der Immuntoleranz. Sein Spezialgebiet sind geweberesidente Immunzellen, die Entzündungsreaktionen und Organfunktionen steuern. Markus Feuerer ist stellvertretender wissenschaftlicher Vorstand des RCI.

2017

Dr. rer. nat. Christian Schmidl wurde als Leiter der RCI Juniorgruppe Immunonkologische Epigenetik vom Centrum für Molekulare Medizin, Wien, an das RCI berufen. Christian Schmidl ist ein Spezialist auf dem Gebiet der Steuerung von Immunzellfunktionen durch Strukturelemente des Genoms. Aus seinem innovativen Forschungsfeld werden neue Impulse für die Immunmedizin erwartet.



2018



Prof. Dr. med. Hinrich Abken, Lehrstuhl für Gen-Immuntherapie an der Universität Regensburg und Leiter der Abteilung für Gen-Immuntherapie am RCI. Hinrich Abken ist ein Pionier der Synthetischen Immunologie und der genetischen Ausstattung von Immunzellen mit künstlichen Antigen-Rezeptoren. Seine Genkonstrukte werden weltweit in klinischen Studien zur Krebstherapie eingesetzt.

2019

Prof. Dr. Luca Gattinoni, Lehrstuhl für Funktionelle Immunzell-Modulation an der Universität Regensburg und Leiter der gleichnamigen Abteilung am RCI. Luca Gattinoni wurde von der Nationalen Gesundheitsbehörde der USA (Washington) rekrutiert, wo er sich zu einem international führenden Experten auf dem Gebiet der therapeutischen Manipulation von Immunzellfunktionen entwickelt hat.



Den Ruf auf die W2 Professur für T-Zell-Therapie am RCI erhielt **Frau Priv. Doz. Dr. med. Simone Thomas**. Simone Thomas ist Spezialistin für die genetische Ausstattung von T-Lymphozyten mit tumorspezifischen Antigen-Rezeptoren zur Behandlung bösartiger Erkrankungen des Knochenmarks und der Lymphdrüsen. Darüber hinaus besitzt sie eine hohe Expertise in der Planung und Durchführung klinischer Studien mit genetisch veränderten Immunzellen.

Leistungszahlen

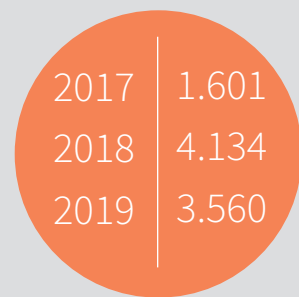
Finanzierung

Die Kernfinanzierung des RCI wird vom Freistaat Bayern getragen. Darüber hinaus werben WissenschaftlerInnen des RCI Fördermittel aus verschiedenen nationalen und internationalen Quellen ein. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf Netzwerkprojekten, die das RCI mit WissenschaftlerInnen der Universität Regensburg und anderen wichtigen Zentren der biomedizinischen Forschung in Deutschland, Europa und weltweit verbinden. Zwischen 2017 und 2019 waren mehrere RCI-Gruppen an zwei Sonderforschungsbereichen (SFB-TRR221, SFB1350), einer klinischen Forschergruppe (KFO262), drei DFG-Forschungsgruppen (FOR2127, FOR1961, FOR2858), mehreren EU-Konsortien (Enacti²ng, TREGeneration, INsTRuCT, PAVE, The ONE Study), mehreren Konsortien der Deutschen Krebshilfe (z.B. CD22 CAR, TECLA, TOSO CAR für die Therapie der CLL) und des BMBF (CD20 CAR-Time) beteiligt. Neben Netzwerkprojekten sind einzelne Projektzuschüsse aus verschiedenen Quellen, insbesondere der DFG, ein wichtiger Bestandteil der Forschungsförderung.

Budget



Haushalt (TEUR)



Drittmittel Kerngruppen



Drittmittel Klin. Kooperationsgruppen

Qualifikation

Am RCI arbeiteten zwischen 2017 und 2019 28 Promovierende, Master- und Bachelor-StudentInnen.

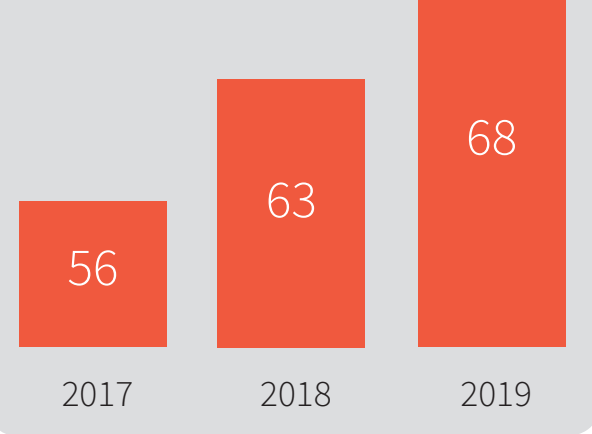
Abschlüsse 2017 - 2019

BSc, MSc	13
MD	2
PhD	14

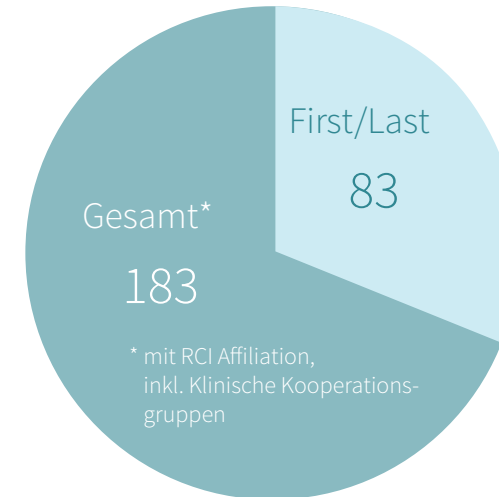
Die Menschen hinter der Forschung

- 68 Mitarbeitende arbeiten im RCI, 75 % davon sind Frauen.
- Der Anteil ausländischer ArbeitnehmerInnen aus 10 Ländern beträgt derzeit 33 %.
- WissenschaftlerInnen mit Hintergrund in Biologie, Chemie und Biochemie, Biotechnologie, Physik sowie Ärzte und Ärztinnen forschen gemeinsam.
- Rund 34 NaturwissenschaftlerInnen arbeiten derzeit am RCI. Davon sind 15 Promovierende, die alle in Graduiertenkollegs organisiert sind (Seite 26).

Mitarbeitende



Publikationen 2017-2019



Wissenschaftliche Produktivität

Die Forschungsergebnisse des RCI werden hauptsächlich in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht. Eine Übersicht aller Publikationen finden Sie auf der RCI-Website. Daneben spielen Patentanmeldungen eine wichtige Rolle, da sie die Voraussetzung für die erfolgreiche Einführung von medizinischen Innovationen in die klinische Anwendung darstellen. WissenschaftlerInnen des RCI haben zwischen 2017 und 2019 16 Patente bzw. Patentanmeldungen erarbeitet.



Vorträge 2017-2019



Wissenschaftliche Kommunikation

Aktuelle Forschungsergebnisse werden regelmäßig auf zahlreichen wissenschaftlichen Konferenzen vorgestellt und diskutiert, beispielsweise auf den Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie/Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), dem Jahreskongress der CIMT, dem Internationalen Kongress für Zelltherapie (Erlangen), dem Internationalen GvH/GvL Meeting oder dem PEGS Europe Protein & Antibody Engineering Summit, sowie bei den Workshops und Treffen der Netzwerkprojekte, an denen das RCI beteiligt ist.

Dabei verweisen die hohe Anzahl eingeladener Vorträge auf internationalen Fachkongressen und die große Zahl Drittmittel-finanzierter nationaler und internationaler Kooperationsprojekte auf die hohe Anerkennung der WissenschaftlerInnen des RCI in der internationalen Fachcommunity.

Neue Waffe gegen KREBS

Mit gentechnisch hochgerüsteten Immunzellen feiern Mediziner derzeit Erfolge gegen Blütkrebs. Die Hoffnung ist groß, mit ihnen auch andere Tumore zu bekämpfen

Wenn Zellen sich nicht mehr an die Ordnung des Körpers halten und sich unregelmäßig teilen, sind sie normalerweise ein Job für die körpereigene Polizei: die T-Zellen. Diese Immunzellen manipuliert ständig im Körper und eliminiert kranke Zellen. Doch Krebszellen sind clever: Sie täuschen sich und wachsen unbehelligt zu einem Tumor heran. Dieser blüht. Ein Floß der Immunabwehr versuchen Wissenschaftler seit Längerem zu beheben. Nun ist einem das erstmalig gelungen: Die neue CAR-T-Zelltherapie hilft blutkreisläufigen Patienten, bei denen alle anderen Behandlungen versagt haben.

VON ANGIKA LUKESCH

Emily Whitehead war erst fünf Jahre alt, als bei ihr akute lymphoblastische Leukämie (ALL) diagnostiziert wurde. Blütkrebs ist Mörder. Jane, Nichte des Mädchen aus Pennsylvania Chemotherapie – vergibt, der Krebs kehrt immer wieder zurück und die Ärzte geben für keine Chance mehr. Verwirrt hat Emily Eltern, dass ihre Tochter an einer Stelle blüht, nachdem dafür in der ersten Phase gegen Krebs gesiegt wurde. Das war im Jahr 2002.

Die Ärzte entnahmen Emily Blutzellen und schickten ihren Abwehrzellen ein Gen für den sogenannten CAR-Rezeptor ein (siehe Grafik). Damit rüsteten die Mediziner die Immunabwehr gentechnisch auf. CAR steht für Chimerer Antigen Rezeptor. Er wirkt wie eine Extra-Antenne, mit deren Hilfe die T-Zellen den Krebs am nächsten zu spüren können. Die Ärzte manipulierten Emily die CAR-T-Zellen zurück. Wenige Wochen später war das Mädchen vom Krebs geheilt. „Emily ist nun vier Jahren reifer“, sagt Hinrich Abken, Leiter des Labors für Immunogenetik und Immunologie an der Uniklinik Köln. Und nicht nur sie: Rund 90 Prozent der Patienten mit blutkreisläufigen Leukämien, die auf die neue Therapie an der CAR-T-Zelltherapie ist sehr erfolgreich bei Blütkrebs“, sagt Abken. Im Idealfall ist nur eine einmalige Behandlung notwendig. „Wie jede Therapie ist CAR-T allerdings nicht ohne Nebenwirkungen. Bei fast allen Patienten lösen die veränderten Zellen eine sogenannte Zytokinstorm aus, eine übermäßige Überreaktion des Immunsystems, die bereits Todesopfer geordert hat. Emily Whitehead überlebte ihre Mittelwunde und die Ärzte versuchten sich bei rechtzeitig Gegenmaßnahmen ein.

In mehreren Hundert klinischen Studien sind CAR-T-Zellen getestet worden, auch gegen andere Krebsarten wie Haut-, Lungen- und Brustkrebs. Mehr als 1000 Patienten alleine in den USA haben die neue Therapie erhalten. In Deutschland sind seit Kurzem zwei CAR-T-Zelltherapien zugelassen: „Axicel“ des Pharmakonzerns Novartis und „Yescarta“ von Gilead. Weil die CAR-T-Therapie jedoch kein Standardmedikament ist, das in großen Fabriken hergestellt wird, sondern maßgeschneidert für einen Patienten angefertigt werden muss, verlagern die Kliniken für eine Behandlung einen halben Preis. Rund 200.000 Euro kostet die sechswöchige Krebsbehandlung, die den Krankenkassen haben die Pharmakonzern dafür ein neuartiges „Rezeptmodell“ vereinbart. Nicht der Behandlungserfolg, sondern es das Geld zählt.

„So wirksam CAR-T-Zellen bei Blütkrebs sind, bei der Bekämpfung anderer Krebsarten sind die Erfolge der neuen Therapie leider noch ausgeblieben. „Es ist noch unklar, wie man genügend T-Zellen in den Tumor bekommen“, sagt Hinrich Abken. „Und man muss die richtigen Angriffspunkte finden, jeder Tumor hat andere Antigene.“ Die Pharmakonzern investieren derzeit Millionen in die neue Waffe in der Hoffnung, damit bald auch andere Krebsarten zu bekämpfen. Abken ist zuversichtlich, dass dies noch gelingen wird. „CAR-T-Zellen haben die Krebsbehandlung vorangebracht und gezeigt, dass man das Immunsystem mit Gentechnik auf einen Tumor abzielen kann.“

Diagnose Krebs

In Deutschland erkrankten 2014 rund 476.000 Frauen und Männer neu an Krebs (Schätzung), davon an folgenden Krebsarten in Prozent:

Organ	Prozent
Brustdrüse	30,5
Darm	12,3
Lunge	8,5
Gebärmutterkörper	4,7
Haut (malignes Melanom)	4,5
Bauchspeicheldrüse	3,8
Lymphgewebe	3,5
Eierstöcke	3,2
Magen	2,7
Leukämie	2,7
Niere	2,4
Gebärmutterhals	2,0
Schilddrüse	1,9
Harnblase	1,8
andere	15,9

Frauen

Organ	Prozent
29,9 Prostata	
12,9 Lunge	
11,3 Darm	
4,7 Harnblase	
4,4 Haut (malignes Melanom)	
3,8 Niere	
3,7 Magen	
3,7 Lymphgewebe	
3,7 Bauchspeicheldrüse	
3,4 Gebärmutterhals	
3,1 Leukämie	
2,6 Leber	
2,2 Speiseröhre	
1,6 Hoden	
12,9 andere	

Männer

Quelle: Robert Koch-Institut, Dezember 2015

249.000 Männer und 227.000 Frauen waren 2014 neu an Krebs erkrankt. Neue Zahlen liegen nicht vor. Für 2018 wurden 407.600 Neuerkrankungen (Frauen und Männer) in Deutschland vorhergesagt.

Welt am Sonntag, 15.9.2019

Einblick in die Welt der Immunologie

Neues Veranstaltungsformat Universität im Rathaus vermittelt Verständnis für Wissenschaft

Regensburg. (dp) Kaum eine Institution prägt das heutige Regensburg so stark wie die Universität, die vor über 50 Jahren ihren Vorlesungsbetrieb aufnahm. Mit Studierenden, Lehrenden, Forschenden und der Verwaltung sind es über 25.000 Menschen, die auf dem Campus aktiv sind, darunter rund 330 Professoren.

Mit dem neuen Veranstaltungsformat Universität im Rathaus laden die Stadt und die Uni alle Interessierten ein, sich einen Einblick in aktuelle Themen der Forschung und Wissenschaft zu verschaffen. „Neben Forschung und Lehre stellt der Wissens- und Innovationstransfer eine der zentralen Aufgaben einer Universität dar“, erläutert Professor Dr. Udo Hebel, Präsident der Universität Regensburg.

„Es freut mich daher sehr, dass dieses neue Veranstaltungsformat die Universität und ihre Forschung



Philipp Beckhove, Direktor des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie. Foto: Sarah Rohrer

Am Mittwoch, 22. Mai, um 20 Uhr wird im Historischen Reichsaal des Alten Rathauses Professor Dr. Philipp Beckhove seine Arbeit vorstellen. Die synthetische Immunologie, die Beckhove im Historischen Reichsaal den Bürgern vorstellen wird, analysiert, wie zur Entstehung der genannten Erkrankungen das Immunsystem Signale aus der Umgebung falsch verarbeitet. Dann „repariert“ sie Immunzellen mit gentechnologischen Methoden und stattet sie so mit neuen Sensoren, „Softwareprogrammen“ und Wirkstoffen für die Behandlung schwerer Erkrankungen aus.

Beckhove arbeitet an der Schaltstelle zwischen Forschung und Praxis. Er leitet das renommierte Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI), an dem alle relevanten Forschungsbereiche zusammengeführt und enger vernetzt werden. Zudem ist er auch Inhaber des Lehrstuhls für Interventionelle Immunologie an der Uni Regensburg. Durch die direkte Anbindung an das Universitätsklinikum können Ansätze der Grundlagenforschung direkt in die klinische Erprobung gehen.

Man weiß heute, dass das Immunsystem bei viel mehr Krankheitsbildern als bisher bekannt eine große Rolle spielt und in der Therapie daher mehr Berücksichtigung finden muss. Dabei ist eine der größten Herausforderungen, je nach Erkrankung in das Immunsystem möglichst wirkungsvoll einzugreifen und gleichzeitig wenig Nebenwirkung auszulösen. Ziel sind neue Diagnoseverfahren, Technologien und Medikamente.

Der Eintritt ist frei. Interessenten werden gebeten, sich bis zum 14. Mai unter [E-Mail einladung.uni-regensburg.de](mailto:Einladung.uni-regensburg.de) oder per Fax an 0941/9434929 anzumelden.

Donau-Post, 10.5.2019

Erste Gentherapie gegen Krebs am UKR

In Regensburg darf ab 2019 eine neue Zelltherapie eingesetzt werden

Regensburg (rs). In Europa wurden jüngst die ersten Gentherapien zur Krebsbehandlung zugelassen. Das Universitätsklinikum Regensburg (UKR) wird als eine von wenigen Kliniken in Deutschland eine dieser in Israel, Europa und den USA entwickelten CAR-T-Zelltherapien bei Lymphompatienten einsetzen. Damit künftig für mehr Krebsarten solche vielversprechenden Therapien zur Verfügung stehen, hat zudem das am UKR angesiedelte Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) der Universität nun den Lehrstuhl für Gen-Immuntherapie geschaffen. In den USA gehört



Oberärztin Dr. Simone Thomas. Foto: UKR/Vincent Schmucker

die Gentherapie, genauer die CAR-T-Zelltherapie, bereits seit längerem zu den Behandlungsoptionen bei Lymphomen und anderen Krebsarten. Dabei werden dem Patienten Immunzellen entnommen, in einem Labor mit speziellen Rezeptoren zur Erkennung von Tumorzellen ausgestattet und dem Patienten als Transfusion zurückgegeben. Die so veränderten patienteneigenen Abwehrzellen sind nun dazu in der Lage, Krebszellen zu erkennen, anzugreifen und zu zerstören.

„Die Zulassung der anti-CD19 CAR-T-Zellen für die Therapie von Lymphomen und Leukämien ist ein großer Fortschritt, denn die CAR-Therapie kann auch dann erfolgreich eingesetzt werden, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten bereits erschöpft sind. Sie birgt allerdings auch Risiken, sodass sie derzeit nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte“, beurteilt Professor Dr. Hinrich Abken, der seit Juni den neuen Lehrstuhl für Gen-Immuntherapie innehat, das Potenzial dieser Therapie.

Am UKR wird Privatdozentin Dr. Simone Thomas, Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Patienten mit der neuen Therapie behandeln. Erste Patienten sollen Anfang 2019 behandelt werden.

Rundschau, 19.9.2019



©MITTELBAYERISCHE | Regensburg Stadt | Regensburg | 35 | Freitag, 24. Mai 2019

Killerzellen kämpfen gegen Krebs

MEDIZIN Professor Dr. Philipp Beckhove erklärte, wie man mit Immunzellen Krebs bekämpft.



Professor Dr. Philipp Beckhove. FOTO: LUKESCH

VON ANGIKA LUKESCH

REGENSBURG. Die Universität und die Stadt Regensburg wollen den Bürgern in der neuen Vortragsreihe „Universität im Rathaus“ mehr Teilhabe an den in der Stadt errungenen wissenschaftlichen Fortschritten gewähren. „Universität und Gesellschaft, vor allem die Stadtgesellschaft, sind eng verknüpft“, sagte Gertrud Maltz-Schwarzfischer im Historischen Reichsaal. Die Regensburger Bürgermeisterin stellte den ersten Referenten dieser Reihe, Professor Dr. Philipp Beckhove, als einen der weltweit führenden Experten in der Entwicklung und schnelleren Anwen-

Heilen mit „intelligenten Immunzellen“, lautete der Titel des Vortrags, den der Professor vom Regensburger Zentrum für Interventionelle Immunologie an diesem Abend vorstellte. Er stellte fest, dass erstmals „weit fortgeschrittene, therapieresistente Tumore bei vielen Patienten vollständig zurückgedrängt und langfristig kontrolliert werden können“.

Dies geschehe mithilfe von Immunzellen. Das Besondere an den Immunzellen sei, dass sie nicht stationär im Körper vorhanden seien, sondern sich im Körper bewegten. Sogenannte „Killer-T-Zellen“ suchen aktiv nach Tumorzellen. Dabei stellten diese Immunzellen quasi mobile Medikamentenfabriken dar, die viele unterschiedliche Aufgaben erfüllen können. Sie bekämpfen Krankheitserreger, kommunizieren mit allen Organen, reparieren Schäden und erhalten die Funktionen der Organe aufrecht.

Ein wichtiges Element bei diesem Thema sind die informationsverarbeitenden Input-Output Einheiten. Input hat mit den Sensoren der Zelle zu tun, Output mit den Werkzeugen, die der Immunzelle zur Verfügung stehen. Treten Störungen der Input-Output Funktion auf, dann ist das Resultat eine Krankheit. Manche Tumorzellen oder geschädigte Zellen besitzen einen Mechanismus, der reparierende Immunzellen abblockt. Auch hier gab es vor kurzem einen Durchbruch, indem es gelang, die sogenannten Stoppmoleküle der Krebszellen zu blockieren und dadurch die Tumorummuntherapie zu verbessern. Auch die Heilung von metastasiertem Krebs sei damit möglich, sagte Beckhove. Der Professor berichtete auch darüber, dass eine neue Krebsimmuntherapie in der klinischen Testung sei. Die Zukunft in der Immunmedizin liege in der Gentherapie.

Mittelbayerische Zeitung, 24.5.2019

Prof. Dr. Hinrich Abken

Die CAR-T-Zelltherapie wird die Behandlung von Krebs revolutionieren



Professor Dr. Hinrich Abken, Inhaber des Lehrstuhls für Gen-Immuntherapie des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie. © UKR/Domenika Golka

Ende August wurden die ersten beiden CAR-T-Zelltherapien aus den USA für Leukämie- und Lymphompatienten in Europa zugelassen. Angriffspunkt beider Therapeutika ist das CD19-Antigen auf B-Lymphozyten. Professor Dr. Hinrich Abken, Inhaber des neuen Lehrstuhls für Gen-Immuntherapie des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie der Universität Regensburg, gilt als Pionier der CAR-T-Zelltherapie.

Im Interview bewertet er anlässlich des Weltlymphomtags am 15. September 2018 die Zulassung dieser Zelltherapeutika und gibt einen Ausblick in die Zukunft der Gen-Immuntherapie für Krebspatienten.

Krebs-Nachrichten, 15.9.2018

<https://www.krebs-nachrichten.de/personalien-details/die-car-t-zelltherapie-wird-die-behandlung-von-krebs-revolutionieren.html>

Erste Gentherapie gegen Krebs in Ostbayern

Uniklinikum wendet Zelltherapie aus den USA bei Lymphompatienten an

Regensburg. (dp) In Europa wurden jüngst die ersten Gentherapien zur Krebsbehandlung zugelassen. Das Universitätsklinikum Regensburg (UKR) wird als eine von wenigen Kliniken in Deutschland eine dieser in Israel, Europa und den USA entwickelten CAR-T-Zelltherapien bei Lymphompatienten einsetzen. Damit künftig für mehr Krebsarten solche vielversprechenden Therapien zur Verfügung stehen, hat das am UKR angesiedelte Regensburger Centrum für interventionelle Immunologie (RCI) der Universität nun den Lehrstuhl für Gen-Immuntherapie geschaffen und mit einem Pionier auf diesem Gebiet besetzt.

Krebs ohne Tumor – der Weltlymphomtag am heutigen Samstag rückt eine vergleichsweise seltene Krebserkrankung des blutbildenden Systems in den Fokus der Öffentlichkeit. Gegen ein Lymphom, das umgangssprachlich auch als Lymphdrüsenkrebs bezeichnet wird, kann das Skalpell nichts ausrichten.

Patienten profitieren von Expertenwissen aus USA

Bei malignen Lymphomen wirken sich bösartige Tumorzellen zerstörerisch auf einen Teil des Immunsystems aus. Über 20000 Menschen erkranken daran pro Jahr in Deutschland. In der Regel werden Lymphome hierzulande mit einer Chemotherapie behandelt, auch eine Stammzelltransplantation kann nötig sein. Anders in den USA: Hier gehört die Gentherapie, genauer die Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zelltherapie, bereits seit längerem zu den Behandlungsoptionen bei Lymphomen und anderen Krebsarten. Etwa ein Jahr nach der Zulassung von zwei CAR-T-Zelltherapien für Leukämie- und Lymphompatienten in den USA sind diese Behandlungen seit Ende August auch in Europa zugelassen. Eines dieser Zelltherapeutika wird in



Am Regensburger Uniklinikum wird weiter an der sogenannten CAR-T-Zelltherapie geforscht. Foto: UKR



Professor Dr. Hinrich Abken

Kürze im UKR zum Einsatz kommen.

Bei der CAR-T-Zelltherapie werden dem Patienten Immunzellen, sogenannte T-Zellen, entnommen, in einem Labor mit speziellen Rezeptoren zur Erkennung von Tumorzellen ausgestattet und dem Patienten dann als Transfusion zurückgegeben. Die so veränderten patienteneigenen Abwehrzellen sind nun dazu in der Lage, Krebszellen zu erkennen, anzugreifen und zu zerstören.

Therapie nur in spezialisierten Zentren

„Die Zulassung der CAR-T-Zellen für die Therapie von Lymphomen und Leukämien ist ein großer Fortschritt, denn die CAR-Therapie kann auch dann erfolgreich eingesetzt werden, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten bereits er-

schöpft sind. Sie birgt allerdings auch Risiken, sodass sie derzeit nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte“, beurteilt Professor Dr. Hinrich Abken, der seit Juni den neuen Lehrstuhl für Gen-Immuntherapie des RCI innehat, das Potenzial dieser Therapie. Am UKR wird die Privatdozentin Dr. Simone Thomas, Oberärztin der Klinik und Poliklinik für innere Medizin III, Patienten mit der neuen Therapie behandeln.

Professor Dr. Wolfgang Herr, Direktor der Klinik und Poliklinik für innere Medizin III ist sehr zuversichtlich, dass „voraussichtlich Anfang 2019 Patienten, die an einem mehrfach vorbehandelten, diffus großzelligen oder einem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom leiden, im UKR mit der neuen CAR-T-Zelltherapie aus den USA behandelt werden können – verbunden mit der Hoffnung, dass ein solches

Zelltherapeutikum zukünftig auch für weitere Krebsarten verfügbar sein wird“.

Behandlung wird am RCI weiter verbessert

„Bei soliden Tumoren ist die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie aus unterschiedlichen Gründen derzeit noch sehr begrenzt. Wir wollen diese Hürden überwinden, indem wir die Herstellung der CAR-T-Zellen optimieren, das Wirkprinzip analysieren und ihre therapeutische Anwendung auch für weitere Krebserkrankungen und solide Tumoren ermöglichen.“

Das würde unsere derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten revolutionieren“, fasst Professor Dr. Abken seine Forschungsziele zusammen. Er arbeitet nun daran, die Krebstherapie der Zukunft schonender und wirksamer zu machen.

Donau-Post, 15.9.2018



Mit Hammerschlägen untermauern sie die Grundsteinlegung: (von links) Bürgermeisterin Gertrud Maltz-Schwarzfischer, Forschungs-Dekan Medizinprofessor André Gessner, Medizinprofessor Torsten E. Reichert, Medizinprofessor Philipp Beckhove (Direktor des neuen Zentrums), Staatssekretär Bernd Sibler, Claudia Zirra (Staatliches Bauamt), Rektor Dr. Udo Hebel und Medizinprofessor Reinhard Andreesen. Foto: Tino Lex

Spitzenmediziner bekommen neues Forschungszentrum

GESUNDHEIT In der Einrichtung des Uniklinikums sollen Wissenschaftler Immuntherapien entwickeln. 2020 soll das Gebäude stehen.

VON TINO LEX, MZ

REGENSBURG. Gestern war ein guter Tag für die medizinische Spitzenforschung in Regensburg: Am Mittwochmittag ist der Grundstein für das Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) am Uniklinikum gelegt worden. Der Freistaat Bayern stellt rund 15,6 Millionen Euro für den Forschungsneubau zur Verfügung. „Das ist eine hervorragende Investition in den Medizin- und Wissenschaftsstandort Regensburg“, erklärte Unipräsident Dr. Udo Hebel dazu.

Das Gebäude im Westen des Geländes des Uniklinikums wird mehr als 1500 Quadratmeter Nutzfläche für Labore und Arbeitsräume bieten und soll bis 2019/2020 fertiggestellt sein. Das RCI wurde 2010 an der Universität Regensburg gegründet und bündelt Forschungsbereiche, die an der Entwicklung von Immuntherapien beteiligt sind. Ziel ist, dass sich das RCI zu einem Leibniz-Institut weiterentwickelt.

„Dies unterstützen wir vom Freistaat jährlich mit rund 4,5 Millionen Euro“, sagte Staatssekretär Bernd Sibler. Er würdigte wie auch seine Vordere die hohen Verdienste von Medizinprofessor Reinhard Andreesen um das Zentrum. Als einen „Wegbereiter der Immunmedizin in Regensburg, ja in ganz Bayern“ würdigte Sibler den Mediziner Andreesen. „Er war immer zuerst Arzt und Mensch – daran richtete er stets auch seine wissenschaftliche Arbeit und sein außergewöhnliches Engagement in Forschung und Lehre aus“, sagte Unipräsident Hebel.

Andreesen erforschte von 1977 bis 1979 am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und später am Universitätsklinikum Freiburg den Einsatz von Immunzellen gegen Krebs. Diese Arbeit setzte er seit 1991 mit verschiedenen Forschungsprojekten am Universitätsklinikum Regensburg fort, wo er mit der Errichtung des José-Carreras-Centrums für Somatische Zelltherapie 2008 auch den Weg für die erste „Zellfabrik“ an einer deutschen Universität ebnete. Heute gelten regulierende Eingriffe in das menschliche Immunsystem als einer der zukunftsträchtigsten Bereiche der Medizin bei der Behandlung zahlreicher Erkrankungen.

SO ENTSTAND DAS ZENTRUM

► **Netzwerk** „BayImmuNet“ koordinierte von Regensburg aus die Entwicklung von Immuntherapien an den fünf bayerischen Universitätskliniken.

► **RCI:** Darauf aufbauend wurde 2010 das Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) als zentrale Einrichtung der Universität Regensburg gegründet. (xtl)

Wie wichtig es ist, grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse frühzeitig in die klinische Anwendung am Patienten zu bringen, erläuterte Chemieprofessor Ernst Rietschel, ehemaliger Präsident der Leibniz-Gesellschaft und Gründungsdirektor des Berlin Institute of Health in seinem Festvortrag. „Professor Andreesen hat es immer eindrucksvoll vorgelebt, in der Forschung, speziell in der Immunwissenschaft, nicht aufzugeben.“

Die Regensburger Bürgermeisterin Gertrud Maltz-Schwarzfischer verwies darauf, dass Andreesen „hochspezialisiertes medizinisches Wissen und Können mit Empathie und praktischer Hilfe für seine Patientinnen und Patienten und deren Angehörige verbindet“.

Andreesen indes war sichtlich gerührt von derart viel Lob für seine Person. „Das war nicht ich allein. So etwas schafft man nur in Teamarbeit.“

Der Immunmedizin verschrieben

Grundstein für Forschungsgebäude und Festakt für Professor Dr. Reinhard Andreesen

Regensburg. „Reinhard Andreesen zählt zu den profiliertesten und weitsichtigsten Professoren unserer Universität. Er war immer zuerst Arzt und Mensch – daran richtete er stets auch seine wissenschaftliche Arbeit und sein außergewöhnliches Engagement in Forschung und Lehre aus.“ Mit diesen Worten beschreibt Professor Dr. Udo Hebel, Präsident der Universität Regensburg, das langjährige Wirken von Professor Dr. med. Reinhard Andreesen.

Andreesen, der von 1969 bis 1975 Medizin in Freiburg, Heidelberg und Südafrika studiert hatte, wurde 1991 auf eine Professur nach Regensburg berufen. Als Leiter der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie war er am Aufbau des Universitätsklinikums Regensburg maßgeblich beteiligt. Für Patienten mit Tumoren und Erkrankungen des blutbildenden Systems wurden hier Behandlungsmethoden nach neuesten internationalen Standards etabliert, unter anderem mit der Einrichtung der Stammzelltransplantationseinheit. Andreesen leitete die Abteilung bis zum Beginn seines Ruhestands im März 2013. Bis 2015 stand er als Seniorprofessor und Direktor dem Regensburger Centrum für interventionelle Immunologie (RCI) vor, das er maßgeblich mit initiierte und aufbaute.

Wegbereiter der Immunmedizin

Als einen „Wegbereiter der Immunmedizin in Regensburg, ja in ganz Bayern“ würdigte Wissenschaftsstaatssekretär Bernd Sibler das erfolgreiche Engagement Professor Andreesens: „Professor Andreesen hat einen ganz wesentlichen Beitrag zum Aufbau des RCI geleistet: Er war einer der Initiatoren und wesentlich daran beteiligt, dass aus einer Idee Wirklichkeit wurde“, so Sibler.

Bereits zu Beginn seiner wissenschaftlichen Laufbahn war Andreesen von den Wirkmechanismen immunmedizinischer Eingriffe überzeugt. Von 1977 bis 1979 erforschte er am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und später am Universitätsklinikum Freiburg den Einsatz von Immunzellen gegen Krebs. Diese Arbeit setzte er seit 1991 mit verschiedenen Forschungsprojekten am Universitätsklinikum Regensburg fort, wo er mit der Errichtung des José-Carreras-Centrums für somatische Zelltherapie 2008 auch den Weg für die erste „Zellfabrik“



Professor Dr. Reinhard Andreesen (l.) mit seiner Frau Brigitte (m.) und Festredner Professor Dr. Dr. Ernst Rietschel. (Foto: UKR)

an einer deutschen Universität ebnete. Heute gelten regulierende Eingriffe in das menschliche Immunsystem als einer der zukunftsträchtigsten Bereiche der Medizin bei der Behandlung zahlreicher Erkrankungen.

Wie wichtig es ist, grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse frühzeitig in die klinische Anwendung am Patienten zu bringen, erläuterte Professor Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Rietschel, Präsident der Leibniz-Gemeinschaft a.D. und Gründungsdirektor des Berlin Institute of Health, in seinem Festvortrag. „Wenn wir die Medizin nachhaltig voranbringen wollen, brauchen wir abseits aller industriellen Therapieentwicklung die unabhängigen Wissenschaftler mit guten Ideen und Leidenschaft. Professor Andreesen hat es immer eindrucksvoll vorgelebt, in der Forschung, speziell in der Immunwissenschaft, nicht aufzugeben. Und diese Haltung hat er an viele Nachwuchswissenschaftler weitergegeben“, so Rietschel.

Gertrud Maltz-Schwarzfischer, Bürgermeisterin der Stadt Regensburg, wies darauf hin, dass Professor Andreesen „hoch spezialisiertes medizinisches Wissen und Können mit Empathie und praktischer Hilfe für seine Patienten und deren Angehörige verbindet. Nach wie vor wirbt er unermüdlich um Spenden für Projekte, die dazu beitragen, den Alltag der Patienten und ihrer Angehörigen zu erleichtern“, sagte Maltz-Schwarzfischer. Zudem habe Andreesen mit der Gründung des Bayerischen Immuntherapie-Netzwerks 2008 diesen Forschungsbereich für Regensburg deutlich sichtbar werden lassen.

Das Netzwerk „Bay-Immu-Net“ wurde vom Freistaat Bayern mit 14

Millionen Euro gefördert und koordinierte von Regensburg aus die Entwicklung neuer Immuntherapien an allen fünf bayerischen Universitätskliniken. Darauf aufbauend wurde 2010 das RCI als zentrale Einrichtung der Universität Regensburg gegründet. Hier wird die immunmedizinische Forschung von Fakultät und Universitätsklinikum unter einem Dach vereint und soll zu einem außeruniversitären Institut weiterentwickelt werden. „Professor Andreesen stellte der Fakultät schon vor mehr als zehn Jahren seine Ideen eines außeruniversitären Instituts zur Immunmedizin vor. Heute gibt es das RCI, das mit internationaler Sichtbarkeit äußerst erfolgreich arbeitet und mit großer Unterstützung des Freistaates Bayern sowie von Universität und Fakultät in die Leibniz-Gemeinschaft überführt werden soll“, so Professor Dr. Dr. Torsten Reichert, Dekan der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg.

Doch auch in anderer Hinsicht prägte Andreesen die Universität. Als Prorektor der Universität Regensburg engagierte er sich von 2007 bis 2009 besonders für den internationalen Austausch. „Aus eigener Erfahrung war er immer ein Verfechter der Internationalisierung und des kooperativen Miteinanders über alle Kontinente hinweg“, so Unipräsident Hebel. So initiierte Andreesen unter anderem mit der Universität von Lusaka (Sambia) eine Kooperation zum Austausch von Studenten, Ärzten und Wissenschaftlern.

2014 wurde Andreesen in Anerkennung seiner Leistungen als Arzt, Wissenschaftler und Gründer der Leukämiehilfe Ostbayern e.V. das Verdienstkreuz am Bande des Ver-

dienstordens der Bundesrepublik Deutschland verliehen.

Die Immunmedizin ist heute – neben der Tumorforschung und der Transplantationsmedizin – einer der drei wissenschaftlichen Schwerpunkte der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg. Doch die immunmedizinische Therapieentwicklung ist aufwendig – sie braucht Zeit und Geld, denn die Anwendung innovativer Eingriffe ins menschliche Immunsystem ist streng reguliert und erfordert eine spezielle Forschungsinfrastruktur.

Immunmedizinischer Leuchtturm

„Der Freistaat Bayern stellt für das RCI laufende Stellen und Mittel von jährlich 4,6 Millionen Euro zur Verfügung. Darüber hinaus errichten wir auf dem Campus des Universitätsklinikums Regensburg einen Forschungsneubau für rund 15,6 Millionen Euro und legen hierfür heute den Grundstein.“, betonte Staatssekretär Bernd Sibler. „Gerade die Einflussnahme auf das Immunsystem ist eine der großen Errungenschaften moderner Medizin und einer ihrer zukunftsträchtigsten Bereiche“, freute sich der Staatssekretär über den Baubeginn.

Der Forschungsbau – im Ensemble des Universitätsklinikums Regensburg als „Bauteil D5“ bezeichnet – entsteht unter der Projektleitung des staatlichen Bauamts Regensburg in Fortsetzung der schon bestehenden Forschungsgebäude und schließt den Campus des Klinikums nach Westen hin ab. Das Gebäude wird mehr als 1500 Quadratmeter Nutzfläche für Labors und Arbeitsräume bieten und soll bis 2019/2020 fertiggestellt sein. „Die Besonderheit des Projekts ist bautechnisch, aber auch funktional die Platzierung“, erläuterte Claudia Zirra, Bereichsleiterin Hochschulbau des staatlichen Bauamts Regensburg. „Das Raumprogramm wird als Aufstockung auf dem Sockelgeschoss des Vorgängergebäudes D4 umgesetzt. Dies ermöglicht eine enge Vernetzung der Forschungsflächen in beiden Gebäuden und ist mit Blick auf den Grundstücksflächenverbrauch extrem ressourcenschonend. Als angenehmer Nebeneffekt entsteht ein gemeinsamer Innenhof mit hoher Aufenthaltsqualität, der den Forschern beider Gebäude zur Verfügung steht“, so Claudia Zirra. Beherbergt wird das neue Forschungsgebäude künftig das RCI sowie weitere Forschergruppen der Fakultät für Medizin.

Donau-Post, 15.3.2017

Leuchtturm Immunologie

Grundstein für 15-Millionen-Forschungsbau

Regensburg. (web) Mit der Grundsteinlegung für das über 15 Millionen Euro teure Forschungsgebäude im Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) haben das Universitätsklinikum und die Universität Regensburg nun auch die räumlichen Voraussetzungen einer zentralen Forschungseinrichtung geschaffen, in der Forschung neben der Patientenbetreuung am Uniklinikum direkt zur Entwicklung neuer Medikamente und neuer Therapien geführt wird.

Das RCI gilt jetzt schon über Deutschland hinaus als Leuchtturm der Spitzenforschung. Der Freistaat stellt hierfür rund 15,6 Millionen Euro bereit. „Damit investieren wir in den medizinischen Fortschritt und in die Zukunft des Wissenschaftsstandorts Bayern“, betonte Staatssekretär Bernd Sibler am Mittwoch bei der Grundsteinlegung für den Forschungsneubau.

„Eine besondere Rolle beim Aufbau des RCI nahm Professor Dr. Reinhard Andreesen ein: „Er gehört zu den engagierten Initiatoren und war maßgeblich daran beteiligt, diese Idee Wirklichkeit werden zu lassen“, so der Staatssekretär weiter. Andreesen wurde vor der Grundsteinlegung mit einem Festakt geehrt. Bereits zu Beginn seiner wissenschaftlichen Laufbahn war Professor Andreesen von den Wirkmechanismen

immunmedizinischer Eingriffe überzeugt. Von 1977 bis 1979 erforschte er am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und später am Universitätsklinikum Freiburg den Einsatz von Immunzellen gegen Krebs. Diese Arbeit setzte er seit 1991 mit verschiedenen Forschungsprojekten am Universitätsklinikum Regensburg fort, wo er mit der Errichtung des José-Carreras-Centrums für somatische Zelltherapie 2008 auch den Weg für die erste „Zellfabrik“ an einer deutschen Universität ebnete.

Heute gelten regulierende Eingriffe in das menschliche Immunsystem als einer der zukunftsträchtigsten Bereiche der Medizin bei der Behandlung zahlreicher Erkrankungen.

Das Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie wurde 2010 an der Universität Regensburg gegründet. Es bündelt die Forschungsbereiche der Universität und des Universitätsklinikums, die an der Entwicklung von Immuntherapien beteiligt sind. Ziel ist es, das Centrum zu einem außeruniversitären Institut der Leibniz-Gemeinschaft zu entwickeln. Der Freistaat unterstützt das RCI jährlich mit rund 4,5 Millionen Euro. Das Uniklinikum Regensburg versorgt jährlich etwa 33000 Patienten stationär sowie rund 137000 ambulant.

Donau Post, 9.3.2017





Graduierten- programm



Christina Fischer
Sprecherin PhD Council

Alle naturwissenschaftlichen Doktoranden des RCI sind in die strukturierten Graduiertenprogramme der Universität (**Regensburg International Graduate School of Life Sciences; RIGeL**) oder der medizinischen Fakultät (**Biomedical International Graduate School; BioMediGS**) eingebunden, medizinische Promovenden werden in der **Medizinischen Regensburger Graduiertenschule (MedReGS)** betreut. Zusätzlich werden am RCI Bachelor- und Masterstudenten im Rahmen der Studiengänge „Molekulare Medizin“ und benachbarter Studiengänge ausgebildet.

Zentrale Elemente der Graduiertenausbildung sind:

- strukturierte Graduiertenprogramme mit Pflichtmodulen (good scientific practice, Biostatistik etc.)
- Mentoring und regelmäßige Progress-Reports
- Betreuungsregelungen, Labor- und Literaturseminare
- regelmäßige Forschungsretreats
- kontinuierliche Evaluation der Ausbildungsprogramme

Die Doktoranden des RCI sind im sogenannten **PhD Council** zusammengeschlossen und entsenden zwei Interessenvertreter in die regelmäßigen MitarbeiterInnensitzungen des RCI Direktoriums.

Das RCI fördert Promovierende durch:

- Finanzierung von Rednern für Doktorandenseminare
- Karrierefördermaßnahmen (Jobmessen, Mentoringprogramm u.a.)
- Soft-Skill-Kurse
- Laboraustauschprogramme
- Internationale Doktorandenrekrutierung

21 PhD/MD
StudentInnen
6 Nationalitäten



DoktorandInnen diskutieren
mit Senior Scientists am RCI





Research Highlights

Vorläufer von Immunzellen zur Gewebeheilung entdeckt

Ein Team von Immunologen am RCI um **Prof. Dr. Markus Feuerer**, **Dr. Michael Delacher** und **Dr. Christian Schmidl** untersucht eine Immunzellgruppe (regulatorische T-Zellen), die sich auf die Heilung verletzter und erkrankter Gewebe spezialisieren.

Wo und wie diese Spezialisierung abläuft und welche Vorstufen die Zellen durchlaufen sind wichtige Fragen, um diese Zellen zur Therapie einsetzen zu können. Das Team konnte nun beschreiben, dass Vorläuferzellen in lymphatischen Organen wie der Milz oder den Lymphknoten bereits einen Teil ihrer neuen Aufgaben erlernen und in ihrem Genom (DNA) verankern. Dieser Prozess läuft in zwei Schritten ab und wird durch sogenannte Transkriptionsfaktoren reguliert, welche in einer Kaskadenreaktion zu einer Neumodellierung der Gen-Landschaft und Implementierung neuer Eigenschaften führen, beispielsweise die Einwanderung in Gewebe wie die Haut, das Fett oder den Darm und die Sekretion von gewebeheilenden Proteinen oder anti-entzündlichen Zytokinen. Ein Schlüsselfaktor dieser Umprogrammierung ist der Transkriptionsfaktor BATF (Basic leucine zipper transcription factor).

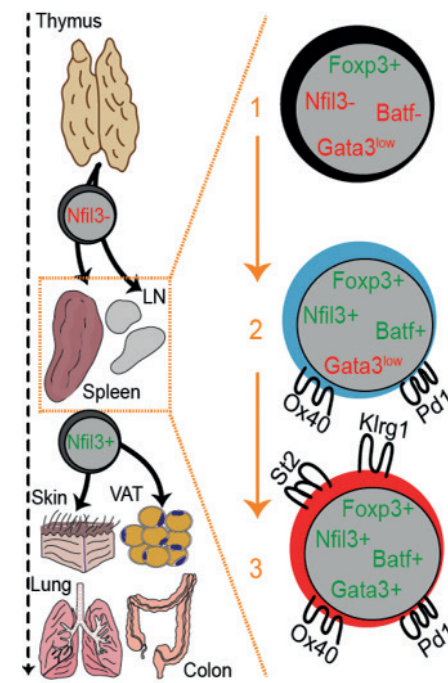


Abb.: Entwicklungsprozess im lymphatischen System

In Experimenten konnte dann gezeigt werden, dass Zellen ohne BATF nicht reifen und daher keine Geweberegeneration unterstützen können.

Diese Ergebnisse sollen dabei helfen, eine spezifische Therapie zur Regeneration von geschädigtem Gewebe oder Organen zu entwickeln, wie beispielsweise zur Regeneration verletzter Gewebe nach Knochenmarkstransplantationen (Stammzelltransplantationen) bei Leukämiebehandlungen.

Originalpublikation:
Delacher M et al., Precursors for Nonlymphoid-Tissue Treg Cells Reside in Secondary Lymphoid Organs and Are Programmed by the Transcription Factor BATF. *Immunity* 2020 52 (2), 295-312.e11

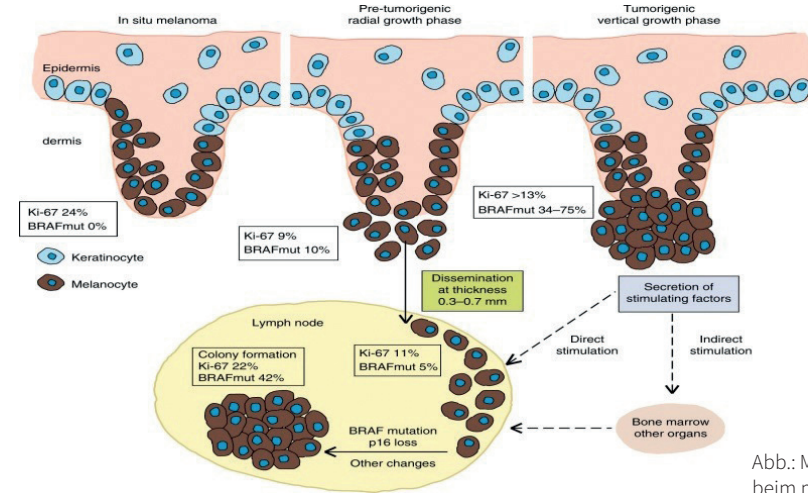


Abb.: Metastasierungskaskade beim malignen Melanom

Wann beginnt Krebs zu metastasieren?

Ein Team um **Dr. Melanie Werner-Klein** in der Abteilung für Immunologie des RCI hat diese Frage an über 1.000 Melanom-Patienten untersucht und konnte zeigen, dass die Streuung in den nächstgelegenen (Wächter-) Lymphknoten bereits sehr früh, bei einer Tumordicke von 0,5 mm erfolgt. Die Melanomzellen verfügen zu diesem frühen Zeitpunkt nur über wenige Mutationen. Für ihr Wachstum entscheidende

Veränderungen wie Mutationen der Onkogene BRAF oder MET erwerben sie erst innerhalb der Zielorgane, z.B. im Lymphknoten.

Die Erkenntnis, dass Melanomzellen sich früh vom Primärtumor absiedeln und im Zielorgan weiter genetisch verändern, hat Bedeutung für die Entwicklung von adjuvanten Therapien, z.B. gezielten Immuntherapien gegen Krebsmetastasen.

Originalpublikation:
Werner-Klein M et al., Genetic alterations driving metastatic colony formation are acquired outside of the primary tumour in melanoma. *Nat Commun* 2018; 9; 595

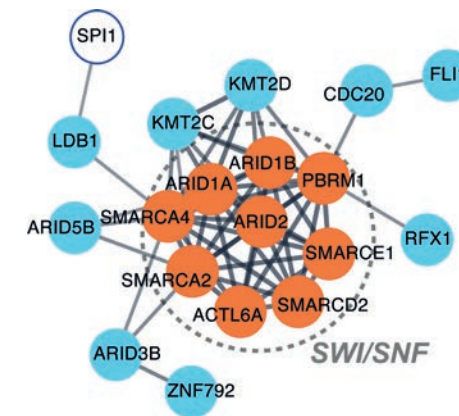


Abb.: Netzwerk der PU.1-assoziierten Proteine

Wo ist der richtige Schalter im Erbgut – die Nadel im Heuhaufen ...

Alle Vorgänge in unseren Körperzellen basieren auf Informationen, die in unserem Erbgut (Genom) hinterlegt sind. Damit die verschiedenen Zelltypen in unserem Körper verlässlich ihre Funktionen erfüllen können, ist der Zugang zu diesen Informationen sorgfältig reguliert. Dabei wird das „Ablesen“ der Informationen durch Schalter im Genom reguliert, die durch sog. Transkriptionsfaktoren an- und abgeschaltet werden.

Wie Transkriptionsfaktoren aus Millionen von möglichen Bindungsstellen im Genom diejenigen Schalter finden, die für einen bestimmten Zelltyp wichtig sind, ist aber noch unzureichend verstanden. Das Team um den Leiter der Core-Facility „Omics“ **Prof. Dr. Michael Rehli** konnte jetzt erstmals zeigen, dass der Transkriptionsfaktor PU.1 mit einer sog. Remodelling-Maschine zusammenarbeiten muss, damit er seine Bindungsstellen im Genom besetzen und andere Transkriptionsfaktoren z.B. in Blutzellen umverteilen kann.

Originalpublikation:
Minderjahn J et al., Mechanisms Governing the Pioneering and Redistribution Capabilities of the Non-Classical Pioneer PU.1. *Nat Commun* 2020, 11 (1), 402



Gentherapie mit künstlichen Antigen-Rezeptoren zur Überwindung der Tumorimmunblockade

In der Abteilung für Gen-Immuntherapie des RCI wurde ein neuer Ansatz für die Genimmuntherapie von besonders therapieresistenten Tumoren beschrieben und getestet. Hierzu entwickelte das Team um **Prof. Dr. Hinrich Abken** eine neue Generation Chimärer Antigen-Rezeptoren („next generation CAR“) mit dem Ziel einer verbesserten und länger anhaltenden Aktivierung der T-Zellen nach Antigen-Kontakt. Die neue Generation CAR unterscheidet sich von den derzeitigen vier Generationen CARs, indem der CAR selbst in den mehrstufigen Aktivierungsprozess der T-Zelle nach Bindung des CARs an die Zielzelle (Tumorzelle) eingreift, um den aktivierten Zustand der CAR T-Zelle zeitlich zu verlängern und damit letztlich wirksamer zu machen. Die T-Zelle erfährt nach Bindung der Zielstruktur durch den TCR oder CAR einen stufenweisen Prozess der Aktivierung, wobei u.a. CD30-Ligand (CD30L,

CD153) und etwas später auch CD30 auf der T-Zell Oberfläche exprimiert wird. Die CD30L-CD30-Interaktion leitet u.a. die anschließende Suppression des aktivierten Zustandes der T-Zelle ein, um die T-Zell-Antwort zu limitieren. Der hier beschriebene neue CAR zielt darauf ab, die Limitierung der T-Zell-Antwort durch Blockade der CD30L-CD30-Interaktion zu unterbinden. Im extrazellulären Anteil trägt deswegen der CAR die CD30-blockierende Domäne zusätzlich zu der Tumor-erkennenden Domäne. Dieser anti-Tumor-anti-CD30 CAR hat eine verbesserte und zeitlich verlängerte Aktivität gegen verschiedene Zielzellen, insbesondere solide Tumore im Tiermodell. Dieser „next-generation“ CAR ist von besonderer Relevanz für die Behandlung solider Tumore, die bisher kaum einer Therapie zugänglich waren.

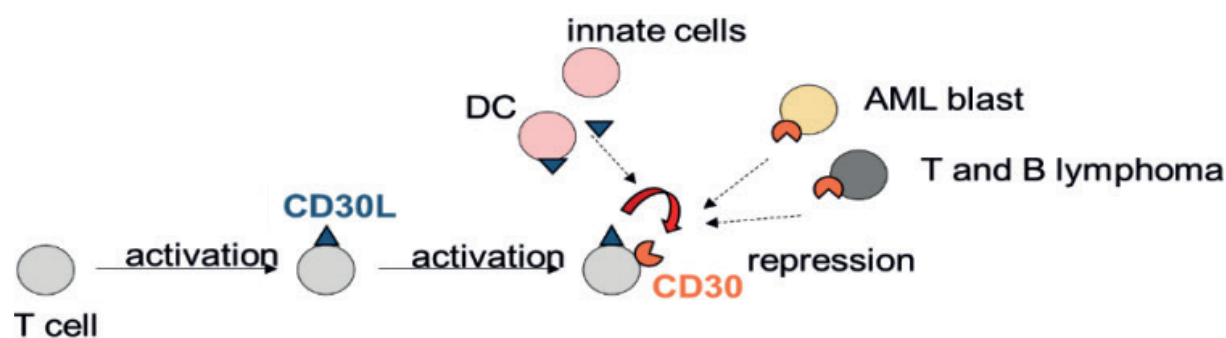


Abb.: Stufen der T-Zell-Aktivierung
Quelle: Hinrich Abken

Originalpublikation:
Hombach, A et al., Blocking CD30 on T cells by a dual specific CAR for CD30 and colon cancer antigens improves the CAR T cell response against CD30 negative tumors. *Mol Ther* 2019; 27, 1825
Patentanmeldung: Hombach, A., Abken, H. "CD30 chimeric antigen receptor and its use." WO2016008973 A1, PCT/EP2015/066252, EP3169703A1, US20170145095, lizenziert an: HumOrigin, Taipeh

HLA-DP Antigene als Zielstruktur einer Leukämie-spezifischen Immuntherapie

Die Wirkung der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) beruht auf transferierten Lymphozyten, die Leukämiezellen im Patienten zerstören. Wenn dieser Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effekt nicht ausreichend ist, kann man den GvL-Effekt durch den Transfer von Leukämie-spezifischen T-Zellen stärken. Hierzu müssen geeignete T-Zell-Zielstrukturen identifiziert werden.

Wissenschaftlern der Gruppe um **PD Dr. Simone Thomas** gelang es, HLA-DP Patienten als GvL-Zielstruktur zu identifizieren und diese für die Herstellung von Leukämie-spezifischen T-Zellen zu nutzen. HLA-DP Antigene bieten den Vorteil, dass sie in bis zu 80 % der Spender/Patienten Paare nicht-identisch sind und präferenziell von Leukämiezellen exprimiert werden. In Stimulationsverfahren gelang erstmals die zuverlässige

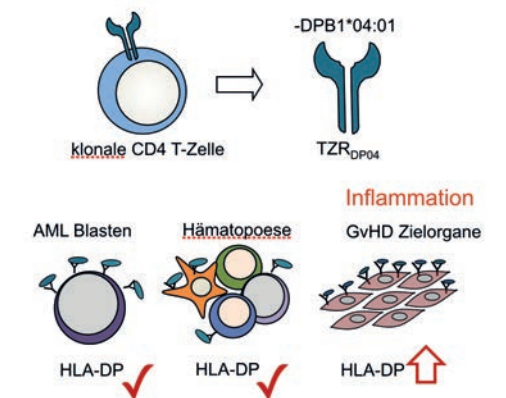


Abb.: HLA-DP spezifische T-Zell-Rezeptoren und HLA-DP Expressionsmuster auf Zielzellen

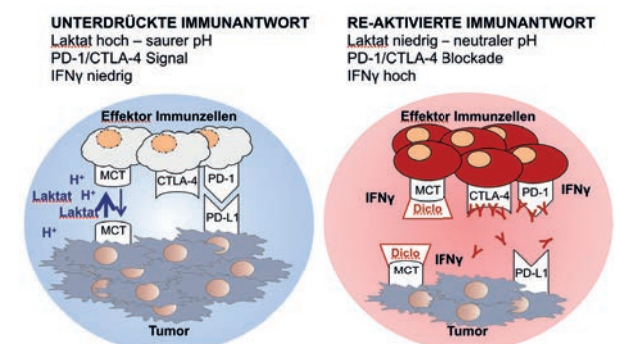
Herstellung von HLA-DP reaktiven T-Zellen, die selektiv Leukämiezellen unterschiedlicher Patienten erkannten und im Mausmodell eliminieren. Unerwünschte Nebenwirkungen gegenüber gesunden Gewebezellen traten dagegen unter Normalbedingungen nicht auf. Die Studie liefert die Voraussetzung, HLA-DP spezifische T-Zellen für eine Leukämie-spezifische Immuntherapie nach allogener HSZT weiterzuentwickeln.

Originalpublikation:
Herr W et al., HLA-DPB1 mismatch alleles represent powerful leukemia rejection antigens in CD4 T-cell immunotherapy after allogeneic stem-cell transplantation. *Leukemia* 2017; Feb;31(2): 434

Glykolytische Inhibition als adjuvante Therapie bei Checkpoint-Blockade

Ein Charakteristikum vieler entarteter Zellen ist der verstärkte Abbau von Glukose zu Laktat (Glykolyse). Das gebildete Laktat muss effektiv aus der Zelle transportiert werden, was zumeist mit einem Proton erfolgt. Im Tumor kommt es daher zur Laktatakkumulation und Ansäuerung, wodurch die Funktion von T- und NK-Zellen beeinträchtigt wird. Ein weiterer Faktor, der den Tumor vor einer Immunantwort schützt, ist die Aktivierung von inhibitorischen Molekülen, sogenannten Checkpoints, auf Immunzellen. Bei der Checkpoint-Therapie werden diese Moleküle blockiert. Forscher der Klinischen Kooperationsgruppe Immunmetabolomik um **Prof. Dr. Marina Kreutz** und **PD Dr. Kathrin Renner** konnten eine negative Korrelation zwischen hohem glykolytischer Index in Biopsien von Melanom-Patienten und Ansprechen auf Checkpoint-Inhibition zeigen. In Übereinstimmung damit, führte der genetische Knockout des Laktat-produzierenden Enzyms in einem murinen

Melanom-Model zu einem verstärkten Ansprechen auf Checkpoint-Therapie. Schließlich resultierte die Anwendung des nicht-steroidalen Antirheumatikums Diclofenac, welches die Laktatsekretion und damit die Ansäuerung durch Blockade der Haupttransporter inhibiert, ebenfalls zu einer besseren Wirksamkeit der Checkpoint Inhibition. Die Gabe anti-glykolytischer Substanzen stellt somit eine Möglichkeit dar, das Ansprechen von Patienten auf Immuntherapien positiv zu beeinflussen.



Originalpublikation:
Renner K et al., Restricting Glycolysis Preserves T Cell Effector Functions and Augments Checkpoint Therapy. *Cell Rep* 2019; Oct 1;29(1):135



Molekulare Beschreibung von gewebeheilenden Immunzellen

Wie heilen sich Gewebe, nachdem sie verletzt wurden? Viele Arbeitsgruppen auf der ganzen Welt arbeiten an dieser Fragestellung und haben in unabhängigen Studien eine Population gewebeständiger T-Zellen identifiziert, welche an der Regeneration beschädigter Organe beteiligt ist. Diese besondere Immunzelle, im Fachkreis als regulatorische T-Zelle bekannt, wandert in beschädigte Gewebe ein und fördert durch die Sekretion von wundheilungsfördernden Substanzen deren Regeneration. Was bisher unbekannt war: Wie genau ist diese Immunzelle definiert, und welche molekularen Mechanismen bestimmen ihre Entstehung? Wie kann diese Population, die Gewebeheilung fördert, von anderen regulatorischen T-Zelle mit anderen Funktionen unterschieden werden? Die Forschungsgruppe unter Leitung von **Prof. Dr. Markus Feuerer** hat nun einen wichtigen Schritt in der Charakterisierung und genauen Modellierung dieser neuen gewebeheilenden Population gemacht: Welche Gene sind angeschaltet, welche abgeschaltet und welche Gene werden über Epigenetik reguliert?

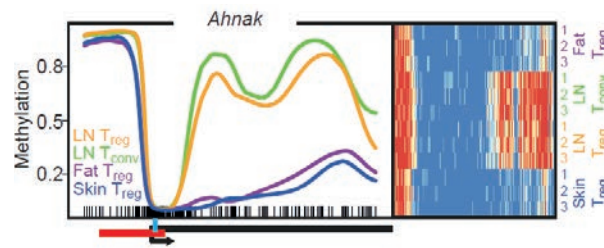
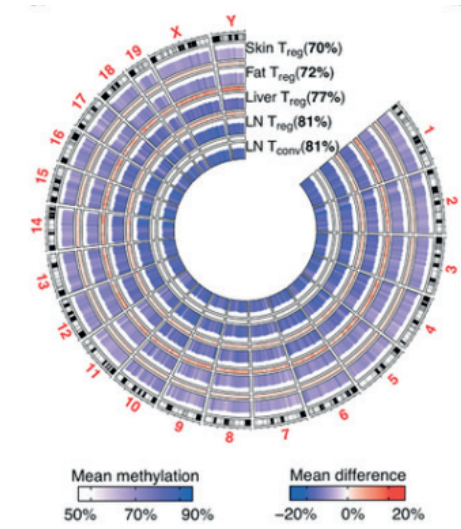


Abb.: DNA-Methylierungsanalysen von regulatorischen T-Zellen aus verschiedenen Organen

Originalpublikation:
Delacher M et al., Genome-wide DNA-methylation landscape defines specialization of regulatory T cells in tissues. *Nature Immunology* 2017; 18(10):1160

Anhand von Ganzgenom-Methylierungsdaten konnte eine „Signatur“ der gewebeheilenden Immunzellen erstellt werden. Diese konnten nun genau beschrieben und, praktischerweise, über Oberflächenmoleküle genau definiert werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass gewebeheilende regulatorische T-Zellen zur Entstehung einen Transkriptionsfaktor benötigen: Wird dieser entfernt, können die Zellen nicht entstehen. Die Ergebnisse dieser Studie helfen Forschern weltweit, den Einfluss von Immunzellen auf Gewebeheilung besser zu verstehen und irgendwann vielleicht sogar Gewebeheilung aktiv zu fördern, indem körpereigene Immunzellen verstärkt dazu motiviert werden sollen, in beschädigte Gewebe einzuwandern und deren Regeneration anzukurbeln.



Regulatorische T-Zellen: Selbstregulation des Immunsystems

Wenn das Immunsystem außer Kontrolle gerät, führt dies zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen von Allergien bis hin zur Selbstzerstörung körpereigener Gewebe (Autoimmunität). Die Selbstregulation des Immunsystems wird unter anderem durch spezialisierte Immunzellen vermittelt: regulatorische T-Zellen. Diese können andere Immunzellen überwachen und deren Aktivität reduzieren sowie in Organen zur Heilung verletzter Gewebe beitragen. Forscher der Abteilung für Immunologie um **Prof. Dr. Markus Feuerer** und **Dr. Michael Delacher** konnten nun zeigen, dass der genregulierende Faktor Rbpj (engl. „recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region“) eine wichtige Rolle für die

Originalpublikation:
Delacher M et al., RBPJ expression in regulatory T cells is critical for restraining TH2 responses. *Nature Communications* 2019

Therapie von Transplantationskomplikaationen mit regulatorischen T-Lymphozyten

Die Arbeitsgruppe Immunregulation von **Prof. Dr. Matthias Edinger** und **PD Dr. Petra Hoffmann** sucht nach Möglichkeiten, die allogene Stammzelltransplantation (SZT) für die Behandlung von Leukämie- und Lymphompatienten sicherer und wirksamer zu machen. Eine schwere und z.T. lebensbedrohliche Komplikation der allogenen SZT stellt die Spender-gegen-Wirts-Erkrankung („graft-versus-host disease“, GvHD) dar, bei der aktivierte Immunzellen des Spenders die Organe des Empfängers attackieren und zerstören. In früheren Arbeiten konnte die Gruppe zeigen, dass die prophylaktische Gabe einer bestimmten T-Zellpopulation des Spenders, der sogenannten regulatorischen T-Zellen (Treg), die Entstehung dieser transplantationsassoziierten Erkrankung verhindern kann. In einer kürzlich in der Fachzeitschrift *„Leukemia“* veröffentlichten Arbeit konnte die Gruppe diese initialen Ergebnisse um einen entscheidenden Schritt er-

Originalpublikation:
Riegel C et al., Efficient treatment of murine acute GvHD by in vitro expanded donor regulatory T cells. *Leukemia* 2019; Nov 12

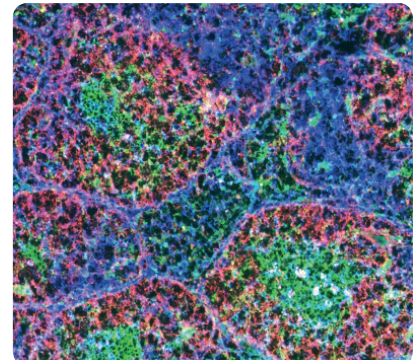


Abb.: Histologie eines reaktiven Lymphknotens

Funktionssteuerung der regulatorischen T-Zellen spielt. So führte die genetische Entfernung dieses Faktors einerseits zu einem Verlust der immunkontrollierenden Funktion, andererseits aber zu einer Verbesserung der Fähigkeit zur Gewebeheilung. Diese Ergebnisse sind ein wichtiger Schritt für die Entwicklung molekularer Ansätze zur therapeutischen Steuerung der Funktion von regulatorischen Zellen und für den gezielten Einsatz dieser wichtigen Zellen zur Behandlung von Immunkrankheiten.

weitem und nachweisen, dass auch SZ-Empfänger, die bereits eine GvHD entwickelt haben, von einer Behandlung mit Spender-Treg-Zellen profitieren können. Diese in experimentellen Transplantationsmodellen gewonnenen Therapieergebnisse werden derzeit in ersten klinischen Phase I/II Studien in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Regensburg überprüft.

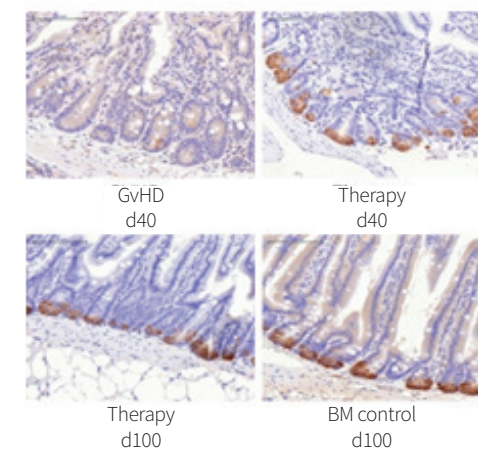
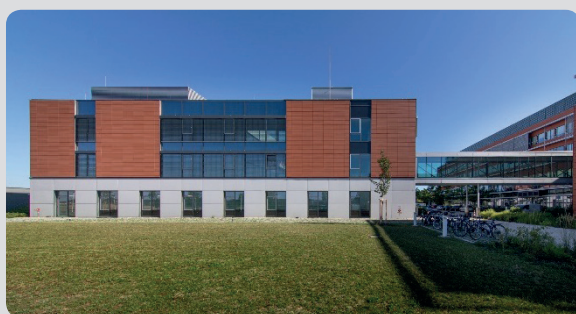


Abb.: Histologische Untersuchungen des Darmes von GvHD-Tieren mit und ohne Treg-Therapie



News



Umzug in Forschungsgebäude

Im Juni 2019 wurde das neue Forschungsgebäude D5 am Universitätsklinikum Regensburg fertiggestellt. Die ersten RCI-Arbeitsgruppen haben bereits die neuen Räumlichkeiten bezogen.

Abb.: D5 Forschungsgebäude für das RCI



Anti-CD30 CAR erfolgreich in Phase I Studie

Am Baylor College of Medicine, Houston, Texas, ist die Phase I Studie mit anti-CD30 CAR T-Zellen zur Therapie des Hodgkin-Lymphoms und des anaplastischen großzelligen Lymphoms erfolgreich abgeschlossen worden (NCT01316146). Der CD30 CAR wurde von **Prof. H. Abken** entwickelt. Inzwischen wird über eine kommerzielle Phase II Studie mit diesem CAR verhandelt.



von links nach rechts:
Prof. Dr. B. Weber (Vizepräsident der UR),
Franziska Durst, Stefan Ebner, Dr. Dario Vidjoković
(Vorsitzender ESdUR e. V.)

Studienabschlusspreis für Franziska Durst

Am diesjährigen Dies academicus der Universität Regensburg erhielt **Franziska Durst** den Prof. Dr. Reinhard-Wirth-Studienabschlusspreis für ihre bisherigen außerordentlichen Leistungen und Erfolge. Insbesondere ihre am RCI angefertigte Abschlussarbeit im Master-Studiengang „Molekulare Medizin“ wurde mit der Höchstnote „1,0“ bewertet. Seit März 2019 setzt Franziska Durst ihre Forschung in der Abteilung für Interventionelle Immunologie im Rahmen einer Promotionsarbeit fort. Der Preis des Vereins der Ehemaligen Studierenden der Universität Regensburg (ESdUR e.V.) ist mit jeweils 1.000 Euro dotiert und dient der Anerkennung hervorragender Studienleistungen.

m4-Award 2017 für klin. Kooperationsgruppe

ImmuCon - Depletion proinflammatorischer Monozyten zur Behandlung von akuten Schüben einer Multiplen Sklerose (MS)

Weltweit leben etwa 2,5 Millionen Menschen mit Multipler Sklerose. Bis zu 90 % der PatientInnen leiden an einer Form der Autoimmunkrankheit mit akuten Schüben. **Prof. Mack** und **Dr. Renner** (klinische Kooperationsgruppe "Entzündung, Autoimmunität und Fibrose") haben einen Therapieansatz entwickelt, der auf einer Kombination aus Steroiden und einem neuen humanisierten Antikörper basiert. Der Antikörper richtet sich gegen sogenannte Monozyten, die das Oberflächenprotein CCR2 tragen. Diese Immunzellen, verantwortlich für die Gewebszerstörung, sollen durch die Antikörpertherapie kurzfristig entfernt werden, um die Hirnschäden bei MS-Schüben gering zu halten. Mithilfe der Förderung will das Team die synergistische Wirkung von Steroiden und CCR2-Antikörpern näher untersuchen.



Preisträger Prof. M. Mack (2.v.r.)

Klinisches Advisory Board implementiert

Um für therapeutische Konzepte frühzeitig den Therapiebedarf, ethische Aspekte, Durchführbarkeit und Aussagekraft avisierten klinischer Studien berücksichtigen zu können, wurde ein Clinical Advisory Board (CAB) mit international renommierten klinischen Experten berufen, das das RCI in den Fachgebieten solide Onkologie, Autoimmunerkrankungen und chronische Entzündungen beraten wird. **Mitglieder des CAB sind u.a. Prof. M. Maus, Prof. G. Schett, Prof. R. Thimme, Prof. H. Wiendl, Prof. W. Herr, Prof. H.J. Schlitt, Prof. R. Linker u. Prof. T. Wekerle.**

Erster Patient mit First-in-class- Checkpoint-Inhibitor (BAY 1834942) behandelt (06/2018)

Gegen ein von **Prof. P. Beckhove** entdecktes Immun-Checkpoint-Molekül (CEACAM-6) wurde von der Firma Bayer in Kooperation mit Prof. P. Beckhove und dem Deutschen Krebsforschungszentrum ein therapeutischer Antikörper entwickelt, der seit 2018 in einer internationalen klinischen Studie zur Behandlung fortgeschrittener Tumore erprobt wird. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800035873>

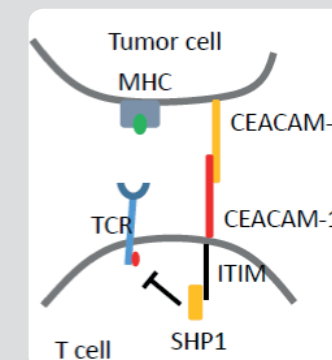


Abb.: Signalweg der CEACAM-6 vermittelten Immunsuppression

Neugründung: TriArm Therapeutics

TriArm Therapeutics mit Sitz in Shanghai, Taipeh und Regensburg wurde im Juli 2019 von **Prof. H. Abken** als Co-Founder gegründet und erhielt eine Serie A VC Finanzierung mit 20M \$. Das Ziel von TriArm ist die Entwicklung und Herstellung von CAR T-Zellen für die Behandlung maligner Tumore und Autoimmunerkrankungen. In Regensburg wird in eigenen Laboren die Entwicklung neuer CAR Formate erfolgen. In Shanghai werden derzeit die Produktionsstätten mit 35 Produktionseinheiten aufgebaut. Schwerpunkt des operativen Geschäftsbereichs ist insbesondere der Asia/Pazifik Raum.





News

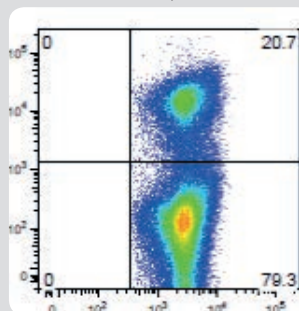


Gentherapeutische Zellherstellung am CliniMACS-Gerät (oben) mit einer Transduktionseffizienz von 20 % (rechts)

Erfolgreiche TOSO CAR Produktion

Die **Arbeitsgruppe um Prof. H. Abken** identifizierte TOSO (IgM Rezeptor) als Zielstruktur für eine CAR T-Zelltherapie der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL), wobei im Gegensatz zum derzeitig verwendeten anti-CD19 CAR der potenzielle Vorteil besteht, dass die gesunden B-Zellen der Patienten mehr geschont werden.

Auf dem Weg zur Prüfung in einer Phase I Studie ist der erste Testlauf der Herstellung von anti-TOSO CAR T-Zellen mit Hilfe eines automatisierten Verfahrens im klinischen Maßstab erfolgreich verlaufen.



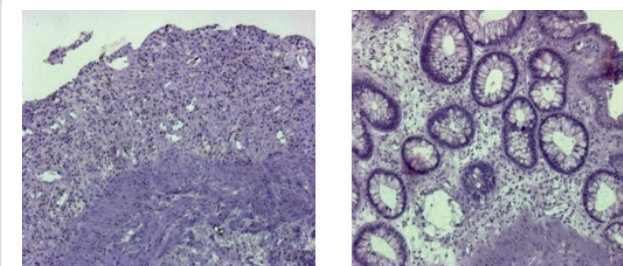
Prof. T. Wekerle

Neue Zelltherapie gegen die Abstoßung von Nierentransplantaten

Zur Verhinderung von Organabstoßungen nach Lebendspende-Nierentransplantation wurde in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Wien (**Prof. Dr. T. Wekerle**) eine Phase I-II Studie zur Toleranzinduktion durch kombinierte Spender-Knochenmark und Empfänger-Treg-Transplantation initiiert (EudraCT 2018-003142-16). Das RCI fungiert hierbei als Hersteller für die Treg-Präparate und **Prof. Dr. M. Edinger** kooperiert mit den Kollegen in Wien bzgl. der Studienplanung und -durchführung. Ein erster Patient der Studie wurde kürzlich erfolgreich behandelt.

Klinische Studien zur Zelltherapie der Graft-versus Host-Erkrankung: Das RCI unterstützt neue Behandlungsformen für PatientInnen

Zur Behandlung von Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation wurden von **Prof. Dr. M. Edinger** zwei klinische Studien initiiert, in denen der Einsatz von Spender-Treg-Zellen zur Behandlung der sog. Spender-gegen-Wirts-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD) untersucht wird. Im Rahmen der initial vom Bayerischen Immuntherapie-Netzwerk geförderten multizentrischen Studie (Regensburg, Mainz, Würzburg) zur Behandlung der akuten GvHD (EudraCT 2012-002685-12) wurden bisher 16 PatientInnen mit lebensbedrohlicher Darm-GvHD behandelt und die Sicherheit dieses Therapieverfahrens nachgewiesen sowie bei einzelnen PatientInnen eine überraschend effektive Wirksamkeit festgestellt.



Darmschädigung eines GVHD-Patienten vor und Regeneration sechs Wochen nach Treg-Therapie

Die chronische Form dieser Transplantationskomplikation wird im Rahmen eines EU-geförderten Gemeinschaftsprojekts (TREGeneration, www.tregeneration.eu) untersucht (EudraCT 2016-003947-12). Hier werden an internationalen Standorten Treg-basierte Therapieformen verglichen. In Regensburg wurden bereits 16 cGvHD-PatientInnen mit *in-vitro*-expandierten Spender-Treg-Zellen behandelt und erstmals die Sicherheit dieses Therapieverfahrens bewiesen. Wirksamkeitsanalysen sowie Daten zu Verteilung und Überleben der Zellen (mittels T-Zell-Rezeptorsequenzierung) werden für 2020 erwartet. Hersteller der Treg-Zellpräparate für diese Studie ist das GMP-Team des José-Carreras-Centrums des RCI.



Klinische Partner des EU-geförderten (Horizon 2020) Konsortiums TREGeneration



Joao MF Lacerda
iMM Lisboa
Lisboa
Portugal

> single infusion of MACS separated Treg



Mario Arpinati
University Hospital
S. Orsola
Bologna
Italy

> multiple infusions of cyropreserved MACS-separated Treg



Frederic Baron
Centre Hospitalier
Universitaire
Sart-Tilman
Liège, Belgium

> single infusion of MACS separated Treg followed by IL-2 treatment



Jerome Ritz
Harvard Medical
School
Boston
USA

> single infusion of MACS separated Treg followed by IL-2 treatment



Matthias Edinger
University Hospital
Regensburg
Germany

> single infusion of FACS sorted & in-vitro expanded Treg



News



PD Dr. S. Thomas

RCI Unterstützung für neue Gentherapiestudien am UKR

Das RCI unterstützt über sein GCP (good clinical practice), Immunmonitoring & Biobanking-Team Zelltherapiestudien in Kooperation mit dem UKR, derzeit vor allem in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Direktor: Prof. Dr. W. Herr).

Frau **PD Dr. S. Thomas** ist Hauptprüferin der von Medigene® initiierten Phase I-II-Studie zur Testung PRAME-spezifischer T-Zell-Rezeptor-transduzierter Zellen zur Behandlung von PatientInnen mit akuter myeloischer Leukämie, myelodysplastischem Syndrom oder multiplem Myelom. Erste PatientInnen wurden in diese first-in-man Studie bereits eingeschlossen und therapiert.

In Kooperation mit Novartis® wurde die sog. BELINDA-Studie initiiert, im Rahmen derer (lokale Studienärzte Frau PD Dr. S. Thomas, Prof. Dr. D. Wolff & Prof. Dr. M. Edinger) die Wirksamkeit einer CAR T-Zelltherapie im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation bei Frührezidiv hochmaligner Lymphome geprüft wird.



BELINDA: CD20-targeting CAR in r/r hg-NHL, recruiting



Blood-cancer clinical-trial CD-TCR-001 investigates TCR-T-Immunotherapy with MDG1011



Kooperationen & Konsortien

Verbundforschung spielt eine wichtige strategische Rolle am RCI. Das RCI und seine Wissenschaftler waren in den vergangenen 3 Jahren an vielen Forschungsverbänden beteiligt. Für das RCI prägende Verbände sind:

Comprehensive Cancer Center Ostbayern (CCCO)

Das CCCO etabliert und sichert höchste medizinische Diagnose- und Behandlungsstandards für PatientInnen mit Krebserkrankungen im ostbayerischen Raum und fördert im Verbund mit nationalen Partnern (Forschungsallianz Immunmedizin, CCC Mainfranken) die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieverfahren, um Ergebnisse der translationalen Krebsforschung effizient und zeitnah in den klinischen Betrieb zu übertragen. Das RCI ist ein Gründungspartner des CCCO und spielt eine prägende Rolle in der Koordination der translationalen Forschung des CCCO.



Forschungsallianz Immunmedizin

An den Universitäten Erlangen-Nürnberg, Regensburg und Würzburg wurden in den letzten Jahren international sichtbare Kompetenzen in der Immunmedizin aufgebaut und in modernste Infrastruktur für die Entwicklung von zellulären Immuntherapeutika, z.B. am RCI investiert. Diese Kompetenzen werden in der Forschungsallianz Immunmedizin enger vernetzt, um verbesserte Therapieansätze gegen Krebs, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie in der Organ- und Stammzelltherapie zu entwickeln und schneller in die Anwendung zu bringen. Die Forschungsallianz Immunmedizin bündelt ihre Kompetenzen, um ein engeres Zusammenwirken von Grundlagen- und anwendungsorientierter Forschung zu ermöglichen, somit Forschungsergebnisse schneller in die Anwendung an PatientInnen zu bringen und im internationalen Forschungswettbewerb besser bestehen zu können. Die Entwicklung neuer Therapien dauert durchschnittlich 10 bis 20 Jahre und ist sehr teuer. Häufig sind die Kapazitäten einer einzelnen Universität damit überfordert. Das RCI ist mit seinen Forschungsabteilungen, Technologieplattformen und dem JCC ein zentraler Bestandteil der Forschungsallianz Immunmedizin und unterstützt z.B. im Rahmen des SFB-TRR 221 oder der FOR 2127 immuntherapeutische Entwicklungen an den Partnerstandorten.



Bayerisches Zentrum für Krebsforschung, BZKF

Die Bayerische Staatsregierung hat ein bayernweites, dezentrales Krebsforschungszentrum unter Beteiligung der bayerischen Universitätsklinika Augsburg, Erlangen-Nürnberg, Regensburg, Würzburg sowie der beiden Münchner Hochschulen Ludwig-Maximilians-Universität und Technische Universität eingerichtet, das Krebserkrankten in Bayern künftig einen schnelleren Zugang zu onkologischer Spitzenmedizin in Form neuer Diagnose- und Therapieverfahren und innovativer klinischer Studien sichern soll. In dem Zentrum sollen die Kompetenzen und Expertisen der sechs bayerischen Krebskliniken gebündelt werden, um schneller und effizienter Forschungsergebnisse zu erzielen. Das RCI ist ein zentraler Partner des BZKF und wird in diesem Konsortium insbesondere die Entwicklung und Herstellung innovativer Zelltherapeutika und das Immunmonitoring früher klinischer Studien mit neusten Analysetechniken übernehmen.



Das RCI in der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Das RCI beteiligt sich erfolgreich an zahlreichen DFG-Verbänden mit dem Ziel, immunologische Prozesse der Tumorprogression auf der genetischen/transkriptionellen Ebene zu verstehen und zelluläre Strategien zur Verbesserung des Graft-versus-leukemia-Effekts und zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen bei allogener Stammzelltransplantation zu entwickeln.



SFB-Transregio 221

Das RCI beteiligt sich am SFB-Transregio 221 (Modulation of graft-versus-host and graft-versus-leukemia immune responses after allogeneic stem cell transplantation; erste Förderperiode 2018-2021; www.gvhl.de) und der integrierten Graduiertenschule des SFB-TRR 221. RCI-WissenschaftlerInnen spielen eine prägende Rolle in diesem SFB-TRR. Forschungsschwerpunkte der beteiligten RCI-Forschenden im SFB sind die Blockade neuer Immun-Checkpoint-Moleküle im multiplen Myelom und akuter myeloischer Leukämie zur Verbesserung der allogenen Stammzelltransplantation (Prof. P. Beckhove). Um den Graft-versus-leukemia Effekt zu verstärken, werden Spender-T-Zellen mit allo-HLA-DPB1 spezifischen T-Zell-Rezeptoren (TZR-DP) ausgestattet (PD Dr. S. Thomas, Dr. W. Herr). Zur Therapie der graft-versus-host disease (GvHD) werden *in-vitro*-expandierte Spender-Treg-Zellen hinsichtlich ihres Migrationsverhaltens, Funktion und T-Zell Rezeptor Repertoires untersucht (PD Dr. P. Hoffmann, Prof. M. Rehli, Prof. M. Edinger) und die Wirksamkeit der gewebeständigen Treg-Zellen evaluiert, wobei die Gewebereparaturfunktion dieser Zellen für die Verhinderung und Therapie der GvHD genutzt werden soll (Prof. M. Feuerer).



FOR 1961 „Mature T cell lymphomas“

Die Forschergruppe mit 7 Partnern hat zum Ziel, die molekularen Mechanismen der Entstehung von T-Zell-Lymphomen zu verstehen und Therapiekonzepte zu entwickeln. Das RCI (Prof. H. Abken) beteiligt sich an der Analyse der Interaktion des TCR/CAR mit TCL1, einem überexprimierten Transkriptionsfaktor der T-Zell polyklonalen Leukämie (T-PLL). Mausmodelle zur Induktion einer T-Zell-Leukämie durch TCL1- und CAR Überexpression wurden entwickelt, um den Einfluss eines tonischen CAR/TCR-Signals bei der Entstehung von T-Lymphomen zu verstehen.





Kooperationen & Konsortien

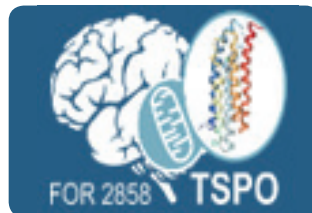
FOR 2127 "Selektion und Adaptation während der metastatischen Krebsprogression"

Das RCI beteiligt sich an der Aufklärung genetischer und epigenetischer Aberrationen bei der malignen Progression von Brustkrebs und dem Einfluss des Tumormilieus (Prof. M. Rehli) sowie die lokale und systemische Immuntoleranz gegen metastasierende Tumorzellen durch ektope Genexpression in anti-genpräsentierenden Zellen des Knochenmarks (Prof. P. Beckhove).



FOR 2858 „Bedeutung des Translokator Proteins (18 kDa) (TSPO) als diagnostische und therapeutische Zielstruktur im Nervensystem“

TSPO ist ein Protein mit zahlreichen Funktionen, insbesondere im Nervensystem. Im Rahmen dieser Forschergruppe analysieren WissenschaftlerInnen des RCI (Prof. P. Beckhove) die Bedeutung von TSPO für die Regulation von Immunantworten im Gehirn z.B. für die Progression von Hirntumoren oder Autoimmunreaktionen.



EU-Programme

Das RCI beteiligt sich an mehreren EU Verbundforschungsprogrammen und Trainingsnetzwerken im Rahmen des Innovative Training Network (ITN) zur Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses (PhD fellows) in einer strukturierten Form auf europäischer Ebene. Das RCI nimmt dabei eine zentrale Rolle ein als Ausbildungsstätte mit besonderer Expertise in spezialisierten Technologien des immune cell engineering und adoptiver T-Zell-Therapie zur Stärkung oder Unterdrückung einer spezifischen Immunzellreaktion.



Folgende Verbundforschungsprojekte wurden 2017-2019 bearbeitet:

Enacti²ng (Horizon 2020)

Der Forschungsverbund mit akademischen und kommerziellen Partnern hat zum Ziel, die Bildung einer immunologischen Synapse von T-Zellen mit den jeweiligen Zielstrukturen durch High Resolution Microscopy zu studieren, um die T-Zell Anti-Tumor-Antwort auf molekularer Ebene zu verstehen. Das RCI (Prof. H. Abken) studiert dabei die zeitlich-räumliche Kinetik der Synapsenbildung bei der CAR-vermittelten T-Zell-Antwort gegen solide Tumore.



TREGeneration (Horizon 2020)

In diesem Konsortium werden erstmals adoptiv transferierte Spender-Treg-Zellen zur Therapie der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener Stammzelltransplantation in klinischen Studien getestet (Prof. M. Edinger).



The One Study (Horizon 2018-2020)

Ein einheitlicher Ansatz zur Bewertung der zellulären Immuntherapie bei Transplantation solider Organe - Integration von Ideen aus der Grundlagenforschung für eine verbesserte Gesundheitsversorgung.

In der Studie wird das neuartige Konzept der Zelltherapie bei Organtransplantation am Menschen angewendet. Ziel dieses Kooperationsprojekts ist die Entwicklung und Erprobung verschiedener immunregulatorischer Zellprodukte bei Organtransplantatempfängern, die einen direkten Vergleich von Sicherheit, klinischer Machbarkeit und therapeutischer Wirksamkeit der einzelnen Zelltypen erlauben.

Der zentrale Fokus der Studie ist:

- Produktion und Herstellung bestimmter Populationen hämatopoetischer immunregulatorischer Zellen
- Vergleichende Untersuchung der tolerogenen Eigenschaften dieser regulatorischen Zelltypen
- Erprobung dieser Zelltherapieprodukte parallel in einer klinischen Studie mit Empfängern von Lebendspende-Nierentransplantation.



INSTRuCT (Innovatives Trainingsnetzwerk, EU-Horizon 2020)

Das INSTRuCT-Konsortium ist ein Forschungsnetzwerk führender europäischer Wissenschaftler aus Wissenschaft und Industrie, das sich auf Grundlagenforschung und klinische Translation von Immuntherapien auf der Basis myeloischer regulatorischer Zellen (MRC) konzentriert. RCI-Wissenschaftler (Prof. E. Geissler, Prof. M. Rehli) beschäftigen sich hierbei mit der Charakterisierung, Klassifizierung und Entwicklung myeloischer regulatorischer Zellen.



PAVE (Marie-Curie-EU Trainingsnetzwerk)

Das PAVE-Konsortium fokussiert auf die interdisziplinäre Entwicklung neuer Nano-Technologieansätze für die kombinierte Immuntherapie des Pankreaskarzinoms unter Nutzung von Nanovakzinen, zellulären Immuntherapien, personalisierten nanomedizinischen Ansätzen, bildgesteuerter Chirurgie und molekularer Bildgebung. WissenschaftlerInnen des RCI (Prof. P. Beckhove) untersuchen in diesem Kontext tumorspezifische T-Zellantworten und Immunresistenzmechanismen von Pankreastumoren.





Kooperationen & Konsortien

COST-Konsortien

Forscher des RCI sind Mitglieder mehrerer Konsortien zum europäischen Austausch von Informationen und Daten im Bereich der Immunzelltherapie, z.B.:

CA17138 - Integrated European Network on Chronic Graft versus Host Disease (cGvHD)

A FACTT - Action to Focus and Accelerate Cell-based Tolerance-inducing Therapies

ERC-Consolidator Grant REGiREG

(Prof. M. Feuerer, 2015-2020): Regulatorische T-Zellen (Tregs) spielen eine zentrale Rolle, um Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen zu unterdrücken. Leider verhindern sie aber auch die erwünschten Immunreaktionen gegen Tumorzellen. Das Ziel des ERC-Grant ist es, nach neuen Wegen und Wirkstoffen zu suchen, um die Treg-Zellen und deren Funktion in Schach zu halten, damit das Immunsystem effektiv gegen Krebszellen vorgehen kann. Zum anderen soll der Vorgang der Gewebespezialisierung von Treg-Zellen, ein Gebiet das noch weitestgehend unerforscht ist, untersucht werden. Hierbei spezialisieren sich Gruppen von Treg-Zellen in Organen und übernehmen organunterstützende Funktionen, ohne dass dort klassische Immunantworten stattfinden.



Deutsche Krebshilfe Konsortien

Mit der Beteiligung von akademisch/klinischen Konsortien der Deutschen Krebshilfe verfolgt das RCI das Ziel, innovative Produkte, wie auch neue Strategien der adoptiven T-Zell-Therapie in akademischen Phase I-Studien zu evaluieren („investigator initiated trials“). Es handelt sich dabei um eigene CAR T-Zell-Entwicklungen mit abgeschlossenen präklinischen Evaluierungen.

TOSO CAR für die Therapie der CLL

Das Konsortium umfasst 4 Partner zur Entwicklung einer CAR T-Zell-Therapie der CLL. Das Konzept basiert auf unseren Forschungsarbeiten (Prof. H. Abken) zu TOSO als alternatives Target mit potenziell verringerten Nebenwirkungen im Vergleich zum derzeitig verwendeten CD19 CAR. Wir entwickelten den TOSO CAR, setzen derzeit den Herstellungsprozess für TOSO CAR T-Zellen auf und werden im Rahmen des JCC als Hersteller für die klinische Studie agieren.

TECLA – T cells engineered for CD30+ cutaneous lymphoma attack

TECLA ist eine finanzierte Phase I-Studie zur Therapie des CD30+ kutanen Lymphoms mit CD30 CAR T-Zellen. Das GMP-Virus zur Transduktion des CAR ist produziert; der Herstellungsprozess der CAR T-Zellen wird derzeit vorbereitet.

CD22 CAR

Der Verbund hat zum Ziel, einen optimierten anti-CD22 CAR für den klinischen Einsatz zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen und Leukämien zu entwickeln. Das RCI (Prof. H. Abken) ist mit Arbeiten zur Optimierung des CD22 CAR und dessen Funktion involviert.

From CARs to TRUCKs

Der Verbund mit 9 Partnern entwickelt Vektoren und Produktionsprozesse für die Herstellung von TRUCKs, CAR T-Zellen mit induzierter Freisetzung transgener Zytokine für die Behandlung GD2+ pädiatrischer Tumore. Das RCI (Prof. H. Abken) hat den GD2 CAR mit induzierter IL-12-Freisetzung entwickelt, optimiert und *in vitro* geprüft; Mausmodelle bei den Partnern sollen die Effizienz und Sicherheit des Verfahrens zeigen, um die klinische Evaluierung vorzubereiten.

T-Lock

Der Verbund arbeitet an der Aufschlüsselung der T-Zellresistenz von Tumoren in der Therapie mit Immun-Checkpoint-blockierenden Antikörpern. WissenschaftlerInnen des RCI (Prof. P. Beckhove) setzen im Rahmen dieses Konsortiums genomweite Screeningverfahren zur systematischen Identifikation gemeinsamer Resistenzmechanismen verschiedener Tumorarten gegenüber Immun-Checkpoint-Therapien ein, um personalisierte Verfahren zur Prädiktion und Durchbrechung von Immunresistenzen in Tumoren zu entwickeln.



Kooperationen & Konsortien

Restore

Die europaweite Forschungsinitiative RESTORE unter Koordination des BIH-Centrums für Regenerative Therapien und der Charité Berlin will das Potenzial der Zell- und Gentherapien (Advanced Therapies) zur ganzheitlichen Bekämpfung von Krankheiten entwickeln und dabei Europa im Bereich der neuartigen Therapien durch Kooperationen zwischen Forschungsinstituten, Krankenhäusern, Patientenverbänden und Pharmaunternehmen an die Spitze bringen. Das RCI ist aktiver Partner dieser Initiative, für die die Europäische Kommission eine Anschubfinanzierung zugesagt hat. Restore nimmt derzeit am FET Flagship-Wettbewerb der Europäischen Kommission teil.



MAGIC

Das RCI koordiniert das zentrale Immunmonitoring für das internationale Forschungsprojekt „Mt Sinai Acute GvHD International Consortium“ auf europäischer Ebene in enger Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene und dem Institut für funktionelle Genomik der Medizinischen Fakultät Regensburg. MAGIC hat das Ziel, weltweit in den führenden Transplantationszentren (in Deutschland u.a. die Universitätsklinik Hamburg, Freiburg, Würzburg, Erlangen, Frankfurt a.M., Dresden, Köln, Münster sowie die Charité in Berlin) PatientenInnen durch wöchentliche Serumproben auf Biomarker der GvHD zu untersuchen und gleichzeitig alle Daten zur GvHD nach internationalem Standard zu erfassen. Das Ziel des Konsortiums ist es, bereits bekannte und neue Biomarker in ihrem Stellenwert abzusichern, sodass sie in Zukunft zur GvHD-Prognosebeurteilung herangezogen werden können. Darauf aufbauend sollen klinische Behandlungskonzepte risikoadaptierter Frühtherapien entwickelt werden.



FANTOM

(Functional ANnotation Of the Mammalian genome) ist ein weltweites Kooperationsprojekt mit dem Ziel, alle funktionellen Elemente des Genoms von Säugetieren zu identifizieren. In der 6. Auflage des FANTOM Projektes (FANTOM6) sollen speziell die Funktionen von langen, nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs) im humanen Genom aufgeschlüsselt werden. Innerhalb des FANTOM Konsortiums fokussiert Prof. M. Rehli (RCI) auf das Verständnis der lncRNAs in Makrophagen und regulatorischen T-Zellen.



Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds

Prof. M. Edinger kooperiert mit Prof. Dr. T. Wekerle, Universität Wien, im Rahmen einer von Wiener Wissenschafts- und Technologie Fonds geförderten klinischen Studie zur Induktion von Toleranz nach Lebendspende-Nierentransplantation durch adoptiven Transfer *in-vitro*-expandierter Treg-Zellen.



BMBF-Verbundprogramme

Das RCI beteiligt sich an BMBF-Verbundprogrammen, um in Kooperation mit Pharma-/Biotech-Unternehmen zentrale Prozesse der Herstellung von Zellen als pharmazeutisches Produkt zu entwickeln und zur klinischen Anwendung zu bringen.

BMBF CD20 CAR Time

Das Konsortium mit dem Industriepartner Miltenyi Biotec und zwei akademischen Partnern entwickelt den CD20 CAR für die Eliminierung der Melanoma-Stammzellen für eine klinische Erprobung. Prof. H. Abken hat das wissenschaftliche Konzept sowie einen optimierten CD20 CAR für die weitere klinische Entwicklung erstellt. Weiterhin ist das RCI an der Aufklärung der Mechanismen der Wachstumskontrolle etablierter Melanome durch die wenigen CD20+ Stammzellen interessiert. Die Phase I-Studie mit CD20 CAR T-Zellen ist offen für die Rekrutierung von PatientInnen.

Kooperationen mit Pharmafirmen und Biotech-Unternehmen

TriArm Therapeutics

Dieser neue Spin-off (Series A funding 19.07.2019) mit Sitz in Shanghai, Taipeh und Regensburg wird CAR T-Zellen und TCR-T-Zellen für maligne Tumore entwickeln, produzieren und (mit Partnern) klinisch testen. Dabei kommen innovative Produktionsverfahren mit kurzen Herstellungszeiten, nicht-viralem Gentransfer und modifizierte intrazelluläre Signal-Pathways zum Einsatz.

iOmx AG

Die iOmx AG mit Sitz in München wurde 2016 von RCI-WissenschaftlerInnen mit internationalem Venture-Kapital gegründet, um Entdeckungen zu neuen Immun-Checkpoint-Molekülen und Immunresistenzmechanismen in verschiedensten Tumoren zeitnah in die klinische Anwendung zu überführen. Derzeit befinden sich Therapeutika (blockierende Antikörper und small compounds) gegen mehrere onkologische Zielmoleküle in der präklinischen Entwicklung.

Daneben dienen weitere Kooperationen mit folgenden Pharma-, und Biotechfirmen zur klinischen Translation von Entdeckungen der WissenschaftlerInnen des RCI:

- BioNTech
- Celgene
- Celyad
- Gilead
- Medigene
- Miltenyi Biotec
- Novartis
- Pharis



International RCI Symposium on "Synthetic immunology and environment-adapted redirection of T cells" Regensburg, Germany 17 - 18 July, 2019

Kongresse & Seminare

Internationales RCI-Symposium

Vom **17. -18. Juli 2019** trafen sich in Regensburg 170 internationale Teilnehmende zu einem mit hochkarätigen Sprechern besetztem RCI-Symposium „**Synthetic immunology and environment-adapted redirection of T cells**“.

Mehr Informationen finden Sie auf unserer Webseite:
rcisymposium2019.jimdofree.com

SPITZE IN DER MEDIZIN.
MENSCHLICH IN DER BEGEGNUNG.

UKR
Universitätsklinikum
Regensburg

Regensburg Center for Interventional Immunology RCI

International RCI symposium
Synthetic Immunology and environ-
ment-adapted redirection of T cells
Thon-Dittmer-Palais Regensburg, Germany
July 17th - 18th 2019

Internationale RCI - Seminarreihe

Seit 2018 veranstaltet das RCI eine monatliche Seminarreihe zu RCI-relevanten Themen mit externen, insbesondere auch international tätigen WissenschaftlerInnen. Sie soll besonders NachwuchswissenschaftlerInnen eine Möglichkeit zur Diskussion ihrer Forschungsergebnisse bieten und erfreut sich großer Beliebtheit weit über das RCI hinaus.

RCI – International Lecture Series 2018/2019

- 14.11.2018 Prof. Kathrin Schumann, München
- 19.12.2018 Prof. Christina Zielinski, München
- 09.01.2019 Prof. Dietmar Zaiss, Edinburgh
- 27.02.2019 Prof. Sine Reker Hadrup, Kopenhagen
- 13.03.2019 Prof. Nicole Joller, Zürich
- 10.04.2019 Dr. Valerie Zimmermann, Montpellier
- 08.05.2019 Dr. Mirjam Heemskerk, Leiden
- 05.06.2019 Prof. Adelheid Cerwenka, Mannheim
- 10.07.2019 Dr. Carolin Daniel, München

RCI Lecture Series 2019/2020

- 11.12.2019 Prof. Bertram Bengsch, Freiburg
- 15.01.2020 Prof. Wolfgang Kastenmüller, Würzburg
- 12.02.2020 Prof. Wolfgang Schamel, Susana Minguet, Freiburg
- 25.03.2020 Prof. Georg Gasteiger, Würzburg
- 22.04.2020 Prof. Gabriele Niedermann, Freiburg
- 13.05.2020 Dr. Dominguez Conde, London
- 17.06.2020 Dr. Mirjana Efremova, London
- 15.07.2020 PD Annette Künkele, Berlin

Programmbereiche



I
Mechanismen
und Zielstrukturen ... 52



II
Gen-Immuntherapie /
Immunezellmanipulation ... 80



III
Zellherstellung
und Therapie ... 100



IV
Strategische
Entwicklungen,
Vernetzung,
Kommunikation ... 108

Programmbereich I

Mechanismen und Zielstrukturen

Programmbereich I erforscht die hochkomplexen Interaktionen verschiedener Immunzellen untereinander und mit den Zellen des Organismus, um zu verstehen, auf welche Weise das Immunsystem die Gesunderhaltung des Organismus gewährleistet. Störungen führen zu schweren Erkrankungen wie Tumoren, chronischen Entzündungen und Autoimmunität oder zu unerwünschten, potenziell tödlichen Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen.

Der Programmbereich I liegt auf der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und translationaler Forschung mit dem Ziel, Ansatzpunkte und Zielstrukturen für neue immuntherapeutische Ansätze zu entdecken und ihre Relevanz für gezielte immuntherapeutische Manipulationen zu explorieren.

Strategisch soll der Programmbereich im Laufe des Jahres 2020 durch eine W2-Professur für algorithmische Bioinformatik ergänzt werden. Alle wissenschaftlichen Gruppen des Programmbereiches arbeiten im Rahmen translationaler Projekte eng mit WissenschaftlerInnen des Programmbereiches II zusammen.



54

1 Abteilung für Immunologie

- 1.1 Gewebe-Regeneration durch Immunzellen
- 1.2 Immunzellen im Herzen
- 1.3 Synthetische Sensoren für Tregs
- 1.4 Fibroblasten im Immunsystem
- 1.5 Einfluss der mikrobiellen Diversität auf die Immunreaktion
- 1.6 Immuntoleranz der Haut

62

2 Abteilung für Interventionelle Immunologie

- 2.1 Der Ursprung tumorfördernder regulatorischer T-Zellen in Tumorpatienten
- 2.2 Migration regulatorischer T-Zellen in den Tumor
- 2.3 Neuen Molekülen auf der Spur im Kampf gegen Krebs
- 2.4 Auf dem Weg zur individuellen Immuntherapie
- 2.5 TRUCK T-Zellen zur Freisetzung von Molekülen für die Blockade von Immun-Checkpoints
- 2.6 Entdeckung neuer Immunwirkstoffe in Gehirn
- 2.7 Plattform für autologe Tumor-TIL-Kulturen

72

3 Juniorgruppe Immunonkologische Epigenetik

- 3.1 Epigenetische Regulierung von T-Zellen im Tumor
- 3.2 Genome Editing in Immunzellen

76

4 Core-Facility „Omics“ Omics-Analysen

78

5 Core-Facility „FACS-Analytics and Cell Sorting“ Zellanalyse und Zellisolierung auf modernstem Niveau



Prof. Dr. Markus Feuerer

1

Abteilung für Immunologie



Zentrale Forschungsfrage:

Wie regulieren Immunzellen Gewebeheilung – und wie können wir diese Funktion beeinflussen?

Forschungsschwerpunkt

Mechanismen der peripheren Immuntoleranz, Immunregulation und Organhomöostase durch spezialisierte Immunzellen wie regulatorische T-Zellen (Treg) oder Makrophagen stehen im Fokus der Abteilung für Immunologie. Die Aufgabenstellung umfasst die Aufklärung grundlegender molekularer Mechanismen, ihrer Differenzierung und Gewebespezialisierung, sowie der Funktion und Interaktion mit Gewebezellen. Eine gezielte therapeutische Manipulation der Geweberegenerationsfunktion von Immunzellen könnte es in der Zukunft ermöglichen, maßgeschneiderte Immuntherapien für einzelne Gewebe oder Organe zur Behandlung chronischer Entzündungen, Autoimmunerkrankungen oder Transplantatabstoßung zu entwickeln, und die gezielte Blockade von Immunzellen im Kontext von Tumorerkrankungen aufzuheben. Vor dem Hintergrund der Frage, wie sich regulatorische Mechanismen immuntherapeutisch ausnutzen lassen, verfolgen wir das Ziel, neue künstliche Immunnetzwerke zu entwickeln. Diese sollen einerseits zelluläre Therapien mit Immunzellen in der Krebstherapie verstärken und andererseits Immunzellen in der Kontrolle von Entzündungsreaktionen unterstützen.

Aktuelle Projekte

Die Arbeitsgruppe arbeitet auf folgenden Gebieten:

- A. Regeneration durch regulatorische T-Zellen**
- B. Funktionelle Charakterisierung der Interaktion von Fibroblasten mit dem Immunsystem**
- C. Immuntoleranz der Haut**
- D. Einfluss der mikrobiellen Diversität auf die Immunreaktion**
- E. Regulatorische T-Zellen und Herzerkrankungen**
- F. Synthetische Sensoren für regulatorische T-Zellen**
- G. Synthetische Immunologie**

Das Verständnis über Geweberegeneration und Organhomöostase durch Immunzellen steckt noch in den Kinderschuhen. Wichtige molekulare Mechanismen sowie die Interaktionspartner sind noch unbekannt. Die Abteilung für Immunologie widmet sich deshalb verstärkt dieser Fragestellung. Mit Instrumenten der synthetischen Immunologie will die Abteilung dieses Wissen zur Entwicklung neuer Immunzelltherapien nutzen.



Mitarbeiter der Abteilung für Immunologie

Zahlen 2017-2019



Drittmittel (TEUR)



Publikationen



Wissenschaftliche Abschlüsse

Ausgewählte Publikationen

DELACHER M, et al. Precursors for Nonlymphoid-Tissue Treg Cells Reside in Secondary Lymphoid Organs and Are Programmed by the Transcription Factor BATF. *Immunity* 2020; 18:295

CHENG HW, et al. Origin and differentiation trajectories of fibroblastic reticular cells in the splenic white pulp. *Nat Commun* 2019; 15:1739

DELACHER M, et al. Rbpj expression in regulatory T cells is critical for restraining TH2 responses. *Nat Commun* 2019; 8:1621

DELACHER M, et al. Genome-wide DNA-methylation landscape defines specialization of regulatory T cells in tissues. *Nat Immunol* 2017;18(10):1160

Drittmittel (Auswahl)

EU ERC-Co Grant #648145 RegiReg
DFG SFB/Transregio 221
DFG HE3116/9-1

Kooperationspartner(Auswahl)

Prof. B. Brors, DKFZ, Heidelberg
Prof. J. Abramson, Weizmann institute of Science, Israel
Prof. B. Ludewig, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Prof. Dr. Markus Feuerer
Prof. Dr. Thomas Hehlhans
Prof. Dr. Uwe Ritter
Dr. Bernd Echtenacher
Dr. Michael Delacher
Dr. Sebastian Bittner
Dr. Lisa Schmidleithner

Doktoranden

Christina Fischer
Lieke Sanderink
Asmita Pant

Technisches Personal

Brigitte Ruhland
Dorothea Weber-Steffens
Marina Wuttke
Kathrin Schambeck
Veronika Hofmann
Luise Eder (Sekretariat)



Projekt 1.1 Gewebe-Regeneration durch Immunzellen

Wie können wir das Immunsystem in der Therapie von Gewebeschäden unterstützen und nutzen?

Mitarbeiter:
Dr. Michael Delacher
Dr. Sebastian Bittner
Dr. Bernd Echtenachter
Dr. Lisa Schmidleithner
Lieke Sanderink
Asmita Pant
Marina Wuttke
Veronika Hofmann
Kathrin Schambeck
Prof. Dr. Markus Feuerer

Die Selbstregulation des Immunsystems ist eine der wichtigsten Komponenten und wird unter anderem über eine spezialisierte Immunzell-Population vermittelt: die regulatorischen T-Zellen. Diese Zellen sind in der Lage, andere Immunzellen zu überwachen und deren Aktivität zu reduzieren. Darüber hinaus können sehr spezialisierte, im Gewebe sitzende (gewebeständige) regulatorische T-Zellen zur Heilung verletzter Gewebe beitragen, indem sie Substanzen freisetzen, die die Gewebeheilung vorantreiben.

Selbstheilung oder Regulation

Wir untersuchen die Mechanismen von Selbstheilung und Regulation des Immunsystems. Wir verstehen nun die Funktionen von regulatorischen T-Zellen besser: Einerseits tragen sie zur Gewebeheilung bei und finden sich des-

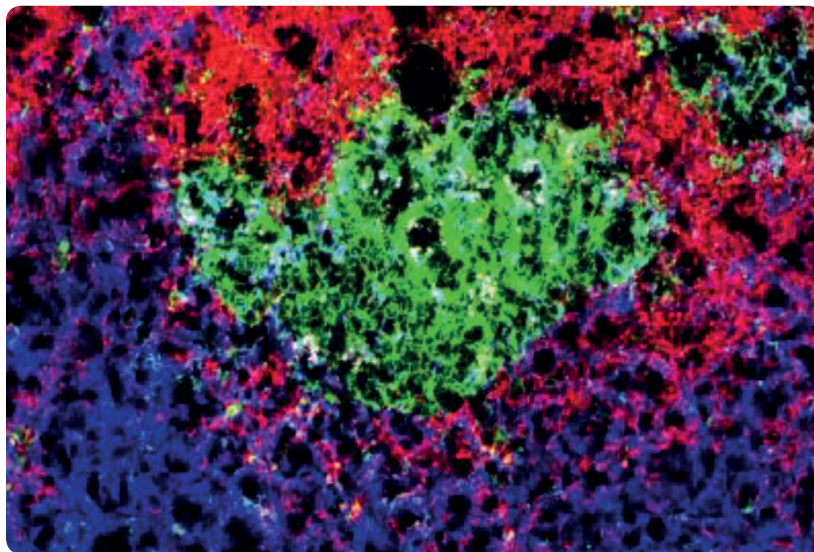
Das Immunsystem hat die Fähigkeit, Erreger zu bekämpfen. Ebenso ist es an der Heilung verletzter Gewebe und Organe beteiligt. Dieses Projekt untersucht, wie wir die Selbstheilungsfunktion des Immunsystems therapeutisch nutzen können.

halb auch primär in den Geweben. Andererseits kontrollieren sie das Immunsystem, um das System vor ausufernden Entzündungen zu schützen.

In unseren laufenden Forschungsstudien untersuchen wir, wie die zur Gewebeheilung beitragenden Zellen entstehen und wie wir sie therapeutisch nutzen können, beispielsweise zur Regeneration verletzter Gewebe nach Knochenmarktransplantation (Stammzelltransplantation)

in der Leukämiebehandlung. Außerdem untersuchen wir, wie wir regulatorische T-Zellen bei Tumorerkrankungen gezielt schwächen können, um mehr Immunzellreaktivität gegen den Tumor zu erlauben.

Abb.: Reaktives Keimzentrum



Projekt 1.2 Immunzellen im Herzen Regulatorische T-Zellen und Herzerkrankungen

Mitarbeiter:
Dr. Sebastian Bittner
Veronika Hofmann
Marina Wuttke
Prof. Dr. Markus Feuerer

Die Entwicklung einer Herzschwäche kann mit entzündlichen Prozessen am Herzen einhergehen. Daher soll in diesem Projekt untersucht werden, welchen Beitrag regulatorische Immunzellen zum Erhalt der Herzfunktion leisten und ob diese Zellen einen Angriffspunkt für zukünftige Immuntherapien darstellen.

Herzschwäche bzw. Herzinsuffizienz bezeichnet eine schwerwiegende Funktionsstörung des Herzens. Aufgrund einer mangelhaften Pumpfunktion wird der Körper nicht mehr ausreichend mit Blut und damit die Organe mit Sauerstoff und Energieträgern versorgt. Die Herzinsuffizienz ist eine der Hauptursachen für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Zudem sind die Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisationen der Patienten von enormer gesundheitsökonomischer Bedeutung. Um neue therapeutische Interventionen entwickeln zu können, ist die detaillierte Analyse der pathologischen Mechanismen dieser Erkrankung unerlässlich.

Schützende Wirkung im Herzen?

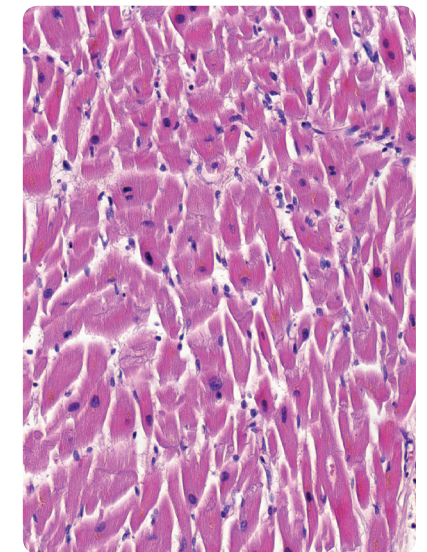
In den letzten Jahren konnte in verschiedenen Arbeiten eine schützende Wirkung sogenannter regulatorischer T-Zellen (Tregs) nachgewiesen werden.

Dabei handelt es sich um Zellen des Immunsystems, die eine entscheidende Rolle in der Gewährleistung der Selbsttoleranz spielen und eine mögliche fehlgerichtete Immunreaktion gegen körpereigene Strukturen verhindern. Sie modulieren die Funktion anderer Immunzellen wie beispielsweise Effektor-T-Zellen, wodurch sie bei Autoimmunerkrankungen und Krebserkrankungen von großer Bedeutung sind. Es ist bekannt, dass Treg-Zellen bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose, Herzinfarkt und dilatativer Kardiomyopathie (Erkrankung des Herzmuskels), eine protektive Wirkung entfalten können. Wie die Zellen ausgestattet sein müssen, um diese Wirkung zu zeigen, ist noch weitgehend unbekannt.

Von besonderem Interesse für unsere Forschung sind Moleküle, die die Wundheilung und Regeneration von geschädigtem Muskelgewebe vorantreiben.

Mithilfe eines besseren Verständnisses der Rolle von Treg-Zellen in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz können neue Ansätze für zukünftige Therapien erarbeitet und die organspezifischen Funktionen dieser Zellen untersucht werden.

Abb.: Herzmuskel





Mitarbeiter:
Dr. Sebastian Bittner
Veronika Hofmann
Brigitte Ruhland
Prof. Dr. Thomas Hehlhans
Prof. Dr. Markus Feuerer

Projekt 1.3 Synthetische Sensoren für Tregs

Künstliche Umgebungsscanner – ein neuartiges Konzept für Treg-basierte Zell-Therapie von chronischen Entzündungen und Autoimmunkrankheiten

In diesem Projekt werden künstliche Sensoren entwickelt, die regulatorischen Immunzellen helfen sollen, Entzündungen besser wahrnehmen und effektiver bekämpfen zu können. Hierzu werden Immunzellen mittels neuester Techniken umprogrammiert und mit neuen Funktionen ausgestattet, um völlig neue und innovative Therapie-konzepte zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen zu erarbeiten.

Das Immunsystem als effektiver Abwehr- und Schutzmechanismus des Körpers vor Pathogenen muss streng kontrolliert werden. Wichtig ist dabei die Unterscheidung zwischen körpereigenen Strukturen und fremden, potenziell gefährlichen Angreifern wie Bakterien, Viren und Pilzen. Fehlgeleitete Immunreaktionen gegenüber körpereigenen Strukturen aufgrund einer fehlenden Toleranz werden unter dem Begriff der Autoimmunkrankheiten zusammengefasst. Eine der wichtigsten Kontrollinstanzen des Körpers sind sogenannte regulatorische T-Zellen (Tregs).

Sie modulieren die Funktion anderer Immunzellen und verhindern so Autoimmunerkrankungen und Allergien. Interessanterweise konnten zahlreiche Forschungsarbeiten der letzten Jahre demonstrieren, dass Treg-Zellen für innovative Therapieansätze gegen Krankheiten wie rheumatoide Arthritis, Typ-1 Diabetes und chronisch entzündliche Darmerkrankungen geeignet sind. Zudem kann durch Einsatz von Tregs bei Organ- und Stamm-

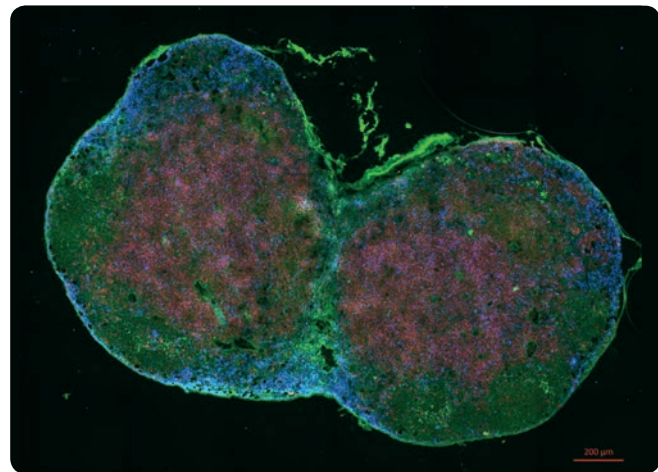


Abb.: Immunfluoreszenz-Bild eines reaktiven Lymphknotens

zelltransplantation auch die Abstoßungsreaktion gegenüber fremdem Gewebe und Zellen vermindert werden. In den letzten Jahren wurden diverse neue synthetische Verfahren entwickelt, um Immunzellen so zu verändern, dass sie neue Funktionen übernehmen.

Hightech-Treg-Zellen

Wir am RCI nutzen nun diese neuen biotechnologischen Hightech-Verfahren, um Tregs für therapeutische Zwecke umzuprogrammieren und zu verbessern. Dazu werden synthe-

tische Sensoren entwickelt, die es den Tregs erlauben sollen, entzündetes Gewebe in ihrer Umgebung aufzuspüren und anders wahrzunehmen. So sollen durch die Tregs unterschiedliche Entzündungsmoleküle mithilfe der künstlichen Sensoren entdeckt werden, damit sie ihre regenerative und schützende Wirkung direkt im entzündeten Gewebe entfalten können. Diese verbesserten und umprogrammierten Hightech-Zellen könnten in Zukunft bei der Therapie diverser entzündlicher (Autoimmun-) Krankheiten zum Einsatz kommen.

Projekt 1.4

Fibroblasten im Immunsystem

Funktionelle Charakterisierung der Interaktion von Fibroblasten mit dem Immunsystem zur therapeutischen Intervention

Fibroblasten sind Bindegewebszellen, die eine wichtige Rolle in der Wundheilung spielen. Wenn sie jedoch dereguliert werden, kann das zu fehlgeleiteten Wundheilungsprozessen führen bis hin zur Ausbreitung von Tumoren. Wir wollen untersuchen, welche Rolle das Immunsystem in diesem Prozess spielt und an welcher Stelle wir hier therapeutisch intervenieren können.



Mitarbeiter:
Dr. Lisa Schmidleithner
Marina Wuttke
Veronika Hofmann
Kathrin Schambeck
Prof. Dr. Thomas Hehlhans
Prof. Dr. Markus Feuerer

Die Struktur unterschiedlicher Gewebe wird durch die Zwischensubstanz definiert. Diese wird von Fibroblasten hergestellt und reguliert unter anderem Zell-Zell Kommunikation, Zell-Adhäsion und Zell-Differenzierung. Dementsprechend spielen Fibroblasten eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase in den Organen. Auch während der Wundheilung produzieren Fibroblasten verschiedene Proteine und treiben dadurch den Heilungsprozess voran. Angeregt werden sie durch Botenstoffe, die während der Immunreaktion im Rahmen einer Verletzung gebildet werden. Außerdem stellen sie selbst eine Reihe von Botenstoffen her, die im Falle einer Verletzung Zellen des Immunsystems aktivieren und so eine effektive Immunantwort unterstützen.

Fibroblasten spielen noch eine weitere nicht zu vernachlässigende Rolle im Immunsystem: Sie bilden Strukturen, welche die Interaktionen von Immunzellen ermöglichen und so die Immun-

antwort fördern. Daher sind Fibroblasten nicht nur für die allgemeine Homöostase notwendig, sondern auch für eine schnelle und zielgerichtete Immunantwort.

Werden Fibroblasten jedoch dereguliert, kann es zu einer Störung dieses Gleichgewichts kommen, was wiederum zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen kann. Beispielsweise kann unkontrollierte Wundheilung fibrotische Erkrankungen und deregulierte Immunantworten verursachen.

Des Weiteren haben sogenannte Tumor-assoziierte Fibroblasten eine unterstützende Wirkung im Tumorwachstum, indem sie eine Umgebung schaffen, die eine Ausbreitung von Tumorzellen fördert und die Anti-Tumor-Aktivität des Immunsystems hemmt.

Interaktion von Fibroblasten und Immunzellen als therapeutischer Angriffspunkt

Wir sind an der Interaktion zwischen Immunsystem und Fibroblasten interessiert. Wie modulier-

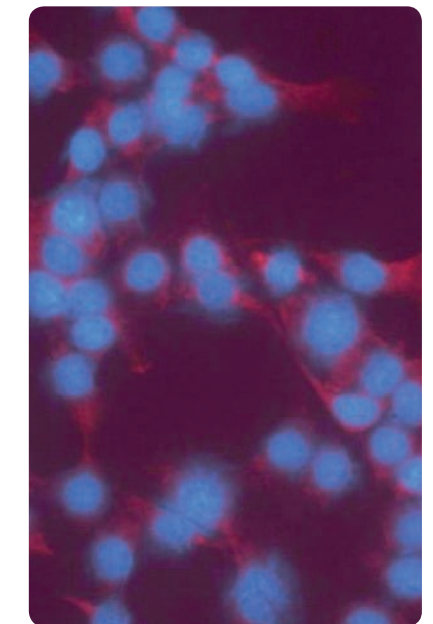


Abb.: Fibroblasten

ren Fibroblasten die Immunantwort? Wie aktiviert das Immunsystem Fibroblasten? Welche Rolle spielen unterschiedliche Zellen des Immunsystems in der Entwicklung, Differenzierung und Funktionalität von Fibroblasten? Und wie können wir in diese Interaktion eingreifen, um sicherzustellen, dass keine überschießenden Reaktionen vonseiten der Fibroblasten auftreten?



Projekt 1.5 Einfluss der mikrobiellen Diversität auf die Immunreaktion

Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht, den Einfluss des Mikrobioms und dessen bakterielle Metabolite auf die Immunantwort in Homöostase und bei Immunaktivierung zu untersuchen. Unser Ziel ist es, einerseits zelluläre Therapien mit Immunzellen zu unterstützen und andererseits Immunfunktionen zu modulieren, um Entzündungsreaktionen, Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung zu kontrollieren.



Mitarbeiter:
Christina Fischer
Dorothea Weber-Steffens
Prof. Dr. Thomas Hehlhans

Die Körperoberfläche des Menschen wird von unzähligen Mikroorganismen besiedelt, die in ihrer Gesamtheit als Mikrobiom bezeichnet werden. Diese komplexen Gemeinschaften von Bakterien leben in einem symbiontischen Verhältnis mit dem Wirt. Ein Vorteil für den Wirt ist beispielsweise die Kolonisierung symbiontischer Bakterien, wodurch die Ansiedelung von pathogenen Bakterien auf der Haut, der Lunge, dem Gastrointestinaltrakt und anderen Körperoberflächen verhindert wird. Außerdem helfen Bakterien dabei, für den Menschen eigentlich unverdauliche Lebensmittelkomponenten zu metabolisieren

und führen so dem Körper essenzielle Nährstoffe und Energie zu. Darüber hinaus ist gezeigt, dass Änderungen in der mikrobiellen Diversität mit einem veränderten Vorkommen an mikrobiellen Metaboliten einhergeht und dadurch Effektorfunktionen von Immunzellen beeinflusst werden. Mithilfe von selbst etablierten Modellsystemen wird untersucht, welche bakteriellen Metabolite zur Regulation von Effektorfunktionen in unterschiedlichen Immunzellen während der Homöostase und bei der Immunaktivierung im Krankheitsfall beitragen und welche molekularen Steuerungsmechanismen hierbei zu Grunde liegen.

Ziel ist es, die über die mikrobielle Diversität gesteuerten Effektormechanismen von Immunzellen zu identifizieren und diese gezielt für eine personalisierte Immuntherapie nutzbar zu machen.

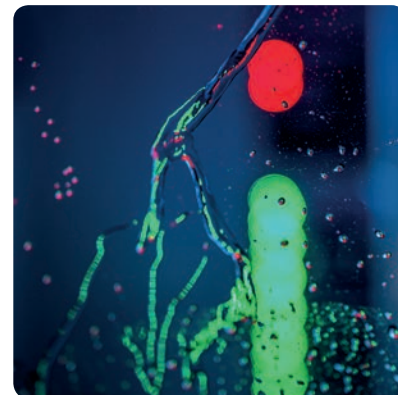


Abb.: Schematische Darstellung einer Bakterien-Immunzell-Interaktion

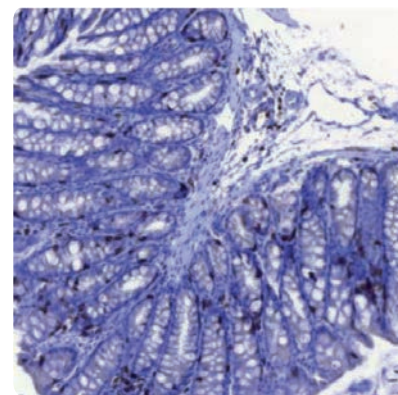


Abb.: Hämatoxylin-Eosin-Färbung eines Darmquerschnitts

Projekt 1.6 Immuntoleranz der Haut

Einbindung des Haut-assoziierten lymphatischen Gewebes zur therapeutischen Intervention

Wir beschäftigen uns mit dem Immunsystem der Haut. Hierbei gehen wir der Frage nach, wie Haut-assoziierte Immunantworten durch den dauerhaften Kontakt mit der Umwelt beeinflusst werden. In diesem Zusammenhang versuchen wir die Schaltstellen des Immunsystems zu verstehen, die zur Aufrechterhaltung der immunologischen Balance (Immuntoleranz) beitragen. Unser Ziel ist es, in diese Schaltstellen eingreifen zu können, um fehlgeleitete Immunantworten zu korrigieren.

Die Haut stellt mit einer Fläche von 2 m² eines der größten Organe unseres Körpers dar. Durch die direkte Exposition zur Umwelt ist sie täglichen Reizen ausgesetzt, die neben mikroskopisch kleinen Wunden auch massive Verletzungen verursachen können. Diese Szenarien spielen sich zwar an der Oberfläche ab, bleiben für unser Immunsystem dennoch nicht unsichtbar. Unsere Haut ist mit speziellen Kommunikationssystemen (Lympe) durchsetzt, welche die Ereignisse direkt an die Schaltzentralen des Immunsystems weiterleiten. Dieses auch als „lymphatisches System“ bezeichnete Netzwerk steht in der Komplexität dem Gehirn in keiner Weise nach. In den Lymphknoten, die über das lymphatische System im permanenten Kontakt mit der Haut stehen, erfolgt die Einleitung von Regenerationsprogrammen, die zur Wiederherstellung einer gesunden Haut benötigt werden. Dies ist ein schmaler Grat und erlaubt unzählige Kontrollfunktionen sind

notwendig, um eine Immunantwort gegen unser eigenes Gewebe zu unterdrücken.

Fehlgeleitete Immunreaktionen können zu Autoimmunkrankheiten führen

Dieser Mechanismus funktioniert nicht immer richtig, wodurch fehlgeleitete Immunreaktionen zu einer großen Zahl bekannter Volkskrankheiten wie Rheumatoide Arthritis und Multiple Sklerose führen. Aber auch bei Tumoren und Transplantatabstoßung ist die immunologische Balance gestört.

Mit unserem Projekt möchten wir die Schaltstellen des Immunsystems entschlüsseln, die an der Koordination der Immunzellen beteiligt sind. Hierbei fokussieren wir uns auf das Immunsystem der Haut, in der die immunologische Balance (Immuntoleranz) aufgrund von Umwelteinflüssen ständig neu eingestellt werden muss.



Mitarbeiter:
Prof. Dr. Uwe Ritter
Prof. Dr. Markus Feuerer

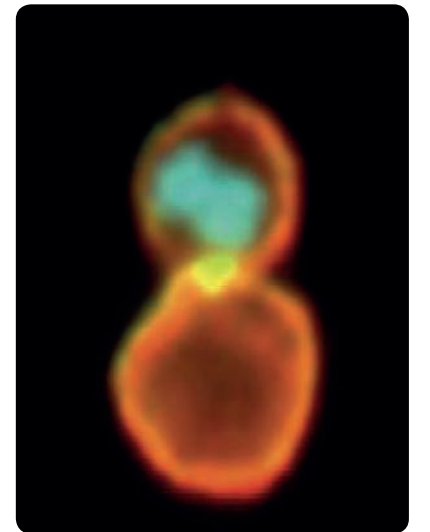


Abb.: Das Bild zeigt die Interaktion von zwei Immunzellen. An der gelben Stelle kommt es zum Austausch von Informationen, die über die Art der Immunantwort entscheiden.

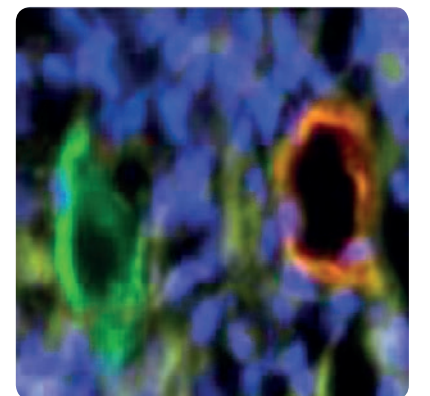


Abb.: Die Abbildung zeigt Blut- (rot) und Lymphgefäße (grün) der Haut.

2

Abteilung für Interventionelle Immunologie

Zentrale Forschungsfrage:
Wie kommunizieren Tumorzellen mit Immunzellen und wie durchbrechen wir die Immunresistenz von Tumoren?



Prof. Dr. Philipp Beckhove

Forschungsschwerpunkt

Die Abteilung untersucht zelluläre und molekulare Mechanismen, die Immunzellen zur Heilung und Kontrolle von Tumorerkrankungen nutzen. Hierauf aufbauend werden neue Tumorimmuntherapie-Ansätze entwickelt, die in frühen klinischen Studien am RCI oder zusammen mit Partnern erprobt werden. Besondere Schwerpunkte liegen in der Charakterisierung von Determinanten erfolgreicher und erfolgloser Immunabwehr von Tumoren durch T-Lymphozyten sowie der Identifikation und Aufklärung immunregulatorischer Gene und Signalwege in Tumorzellen. Hierzu charakterisiert die Abteilung tumorspezifische T-Zellantworten in humanem Blut, Knochenmark und Tumorgewebe. Beispiele erfolgreicher Translation dieser Forschung sind der adoptive Transfer tumorreaktiver Gedächtnis-T-Zellen aus dem Knochenmark, die Rekrutierung tumorspezifischer T-Zellen in Tumorgewebe durch niedrig dosierte Röntgenstrahlung sowie die Kooperation mit Pharma- und Biotech-Unternehmen, die mithilfe unserer Erkenntnisse zu Immun-Checkpoint-Molekülen neue Therapeutika für die Krebsimmuntherapie entwickeln. Die Abteilung besitzt eine direkte Anbindung an die Klinik und Poliklinik für Innere Medizin Klinik III (Hämatologie/Onkologie) des UKR und bietet so exzellente Voraussetzungen für patientennahe immunologische Forschung und deren klinische Translation.

Aktuelle Projekte

Die Abteilung bearbeitet derzeit folgende Projekte:

- A. Systematische Identifikation des Repertoires von Immun-Checkpoint- und Immun-Resistenz-Genen in Tumorzellen mithilfe von Single Cell Deep-Sequencing-Verfahren/ RNAi-basierter Hochdurchsatz-Screening-Plattform**
- B. Aufschlüsselung der Wirkmechanismen und Signalwege ausgewählter Immun-Checkpoint-/Immun-Resistenz-Gene mithilfe molekulargenetischer Manipulation an Immunzellen und Tumorzellen; Einleitung von Drug Development Programmen zur therapeutischen Blockade u.a. in Partnerschaften mit Pharma-Unternehmen**
- C. Entwicklung neuer TRUCK-Konzepte für genmanipulierte T-Zell-Therapien zur lokalen Blockade immunregulatorischer Gene**
- D. Untersuchungen zur Induktion und Konversion regulatorischer T-Zellen aus tumorspezifischen Tconv-Zellen im Knochenmark und Tumormikromilieu mithilfe von siRNA-basierten Hochdurchsatz-Screeningverfahren**
- E. Untersuchungen zu spontan und therapeutisch induzierten tumor-spezifischen T-Zellantworten in Tumorpatienten und deren klinische Relevanz**



Mitarbeiter der Abteilung für Interventionelle Immunologie

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

GE Y, et al., Tumor-Specific Regulatory T Cells from the Bone Marrow Orchestrate Antitumor Immunity in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res* 2019; 12:1998-2012

RAPP C, et al., Identification of T cell target antigens in glioblastoma stem-like cells using an integrated proteomics-based approach in patient specimens. *Acta Neuropathol* 2017; Aug;134(2):297-316

F. SCHMITZ-WINNENTHAL, et al., A phase 1 trial extension to assess immunologic efficacy and safety of prime-boost vaccination with VX001, an oral T cell vaccine against VEGFR2, in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2018; Jan 16;7(4):e1303584

DETLING S, et al. Identification of CRKII, CFL1, CNTN1, NME2, and TKT as Novel and Frequent T-Cell Targets in Human IDH-Mutant Glioma. *Clin Cancer Res* 2018;24(12):2951-2962.

Drittmittel (Auswahl)

EU-PAVE A nanovaccine Approach for the treatment of Pancreatic Cancer (2019-2023)
 DKH Konsortium T-Lock - TP4 Unravelling immune resistance mechanisms in melanoma cells via RNAi screening (2019-2022)
 FOR 2127 Selektion und Adaptation während der metastatischen Krebsprogression, 02/2018-01/2021
 SFB-TRR-221 Steuerung der GvHD und GvL (2018-2022)
 FOR 2858 The role of TSPO in immune control of glioblastoma (2019-2022)

Kooperationen (Auswahl)

Prof. L. Klein, LMU, München
 Prof. B. Brors, DKFZ, Heidelberg
 Prof. P. Hau, Universität Regensburg
 Prof. C. Herold-Mende, Universität Heidelberg

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Prof. Dr. Philipp Beckhove
 Dr. Slava Stamova
 Dr. Valentina Volpin
 Dr. Anchana Rathinasamy
 Dr. Maria Xydia

Doktoranden

Franziska Durst
 Julian Sax
 Ayse Nur Menevse

Technisches Personal

Birgitta Ott-Rötzer
 Karin Holz
 Jasmin Mühlbauer
 Heiko Smetak
 Sabine Termer (Sekretariat)



Dr. Maria Xydia

Projekt 2.1 Der Ursprung tumorfördernder regulatorischer T-Zellen in Tumorpatienten

Wie lässt sich ein Komplize blockieren?

Suppressor Tregs (regulatorische T-Zellen) hemmen die Zerstörung des Tumors. Sie treten verstärkt in Krebspatienten auf und verringern deren Überlebenschancen. Die Forscherin untersucht die Entwicklung von Tregs und möchte Faktoren entdecken, die Anhäufung und Funktionalität der Tregs im Tumor antreiben. Solche Faktoren könnten als Ziel für Medikamente, Antikörper oder speziell hergestellte T-Killerzellen mit Blick auf eine effiziente Krebsimmuntherapie genutzt werden.

Unser Immunsystem ist mit T-Zellen bewaffnet, die mithilfe von T-Zell-Rezeptoren (TCR) zwischen Fremdantigenen und körpereigenen Antigenen unterscheiden können. Jede T-Zelle ist mit einzigartigen TCRs ausgestattet, die nur bestimmte Antigene erkennen, binden und zur spezifischen Aktivierung der T-Zelle führen.

Während T-Killerzellen Tumore erkennen und zerstören, bremsen Suppressor Tregs die Killer, um vor Schäden am gesunden Gewebe zu schützen. Gleichzeitig hemmen sie damit aber auch die Zerstörung des Tumors. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch nicht geklärt. So konnte in Tierversuchen bisher gezeigt werden, dass vom Tumor produzierte Substanzen die Proliferation der Tregs anregen, aber auch die Umwandlung von Killerzellen in Suppressorzellen bewirken.

TCR-Fingerabdruck deutet auf gemeinsame Vorfahren hin

Die Immuntherapie zielt darauf ab, die Menge an Killerzellen im Tumor zu steigern. Deshalb untersucht Dr. Maria Xydia, inwieweit Killerzellen bei Krebspatienten ihre zerstörerische Kraft behalten oder sich in tumorfördernde

Suppressoren wandeln. Mithilfe von Laserstrahlen isolierte die Forscherin einzelne T-Zellen aus Tumoren und Blut von Brustkrebspatientinnen und sequenzierte das genetische Material der einzelnen Zellen, um ihren TCR-Fingerabdruck und ihre Funktionalität zu bestimmen.

Dabei entdeckte sie Gemeinsamkeiten von Killerzellen aus Blut und Tumor, die auf gemeinsame Vorfahren hindeuten, die in den Tumor eingewandert waren. Dies war bei Suppressorzellen aus Blut und Tumor nicht der Fall. Allerdings fanden sich auch im Vergleich von Killerzellen und Suppressorzellen Gemeinsamkeiten, was deren Ursprung in derselben T-Zelle zeigt. Bei genauer Analyse der in einzelnen Zellen exprimierten Gene, konnte die Forscherin unter den aktivierten T-Zellen gemeinsame Vorfahren identifizieren, die erst kurz zuvor auf ihr Antigen gestoßen waren und noch keine Killer- oder Suppressor-Identität entwickelt hatten.

Laut ihrer bioinformatischen Analysen können sich aktivierte T-Zellen zu starken Killern oder zu starken Tumorunterstützern entwickeln. Die Forscherin bestimmte nun 1662 potenziell daran beteiligte Gene. Hiervon wurde ein Zytokin ausgewählt, das von Franziska Durst hinsichtlich seiner tumorfördernden Rolle untersucht wird. Somit sollen neue Ansätze für effiziente Krebsimmuntherapien gefunden werden.

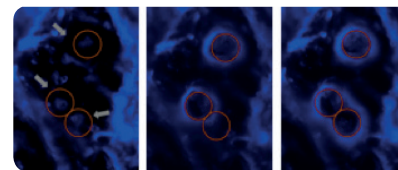


Abb.: Isolierung einzelner T-Zellen aus Brusttumoren (blau) mittels Laserstrahl.

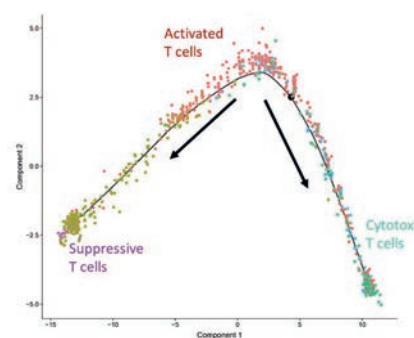


Abb.: Aktivierte Einzelzellen wandeln sich in Tumorkillerzellen oder tumorfördernde Suppressoren um.



Dr. Anchana Rathinasamy

Projekt 2.2 Migration regulatorischer T-Zellen in den Tumor

Regulatorische T-Zellen wandern vom Knochenmark in den Tumor

Im Projekt wird die Rolle von Treg im Tumor genauer betrachtet. Hierzu sollen spezifische Migrationssignale identifiziert werden, welche die Migration von regulatorischen T-Zellen (Tregs) in den Tumor steuern. Die Ergebnisse sollen die Entwicklung therapeutischer Strategien zur Eindämmung von Tregs im Tumor und infolgedessen die Verbesserung der Anti-Tumor-Immunität im Patienten ermöglichen.

Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind ein spezieller Zelltyp, der Immunzellen unterdrückt, die eigentlich gegen Krebs vorgehen sollten. Diese Hemmung der Anti-Tumor-Immunität führt zu vermehrtem Tumorwachstum, schlechten klinischen Ergebnissen und einem verminderten Überleben der Patienten.

Das Knochenmark (KM) ist ein primäres lymphatisches Organ und an der peripheren Toleranz gegenüber Selbstantigenen beteiligt. Es wird auch von Tregs zur Rezirkulation bevorzugt und trägt bei Krebspatienten so zur Toleranz gegenüber potenziellen Tumorantigenen bei.

Forschungsschwerpunkte von Dr. Rathinasamy sind das Verständnis der Kompartimentierung von tumorantigen-spezifischen Tregs im KM, Blut und Tumor sowie die Identifizierung von Mechanismen, die zur Mobilisierung von tumor-spezifischen Tregs vom Knochenmark in den Tumor beitragen.

Mammoglobin ist ein bei Brusttumoren überexprimiertes Antigen. Die Forscherin fand verringerte Frequenzen von mammoglobin-

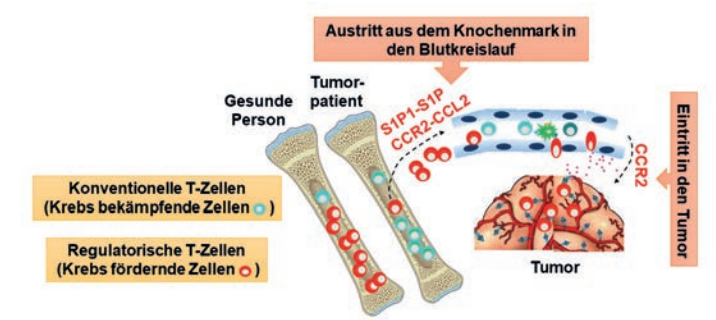
spezifischen Tregs im KM von Brustkrebspatientinnen, die mit erhöhten Frequenzen im Blut und im Tumor korrelierten. Dies deutet darauf hin, dass tumorantigen-spezifische Tregs aus dem Knochenmark mobilisiert werden und den Tumor über das Blut erreichen.

Migrationsmarker S1P1 und CCR2 korrelieren mit dem Auftreten von Tregs im Tumor

So konnten zwei wichtige Migrationsmarker, S1P1 und CCR2, identifiziert werden, die von tumorantigen-spezifischen Tregs im KM hoch exprimiert werden. Die Liganden dieser Marker (S1P und CCL2) zeigen einen Konzentrationsgradienten vom KM (niedrig)

zum Blut (hoch), was zu einem bevorzugten Austritt von tumorantigen-spezifischen Tregs aus der KM ins Blut führt. Die Expression des CCR2-Liganden CCL2 im Brusttumorgewebe führte somit zur Akkumulation von Tregs im Brusttumorgewebe.

Bei Krebspatienten trägt die Mobilisierung von antigenspezifischen Tregs aus dem KM nicht nur zu deren Anhäufung im Tumor bei, sondern auch zu einem schlechten klinischen Outcome. Daher kommen die Hemmung erhöhter S1P-Spiegel im Blutplasma und die Verwendung monoklonaler Antikörper zur Blockade von CCR2 als zukünftige therapeutische Strategie infrage, um die Zahl der Tregs im KM einzudämmen und dadurch die Treg-Infiltration in den Tumor zu reduzieren.



Schematische Repräsentation der Wanderung von regulatorischen T-Zellen vom Knochenmark in das Tumorgewebe



Dr. Valentina Volpin

Projekt 2.3 Neuen Molekülen auf der Spur im Kampf gegen Krebs

CAM-Kinase macht Tumorzellen resistent gegen Immuntherapien. CAM-Kinase-Inhibitoren könnten die Krebsbehandlung verbessern.

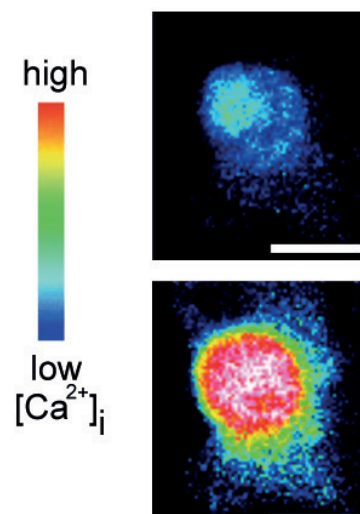
Trotz enormer Fortschritte in der Immuntherapie von Krebserkrankungen ist eine Vielzahl von Patienten mit hämatologischen Malignitäten, wie dem multiplen Myelom, immer noch gegen derzeit verfügbare immuntherapeutische Strategien resistent. Die Wissenschaftler wollen nun neue tumorassoziierte Moleküle (sogenannte Immun-Checkpoint-Moleküle) identifizieren, die zur Resistenz der Tumorzellen gegen das Immunsystem beitragen. Das Ausschalten identifizierter Kandidatenmoleküle könnte neue Therapiemöglichkeiten bieten.

Durch die Expression verschiedener Immun-Checkpoint-Moleküle können Tumorzellen ihre Resistenz gegenüber Immunangriffen fördern und die Funktionalität von Immunzellen einschränken. Bisher wurden in einer Studie etwa 3000 Kandidaten-Moleküle untersucht, von denen die Wissenschaftler vom RCI das Molekül CAMK1D für weitere Studien auswählten. Die CAM-Kinase CAMK1D ist in verschiedenen hämatologischen und soliden Tumoren exprimiert. Darüber hinaus fanden die Wissenschaftler bereits, dass es insbesondere in Tumorentitäten eine Rolle spielt, die resistent gegen die derzeit bereitgestellten Immuntherapien sind. Gezeigt wurde auch, dass die Tumoresistenz durch einen intrinsischen Mechanismus vermittelt wird, der mit der Zelltod-Signalkaskade interferiert.

Die Arbeitsgruppe konnte CAMK1D mittels molekularer Scheren in Tumorzellen abschalten und zeigen, dass dies zu einer erhöhten Anfälligkeit der Tumorzellen gegenüber Immunzellen (T-Zellen) führt. Die Depletion des Moleküls in den Tumorzellen ermöglicht es, dass die mit Killerrezeptoren bewaffneten T-Zellen die Tumorzellen töten. Dies steigert die Hoffnung auf

Therapiemöglichkeiten für eine große Zahl von Krebspatienten.

Zur Reproduktion der immun-suppressiven Rolle von CAMK1D nutzen die Wissenschaftler verschiedene Mausmodelle. In diesen zeigten Tumorzellen ohne CAMK1D-Expression eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Immunsystem, und das Wachstum der Tumore war im Vergleich zu Tumoren mit CAMK1D signifikant vermindert.



Entwicklung eines CAMK1D-Inhibitors, um Tumorzellen in den Tod zu treiben

Gemeinsam mit einem Pharma-Unternehmen entwickelten die Wissenschaftler ein kleines Molekül, das zur Hemmung des Immun-Checkpoint-Moleküls auf Proteinebene und zu gesteigertem Tumorzelltod führte.

Die Ergebnisse fanden sich für hämatologische und solide Tumoren (wie z.B. Melanom), was die Rolle von CAMK1D in unterschiedlichsten Tumorentitäten unterstreicht. Das identifizierte Molekül eröffnet daher neue Horizonte für den Einsatz von Immuntherapien zusätzlich zu Standardtherapien bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen.

Abb.: Tumorzelle vor (oben) und nach (unten) dem Auftreffen von T-Zellen. Die mit Killerrezeptoren bewaffneten T-Zellen induzieren Signale (rot), die zum Absterben der Tumorzellen führen.

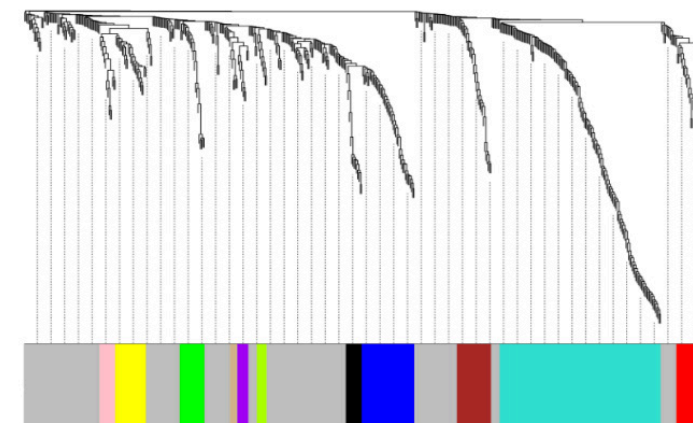
Projekt 2.4 Auf dem Weg zur individuellen Immuntherapie

Bioinformatische Analysen geben tieferen Einblick in die Herausforderungen einer erfolgreichen Immuntherapie

Mithilfe bioinformatischer Ansätze werden individuelle Co-Expressionscluster von Immun-Checkpoint-Molekülen identifiziert, die gemeinsam reguliert und von Krebszellen genutzt werden, um vielfältigen Attacken des Immunsystems zu begegnen. Diese Heterogenität zeigt die komplexen Herausforderungen für die Immuntherapie von Krebs. Mit den bioinformatischen Analysen trägt das RCI zu einem tieferen Verständnis von Tumorerkrankungen bei und bereitet den Weg zur personalisierten, zielgerichteten Immuntherapie – nicht nur von Krebs.

Die Entwicklung von Immuntherapien im Kampf gegen Krebs ist in den letzten Jahren zu einem der größten Schwerpunkte der Tumorforschung herangewachsen. Leider spricht nur eine Minderheit von Patienten auf gängige Therapien an. In der sogenannten Immun-Checkpoint-Therapie werden verschiedene Moleküle durch Antikörper oder Hemmstoffe blockiert, die Tumorzellen häufig gegen Immunzellen resistent machen. Durch die Blockade soll das Immunsystem gestärkt werden, um krankhafte Zellen zu beseitigen. In dem hier vorgestellten Projekt wird die Frage untersucht,

wieso viele Patienten nicht auf Immuntherapien ansprechen, und welche molekularen Umwege Krebszellen zur Resistenzentwicklung nutzen. Bisher wurden in der Arbeitsgruppe Interventionelle Immunologie mehrere hundert potenzielle Immun-Checkpoint-Moleküle gefunden und einige davon in ihrer genauen Funktion in Bezug auf Krebs untersucht. Mithilfe eines bioinformatischen Ansatzes soll nun betrachtet werden, inwiefern die verschiedenen Moleküle gemeinsam reguliert werden und funktionell miteinander interagieren.



Julian Sax

Hierbei konnten bereits sogenannte co-exprimierte Gencluster identifiziert werden, d.h. Molekülgruppen, die gemeinsam herauf- oder herunterreguliert werden und somit miteinander korrelieren. Diese Cluster treten sehr heterogen auf: Manche scheinen lediglich in einer Krebsart vorzukommen, während andere in vielen verschiedenen zu finden sind. Gleichzeitig gibt es große patientenindividuelle Unterschiede. Während ein bestimmtes Cluster in einem Patienten sehr aktiv ist, scheint es in einem anderen inaktiv zu sein. In letzterem zeigt sich dann ein anderes Cluster heraufreguliert. Diese Heterogenität erklärt, wieso es so schwierig ist, eine für möglichst viele Patienten wirksame Therapie zu finden. Deshalb wird sich die Forschung in Zukunft in Richtung einer individualisierten Therapie entwickeln (müssen), die bestmögliche Erfolge mit geringen Nebenwirkungen kombinieren lässt.

Abb.: Genbaum aus Daten von Hirntumoren. Die einzelnen Farben stellen Cluster von Molekülen dar, die miteinander korrelieren. Diese können gemeinsam biologische Funktionen übernehmen und von Tumoren genutzt werden, um die Angriffe des Immunsystems zu umgehen.



Dr. Slava Stamova

Projekt 2.5 TRUCK T-Zellen zur Freisetzung von Molekülen für die Blockade von Immun-Checkpoints

Synthetische Immunologie zur Herstellung effizienter Waffen gegen Krebs

Das Verständnis, wie Krebszellen dem Immunsystem entgehen, ist entscheidend für die Entwicklung neuer Therapien und Strategien für die Immuntherapie in der Onkologie. Am RCI wird ein neuer Ansatz mit genetisch modifizierten Immunzellen entwickelt, die mit neuen Rezeptoren ausgestattet sind und Hemmstoffe gegen die Fluchtmechanismen der Tumoren freisetzen. Ziel ist es, die Krebszellen auszulöschen.

Als Wächter des Immunsystems können T-Zellen Tumorzellen erkennen und abtöten. Bösartige Tumorzellen verstecken sich aber vor Immunzellen, indem sie Erkennungsmoleküle auf ihrer Oberfläche löschen. Darüber hinaus können Krebszellen die normalerweise vom Immunsystem genutzten Steuerelemente kapern. Hierzu exprimieren sie Liganden, die mit inhibitorischen Rezeptoren (Immun-Checkpoint-Rezeptoren) auf den T-Zellen interagieren und so die Funktionalität der T-Zellen dämpfen. Verschiedene, auf Immun-Checkpoints zielende blockierende Antikörper, z.B. gegen PD-1, CTLA-4 u.a., wurden bereits erfolgreich in der Klinik eingesetzt; eine systemische Anwendung dieser Antikörper kann aber im Patienten auch zu schweren Nebenwirkungen führen.

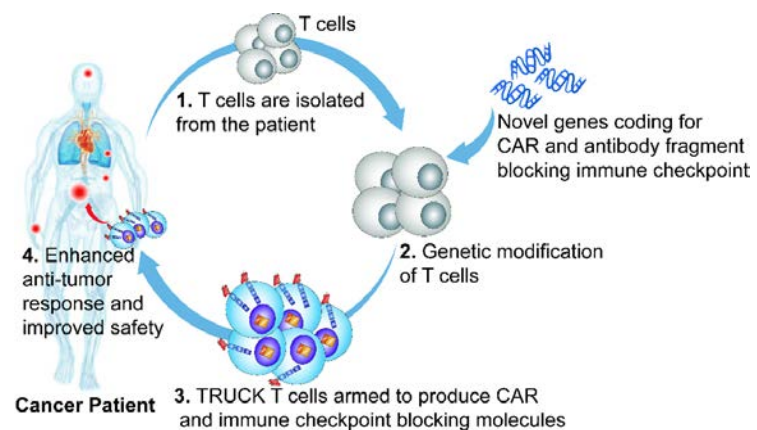
CEACAM6 Immun-Checkpoint mit großem Potenzial für die Immuntherapie

CEACAM6 ist auf vielen Tumor-entitäten exprimiert. Es interagiert mit seinem Gegenstück CEACAM1, das auf T-Zellen exprimiert ist und die Hemmung der T-Zell-Funktion vermittelt. CEACAM6 fördert so die Tumorprogression und spielt eine Rolle bei der T-Zell-Hemmung.

Dr. Stamova hat ein Fragment eines blockierenden Antikörpers gegen CEACAM6 hergestellt, das in die Interaktion von CEACAM6 und CEACAM1 eingreifen kann. Um Nebenwirkungen einer Hemmung von Immun-Checkpoints zu vermeiden, könnten die blockierenden Antikörper lokal in die Mikroumgebung des Tumors eingebracht werden.

In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. H. Abken stellte die Forscherin mittels synthetischer Immunologie sogenannte TRUCK T-Zellen her. Hierfür wurde das Gen für einen Chimären Antigen-Rezeptor (CAR) eingebracht, der Tumorantigene auf der Oberfläche von Tumorzellen erkennt. Dazu wurde das Gen für das

CEACAM6-blockierende Antikörperfragment eingebracht. Die erzeugten TRUCK-T-Zellen können so die sonst unsichtbaren Krebszellen auffinden und zerstören. Die T-Zell-Aktivierung über die CAR induziert die Freisetzung des blockierenden Antikörperfragments. Durch das Aufheben der hemmenden Wirkung von Immun-Checkpoints wird die Funktionalität der T-Zellen wiederhergestellt und ihre Wirksamkeit beim Abtöten von Tumorzellen deutlich verbessert. Dieser neuartige Ansatz der synthetischen Immunologie kann die Effizienz der bestehenden adoptiven T-Zell-Therapien und die Sicherheit der Aufhebung von Immun-Checkpoint-Blockaden verbessern.



Projekt 2.6 Entdeckung neuer Immunwirkstoffe im Gehirn

Ansatzpunkt zur Behandlung von Hirntumoren und Multipler Sklerose

Gehirnzellen und Immunzellen kommunizieren durch Signale (Botschaften) miteinander. Wenn diese fehlerhaft sind oder in zu großer Zahl gesendet werden, kann dies zu Glioblastom oder Multipler Sklerose führen. Die Wissenschaftler arbeiten an der Entdeckung neuer Proteine, die für die Kommunikation zwischen Gehirnzellen und Immunzellen wichtig sind. Ziel ist es, durch Blockade oder Aktivierung der Proteine die Zell-Zell-Kommunikation und letztlich die Behandlung von Multiple-Sklerose- und Glioblastom-Patienten zu verbessern.

Unsere Immunzellen können normalerweise zwischen gesunden Zellen und Tumorzellen unterscheiden, indem sie deren Proteine auf der Zelloberfläche prüfen. Wenn sie Tumorzellen erkennen, sollten sie diese angreifen und töten. Allerdings entwickeln viele Tumorzellen Resistenzmechanismen; so können beispielsweise Glioblastomzellen (Hirntumorzellen) auf ihrer Oberfläche Proteine präsentieren, welche die Aktivität der Immunzellen blockieren. Hierdurch entgeht der Tumor dem Angriff der Immunzellen und wächst weiter. Autoimmunerkrankungen wiederum entstehen, wenn unser Immunsystem gesunde Zellen

angreift. So werden beispielsweise bei Multipler Sklerose die Gehirnzellen (Oligodendrozyten) von Immunzellen attackiert, weil Oberflächenproteinen verändert sind. Dies resultiert dann in der Schädigung von Neuronen. Im Rahmen des Projekts sollen wichtige Proteine auf der Zelloberfläche der menschlichen Gehirnzellen identifiziert werden, die bei der Entwicklung von Glioblastom und Multipler Sklerose von Bedeutung sind.

Identifikation von Gehirnzellproteinen, die Immunzellen beeinflussen

Bisher haben wir 4160 Proteine untersucht und dabei 126 Proteine gefunden, die für Gehirnzellen bei der Interaktion (Kommunikation) mit Immunzellen wichtig sein könnten. Von diesen haben wir zwei Protein-Kandidaten ausgewählt, welche die Funktion von Immunzellen verändern könnten, wenn sie in den Gehirnzellen aktiviert oder blockiert werden. So könnte eine Blockade dieser zwei Proteine bei Multiple-Sklerose-Patienten dazu führen, dass zytotoxische Immunzellen den Angriff auf die Gehirnzellen stoppen. Bei Glioblastom-Patienten wiederum könnte eine Aktivierung der Proteine dazu führen, dass Immunzellen besser funktionieren und die Tumorzellen angreifen. Derzeit untersuchen wir die Rolle dieser Proteine im Detail.



Ayse Nur Menevse

zellen bei der Interaktion (Kommunikation) mit Immunzellen wichtig sein könnten. Von diesen haben wir zwei Protein-Kandidaten ausgewählt, welche die Funktion von Immunzellen verändern könnten, wenn sie in den Gehirnzellen aktiviert oder blockiert werden. So könnte eine Blockade dieser zwei Proteine bei Multiple-Sklerose-Patienten dazu führen, dass zytotoxische Immunzellen den Angriff auf die Gehirnzellen stoppen. Bei Glioblastom-Patienten wiederum könnte eine Aktivierung der Proteine dazu führen, dass Immunzellen besser funktionieren und die Tumorzellen angreifen. Derzeit untersuchen wir die Rolle dieser Proteine im Detail.

„Bei Multiple-Sklerose- und Glioblastom-Patienten senden Gehirnzellen schädliche Botschaften an Immunzellen.“

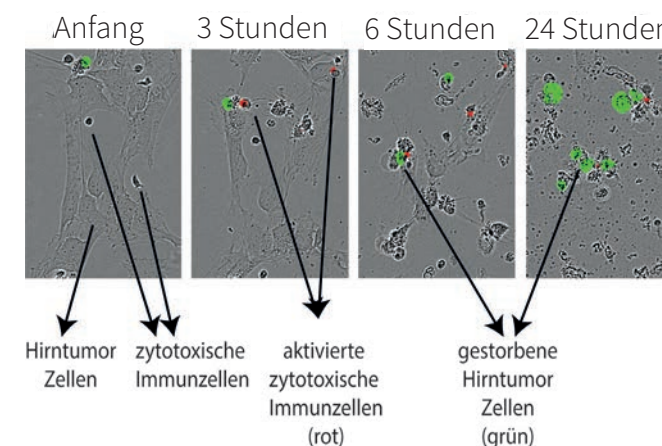


Abb.: Echtzeit Live-Imaging einer Co-Kultur von Immunzellen und Hirntumorzellen



Dr. Anchana Rathinasamy

Projekt 2.7 Plattform für autologe Tumor-TIL-Kulturen

Auf dem Weg zur personalisierten
Krebsbehandlung

Zum besseren Verständnis, Vorhersage und Erreichen der Rückbildung eines Tumors nach Immuntherapie ist eine eingehende Analyse der spontanen sowie der medikamenten-modulierten Interaktionen zwischen den primären Tumorzellen und den autologen tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) erforderlich. Hierfür haben wir ein autologes Tumorzell-T-Zell-Kultursystem *in-vitro* etabliert und wollen so zur Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die personalisierte Krebsbehandlung beitragen.

Auch wenn es vielversprechende Immuntherapien in der Krebsbehandlung gibt, bleiben etliche Patienten refraktär oder entwickeln Resistenzen. Dies lässt sich hauptsächlich auf unterschiedliche Immunreaktionen der einzelnen Patienten zurückführen. Daher ist es wichtig, die Reaktionen der Patienten auf eine Therapie individuell zu überwachen und patientenindividuelle Behandlungsschemata zu entwickeln.

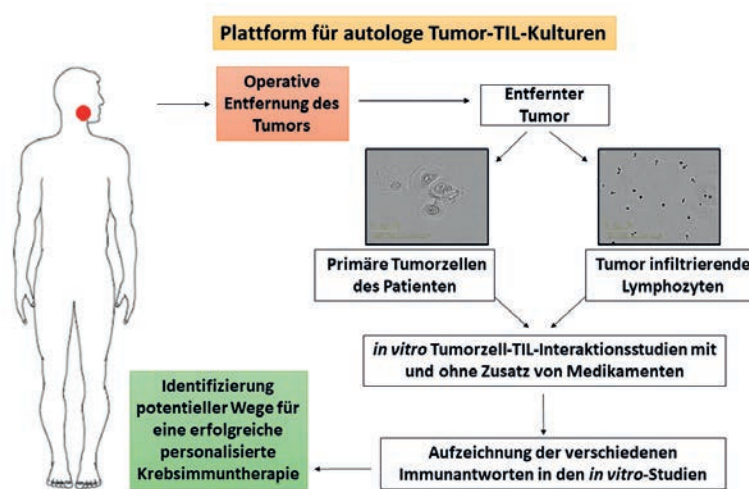
Immunzell-Tumor-Interaktion *in-vitro* verfolgen

Mit diesem Ziel haben wir ein autologes *In-vitro*-Zellkultursystem etabliert, das Wachstum und Expansion von Primärtumorzellen und TILs aus Patiententumoren ermöglicht. Hiermit lassen sich T-Zell-Antworten und das Absterben der Tumorzellen für jeden einzelnen Patienten *in vitro* überwachen und erfolgreiche personalisierte Krebsimmuntherapien (weiter-) entwickeln.

Die im RCI entwickelte autologe Tumor-TIL-Kultur-Plattform integriert die Kliniken, soll weitere Kooperationsprojekte erleichtern und ggf. zusammen mit dem Comprehensive Cancer Center Ostbayern (CCCO) zu einer Biobank weiterentwickelt werden.

Nach Zustimmung des einzelnen Patienten isolieren, kultivieren und lagern wir die vom Patienten gewonnenen autologen Tumorzellen und TILs, Serum, peripheren mononukleären Blutzellen, gefrorenen Tumorschnitte u.a. Material, um die Reaktion des einzelnen Patienten auf eine Therapie zu seinem eigenen Wohl zu untersuchen.

Mithilfe der Plattform wollen wir auch die wissenschaftliche Gemeinschaft mit Daten und Erkenntnissen zur Immuntherapie unterstützen, um diese mit dem Ziel erfolgreicher personalisierter Krebstherapien in die Klinik zu bringen.





3

Juniorguppe Immunonkologische Epigenetik

Dr. Christian Schmid



Zentrale Forschungsfrage:
**Was hindert Immunzellen daran,
Krebs abzuwehren?**

Forschungsschwerpunkt

Die Vergabe des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin würdigte 2018 James P. Allison und Tasuku Honjo für die Entdeckung inhibitorischer Signalwege (sogenannte Immune-Checkpoints), welche die Aktivität von T-Zellen hemmen. Dieses Phänomen limitiert auch die Funktion von T-Zellen bei Krebs und verhindert eine Abstoßung des Tumors durch Immunzellen. In der Krebstherapie eingesetzte Immune-Checkpoint-Inhibitoren können T-Zellen wieder reaktivieren, indem sie diese inhibitorischen Signalwege stören.

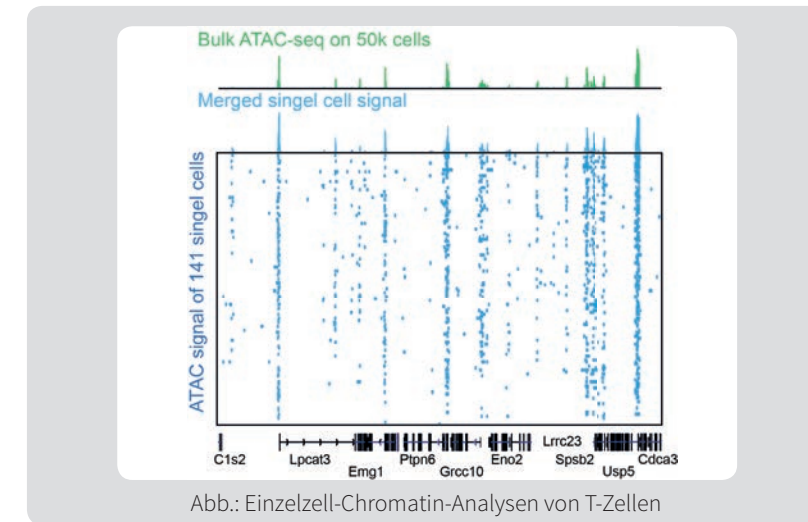
Allerdings reagieren viele Patienten nicht auf eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, was unter anderem an Epigenom-Veränderungen in den Immunzellen der Patienten liegt. Epigenom-Veränderungen beeinflussen nachhaltig die Genexpression von Zellen, ohne die DNA-Sequenz zu verändern. Unsere Arbeitsgruppe will solche Veränderungen in T-Zellen von Tumorkranken entschlüsseln. Die Analysen sollen Rückschlüsse auf die treibenden molekularen Faktoren der T-Zell-Fehlfunktion ermöglichen und Ansatzpunkte zur Reaktivierung der T-Zellen liefern.

Aktuelle Projekte

Wir arbeiten auf zwei Hauptgebieten:

- A. Regulation der T-Zell-Funktion im Tumor durch epigenetische Mechanismen**
- B. Manipulation der T-Zell-Funktion mithilfe der Genschere CRISPR/Cas9**

Unser Ziel ist es, epigenetische Mechanismen, die T-Zell-Funktionen im Tumor beeinträchtigen, zu verstehen. Dabei steht die Analyse der Chromatinstruktur im Vordergrund, weil diese wichtige Informationen zur Aktivität immunologisch relevanter Gene liefert. Durch Genommanipulation wollen wir neu entdeckte Schlüsselfaktoren ausschalten, um so die Immunantwort gegen Tumoren verbessern zu können. Hierzu etablieren wir eine Strategie, wie wir mithilfe der Genschere CRISPR das Genom von Immunzellen vorteilhaft verändern können.



Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

SCHMIDL C* et al., Combined chemosensitivity and chromatin profiling prioritizes drug combinations in CLL. *Nature Chemical Biology* 2019; 15(3):232-240

SCHMIDL C et al., Epigenetic mechanisms regulating T-cell responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 142: 728-743

DELACHER M et al., Rbpj expression in regulatory T cells is critical for restraining TH2 responses. *Nature Communications* 2019; 10: 1621

DATLINGER P et al., Pooled CRISPR screening with single-cell transcriptome readout. *Nature Methods* 2017; 14: 297-301

Drittmittel (Auswahl)

2019-2022 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) grant: Tumor microenvironment-directed epigenome remodeling of tumor infiltrating T cells.

Kooperationspartner (Auswahl)

RCI: Markus Feuerer, Philipp Beckhove, Hinrich Abken, Michael Rehli, Marina Kreutz, Christina Zielinski (TU München), Thomas Brabletz (FAU Erlangen)

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Dr. Christian Schmidl

Doktoranden

Dania Riegel
Elena Romero Fernández

Technisches Personal

Manuela Kovács-Sautter
Brigitte Wild



Dania Riegel

Projekt 3.1 Epigenetische Regulierung von T-Zellen im Tumor

Molekulare Charakterisierung von
Immunzellen zur Verbesserung von
Immuntherapien gegen Krebs

Immunzellen können Tumorzellen erkennen und abtöten. Viele Tumorzellen wenden jedoch einen Trick an, um ihren Tod zu verhindern: Sie bremsen die Funktion von Immunzellen stark ab. Hierzu tragen sie auf ihrer Oberfläche immunsuppressive Moleküle, wie z.B. PD-L1 (Programmed cell death ligand 1), der an PD-1 (Programmed cell death 1) auf Immunzellen bindet. Immunzellen werden durch diese Signale so stark gebremst, dass sie dysfunktional werden und die Tumorzellen nicht mehr abtöten können.

2014 wurde ein sogenannter Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Blockade von PD-1 als Medikament zugelassen, der die Überlebenschance von Melanompatienten erheblich verbesserte und auch bei anderen Krebsarten Erfolge zeigte. Die Krebstherapie mittels Immun-Checkpoint-Inhibitoren gilt seitdem als eine der bedeutendsten Entwicklungen in der Onkologie. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass leider nicht alle Krebspatienten von dieser Therapieform profitieren.

Epigenetische Mechanismen als Ursache der Immunzell-dysfunktion

Neuere Studien lassen vermuten, dass hierfür spezielle genregulatorische Programme in den Immunzellen verantwortlich sind, die u.a. durch epigenetische Mechanismen wie die Modifikation und Verpackung der DNA im Zellkern der Immunzellen stabilisiert werden, was die Effektivität der Immun-Checkpoint-Inhibitoren vermindern oder sogar verhindern könnte.

Wir versuchen daher die zur Fehlfunktion der Immunzellen führenden molekularen Vorgänge besser zu verstehen, um Wege für neue immuntherapeutische Behandlungsansätze zu finden. Zu diesem Zweck werden spezifische Immunzellen (T-Zellen) aus humanen Tumorproben isoliert und ihr Phänotyp, ihre Funktionalität und ihr zugrundeliegendes molekulares Programm analysiert.

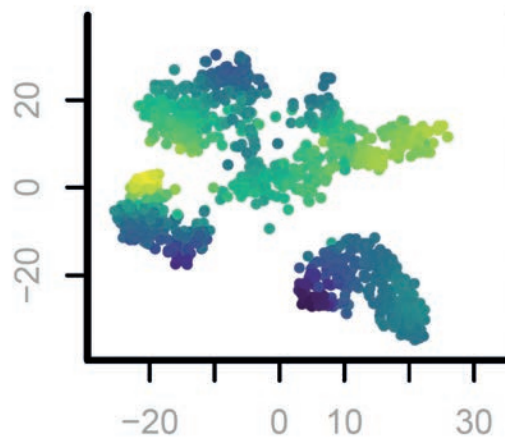


Abb.: Bildhafte Darstellung der bioinformatischen Analyse der Immunzellen aus dem Tumor

Projekt 3.2 Genome Editing in Immunzellen

CRISPR/Cas9



Lukas Wöhr

Die molekulare Gen-Schere CRISPR/Cas9 revolutionierte die moderne Gentechnik, weil mit diesem System Gene in Zellen gezielt verändert werden können. Wir wollen diese Methode nutzen, um die Funktion von einzelnen Genen im Immunsystem zu untersuchen und gezielt jene Gene in Immunzellen zu deaktivieren, welche die Tumorbekämpfung verhindern.

Die Entdeckung des CRISPR/Cas9-Systems im Jahr 2012 revolutionierte die Welt der Wissenschaft grundlegend. Wenn Wissenschaftler zuvor das Erbgut eines Organismus verändern wollten, gelang das eher durch ein Zufallsprinzip, was zu unerwünschten und auch schädlichen Nebenwirkungen führen konnte. Das CRISPR/Cas9-System verhindert genau dieses, weil die sogenannte molekulare Schere gezielt an ihr DNA-Ziel manövriert wird und nur dort schneidet. Diese Methode bietet dadurch unzählige Möglichkeiten: Gene können nach Belieben an- oder ausgeschaltet und verändert werden.

Gezielte Modifikation von Immunzellen durch Genome Editing

In unserer Arbeitsgruppe wollen wir mithilfe gezielter Genmanipulation die Rolle bestimmter Gene im Immunsystem besser verstehen und die Arbeitsweise der Immunzellen bewusst steuern lernen.

Die Methode des Genome Editing haben wir bisher in T-Zellen etabliert, die für die Bekämpfung von Krebserkrankungen besonders wichtig sind. Anhand von T-Zellen aus Blutproben freiwilliger Spender konnten wir feststellen, dass CRISPR/Cas9 in diesen Zellen hervorragend funktioniert: Das gezielte Ausschalten eines ausgewählten Gens war hier mit einer sehr guten Effizienz von 80 % möglich. Ebenso konnten wir tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL, T-Zellen gewonnen aus Tumorproben von Patienten) mit einer Effizienz von bis zu 70 % verändern. Die gezielte Veränderung

von TIL, die häufig nicht mehr in der Lage sind gegen den Tumor vorzugehen, könnte Aufschluss über die spezifische Rolle von TILs bei fortschreitenden Krebserkrankungen geben. Im Weiteren möchte die Arbeitsgruppe Gene in sogenannten CAR T-Zellen verändern. Hierbei handelt es sich um eine bereits zugelassene Krebstherapie. Dabei werden patienteneigene T-Zellen gezielt mit einem Rezeptor versehen, der sie Krebszellen erkennen und zerstören lässt. Durch CRISPR/Cas9 wäre es nun möglich, Gene in diesen Zellen gezielt zu verändern und diesen Therapieansatz weiter zu verbessern.

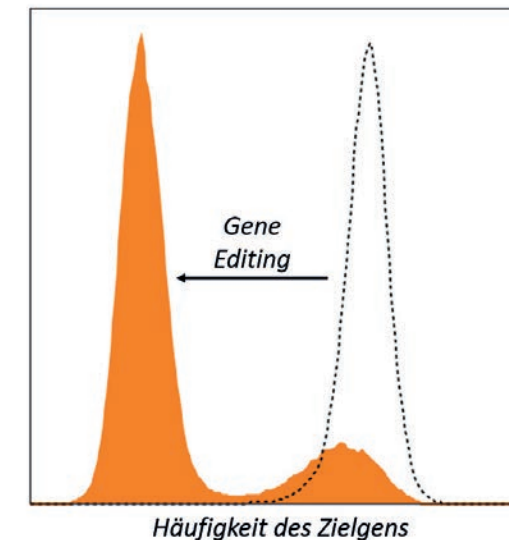
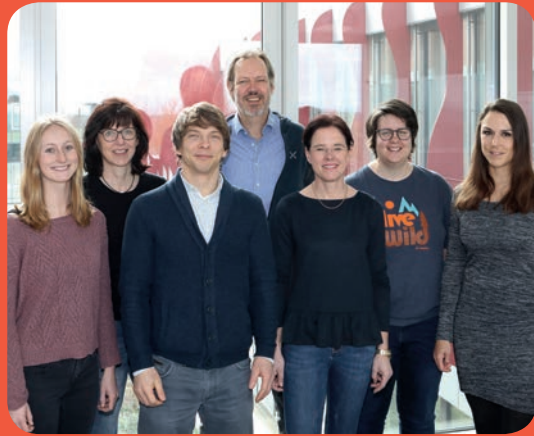


Abb.: Bildhafte Darstellung der Effizienz des Ausschaltens eines Gens durch CRISPR/Cas9 in menschlichen T-Zellen

4



Mitarbeiter der Core-Facility „Omics“ (NGS-Core)
Leiter: Prof. Dr. Michael Rehli

Core-Facility „Omics“ (NGS Core)

Die Technologie- und Serviceplattform „Omics“ (NGS-Core) hilft den Forschern des RCI, Erbinformationen und Schaltpläne der menschlichen Zellen auszulesen, die Krankheiten verursachen oder zu ihrer Heilung beitragen können. Dabei sammeln wir Milliarden von Datenpunkten, die anschließend mithilfe der Informatik in Erkenntnisse über die Zellen und ihre Funktionen umgewandelt werden.

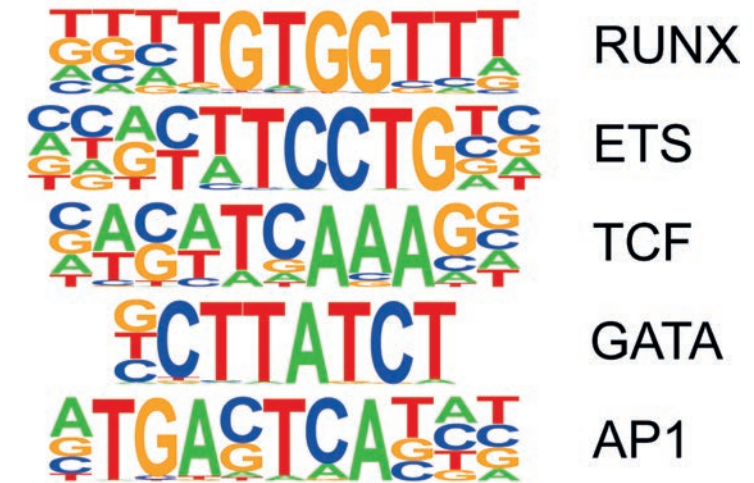
Im Jahr 1990 wurde eine der aufregendsten Forschungsmissionen der Geschichte abgeschlossen. Nach 13 Jahren Sequenzierarbeit wurde zum ersten Mal das menschliche Genom, der Bauplan aller unserer Zellen, entschlüsselt. Es war allerdings schnell klar, dass dieser Bauplan alleine nicht alles erklärt.

Der menschliche Körper besteht aus mehr als 400 Zellarten (Hautzellen, Blutzellen, Gehirnzellen...), die denselben Bauplan nutzen, sich aber trotzdem in ihrer Form und Funktion deutlich unterscheiden. Die Schalter im Genom, die spezielle zelluläre Funktionen und Reaktionen steuern, sind über sogenannte epigenetische Mechanismen reguliert. Moderne Sequenziertechnologien erlauben uns heute, neben der Genomsequenz auch viele weitere Informationen über eine Zelle zu sammeln. Dazu gehören u.a. die Kartierung ihrer epigenetischen Merkmale, die Zugänglichkeit des Erbguts, die Aktivität einzelner charakteristischer Genbereiche und sogar die räumliche Anordnung des Genoms im Zellkern. Für das Auslesen solcher Daten brauchen wir inzwischen auch nur noch Tage – nicht mehr Jahre.

Die Core-Facility „Omics“ (NGS-Core) ist eine Technologie- und Serviceplattform des RCI.

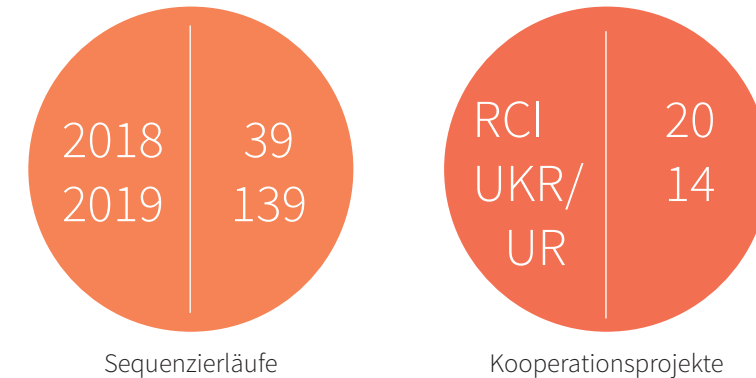
Unsere Aufgabe ist es, die Forscher des RCI bei (epi-)genetischen Untersuchungen und bei Transkriptom- und Chromatinanalysen zu unterstützen. Wir beraten die Forscher bei der Planung ihrer Experimente, bereiten bei Bedarf die Proben für die Sequenzierung vor und führen die eigentlichen Sequenzierungen durch. Anschließend bringen wir die riesigen Datensätze in eine „verständliche“ Form und unterstützen die Wissenschaftler bei der Interpretation der Sequenzdaten sowie der Beantwortung ihrer wissenschaftlichen Fragestellungen.

Sequenziertechnologien werden in der Grundlagen- und klinischen Forschung zunehmend wichtiger. Unsere Expertise wird deshalb auch von Forschern außerhalb des RCI genutzt.



Schaltersequenzen

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

DELACHER et al., Precursors for Nonlymphoid-Tissue Treg Cells Reside in Secondary Lymphoid Organs and Are Programmed by the Transcription Factor BATF. *Immunity* 2020

GEBHARD et al., Profiling of aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia reveals subclasses of CG-rich regions with epigenetic or genetic association. *Leukemia* 2019

MINDERJAHN et al., Mechanisms governing the pioneering and redistribution capabilities of the non-classical pioneer (2020). *Nat Commun* 2020

KAPPELMANN-FENZL et al., C-Jun drives melanoma progression in PTEN wild type melanoma cells. *Cell Death Dis* 2019

DELACHER M et al., Rbpj expression in regulatory T cells is critical for restraining TH2 responses. *Nat Commun* 2019

Vatter et al., In-vitro blockade of the CD4 receptor co-signal in antigen-specific T-cell stimulation cultures induces the outgrowth of potent CD4 independent T-cell effectors. *J Immunol Methods* 2018

Mitarbeiter

Wissenschaftler

- Prof. Dr. Michael Rehli (Leiter)
- Dr. Claudia Gebhard (Laborleiterin)
- Dr. Nicholas Strieder (Bioinformatik)

Technisches Personal

- Johanna Raithel (TA)

5

Core-Facility „FACS-Analytics and Cell Sorting“

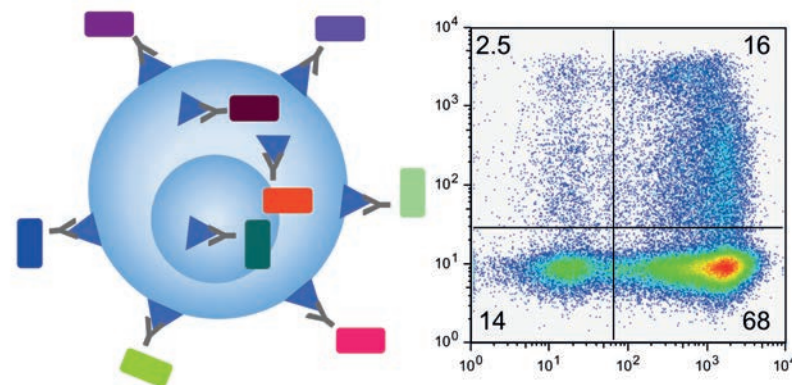
Die Technologie- und Serviceplattform „FACS-Analytics and Cell Sorting“ (FACS CORE) ermöglicht die durchflusszytometrische Identifizierung und Charakterisierung wie auch die zielgerichtete Isolierung unterschiedlichster Zellpopulationen. Die so gewonnenen Erkenntnisse tragen zum besseren Verständnis grundlegender Immunprozesse im Körper bei und unterstützen dadurch ganz wesentlich die Entwicklung neuer, personalisierter Therapie-konzepte.

Die Technologie- und Serviceplattform „FACS-Analytics and Cell Sorting“ (FACS CORE) wurde 2004 von P. Hoffmann & M. Etinger aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) gegründet und 2017 in das RCI integriert. Sie entwickelte sich aus einem von der José-Carreras-Stiftung unterstützten Gemeinschaftsprojekt mehrerer Kliniken und Institute des UKR und bietet Forscherinnen und Forschern des RCI, der Universität (UR) und des Universitätsklinikums (UKR) Zugang zu modernsten durchflusszytometrischen Zellanalyse- und Sortierungstechnologien.

Die Durchflusszytometrie ist eine zellanalytische Messmethode, die es erlaubt gleichzeitig eine große Anzahl unterschiedlichster Parameter einer Zelle, wie z.B. ihre Größe und ihre Granu-

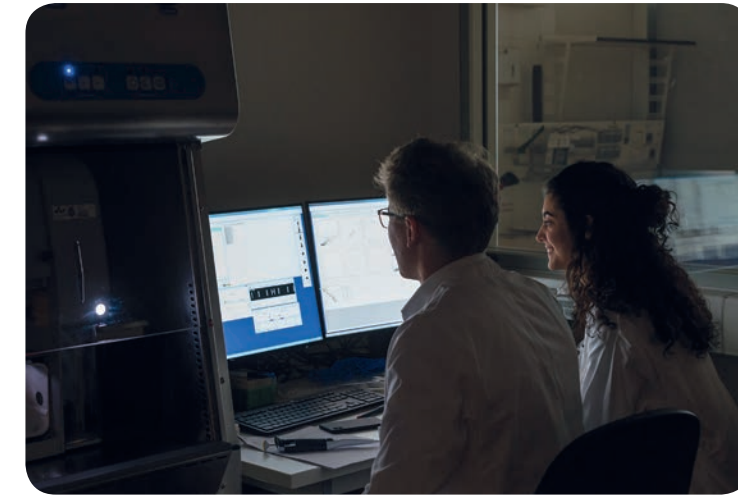
larität, aber auch die Expression spezifischer Oberflächen- und/oder intrazellulärer Marker-moleküle qualitativ und quantitativ zu erfassen.

Dadurch können funktionelle Veränderungen der Zellen z.B. im Entwicklungs- oder Krankheits-verlauf sowie nach einer Therapie sichtbar gemacht werden. Ein solches zelltypspezifisches Markerprofil kann darüber hinaus zur gezielten Isolierung einer bestimmten Zellpopulation genutzt werden, um diese nachgeschalteten Analysemethoden in hochreiner Form zugänglich zu machen. In der FACS CORE Einheit stehen hierfür mehrere Analyse- und Hochgeschwindigkeits-Zellsorter mit modernster Ausstattung zur Verfügung. Außerdem stehen kompetente Ansprechpartner und Servicepersonal für alle Fragen rund um die Durchflusszytometrie bereit.



FACS
CORE

Abb.: Schema der Multifarbenmarkierung von Zellen mithilfe Fluoreszenzmarkierter Antikörper (links) und Originalergebnis einer Immunzellfärbung (rechts)

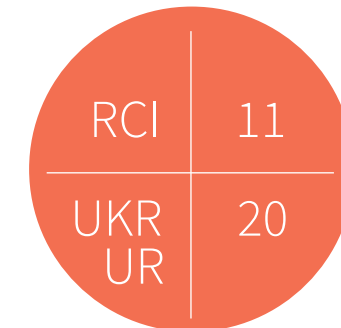


Mitarbeiter der FACS Core-Facility bei der Datenauswertung

Zahlen 2017-2019



Anzahl der durchgeführten Zellsortierungen



Nutzung der Technologieplattform (Arbeitsgruppen)

Ausgewählte Publikationen

DELACHER et al., Precursors for Nonlymphoid-Tissue Treg Cells Reside in Secondary Lymphoid Organs and Are Programmed by the Transcription Factor BATF. *Immunity* 2020

COSSARIZZA et al., Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *Eur J Immunol* 2019

MINDERJAHN et al., Mechanisms governing the pioneering and redistribution capabilities of the non-classical pioneer PU.1. *Nat Commun* 2019

HOFFMEISTER et al., Elucidation of the functional roles of the Q and I motifs in the human chromatin-remodeling enzyme BRG1. *J Biol Chem* 2019

RIEGEL et al., Efficient treatment of murine acute GvHD by in vitro expanded donor regulatory T cells. *Leukemia* 2019

Mitarbeiter

Wissenschaftler
PD Dr. Petra Hoffmann – Leiterin FACS CORE

Technisches Personal
Rüdiger Eder – Leitender Operator Zellsortierung
Irina Fink – Operator
Jaqueline Dirmeier – Operator (in Elternzeit)

Programmbereich II

Gen-Immuntherapie / Immunzellmanipulation

Der Programmbereich II fokussiert auf die konkrete präklinische Entwicklung von Immunzelltherapeutika. Hierzu gehören einerseits die Identifikation, Differenzierung, Expansion und präklinische Testung therapeutisch relevanter Immunzellpopulationen, aber auch deren funktionelle Manipulation und Optimierung durch genetische, epigenetische oder pharmakologische Interventionen. Der Programmbereich II integriert und überträgt Erkenntnisse zu immunregulatorischen Mechanismen und Zielstrukturen aus Programmbereich I in therapeutisch einsetzbare Zelltherapien. Ausgereifte Entwicklungsprojekte werden zur Vorbereitung der klinischen Testung an den Programmbereich III weitergegeben. Strategisch soll der Programmbereich im Laufe des Jahres 2020 durch eine W2-Professur für T-Zell-Therapie ergänzt werden.



82

1 Abteilung für Gen-Immuntherapie

- 1.1 Wie erkennt eine CAR Zelle Tumorzellen?
- 1.2. Wie kann eine bessere Ausdauer der CAR T-Zelle bei der Immunantwort erreicht werden?
- 1.3. Wie können wir eine chronische Entzündungsreaktion unterdrücken?
- 1.4. Wie spezifische T-Zellen zu lebenden Fabriken werden: TRUCKs
- 1.5. Wie können CAR T-Zellen als Arzneimittel produziert und der klinischen Erprobung zugeführt werden?
- 1.6 Wie kann die Immunantwort der CAR T-Zellen in Tumoren robuster gemacht werden?

90

2 Abteilung für Funktionelle Immunzell-Modulation

- 2.1 Umprogrammierung der T-Zell-Entwicklung zur therapeutischen Nutzung
- 2.2 Umprogrammierung von T-Zell-Entwicklung und Anti-Tumor-Immunität durch Modulation des T-Zell-Metabolismus
- 2.3 CAR-modifizierte CD8+ T-Gedächtnis-Stammzellen zur Behandlung von B-Zell-Erkrankungen beim Menschen

96

3 AG Immunregulation

- 3.1 Prophylaxe und Therapie von Transplantationskomplikationen durch physiologische Immunregulationsmechanismen



1

Mitarbeiter der Abteilung für Gen-Immuntherapie
Leiter: Prof. Dr. Hinrich Abken

Abteilung für Gen-Immuntherapie

Zentrale Forschungsfrage:
Welche Werkzeuge brauchen Immunzellen zur effektiven Bekämpfung von Krebs und Autoimmunerkrankungen?

Forschungsschwerpunkt

Die Immunforschung der letzten Jahre hat Hinweise darauf gewonnen, dass das Immunsystem eine wesentliche Rolle für eine erfolgreiche Therapie von schweren Krankheiten wie Krebs und Autoimmunerkrankungen spielen kann. Dieses Wissen möchten wir nutzen, um Immunzellen spezifisch gegen Tumore (Krebs) zu richten und regulierend bei chronischen Entzündungen (Autoimmunerkrankungen) einzuwirken, um die Erkrankungen zurückzudrängen.

„Living drugs“ - Modifizierte Immunzellen als wirksame Waffen gegen Krebs und Autoimmunerkrankungen

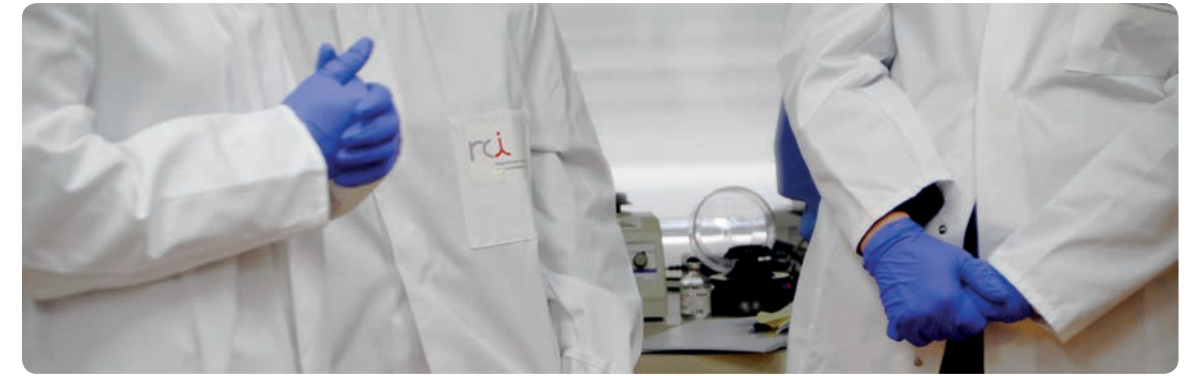
Unsere zentrale Strategie basiert auf CAR (Chimärer Antigen-Rezeptor)-modifizierten Immunzellen. Dabei werden vom Patienten entnommene T-Lymphozyten im Labor mit spezifischen, rekombinanten Rezeptoren (CARs) ausgestattet, sodass sie definierte Zielstrukturen auf Tumorzellen erkennen können. Die im Labor hergestellten CAR T-Zellen sollen dann in großer Zahl dem Patienten mittels Transfusion wieder zurückgegeben werden, damit diese den Tumor aufspüren und eliminieren sowie weitere Immunzellen zur Abwehrreaktion aktivieren können.

Aktuelle Projekte

Unsere Laborforschung betrifft die Entwicklung geeigneter CARs und CAR T-Zellen. Dabei verfolgen wir die drei Hauptziele:

- A. den Wirkmechanismus der CAR T-Zellen zu verstehen**
- B. die Wirksamkeit insbesondere gegen solide Tumore zu verbessern**
- C. eine nachhaltige Immunkontrolle zu erzeugen**

Die Arbeitsgruppe Abken (zuvor an der Universität zu Köln) hat das junge Forschungsfeld CAR-modifizierter Immunzellen wesentlich mitbegründet und in den vergangenen Jahren das Standard-Design mehrerer Generationen von CARs mitentwickelt, die inzwischen weltweit in klinischer Erprobung sind. Diese sind u.a. die „4th-Generation CARs“ („TRUCKs“), die als „living factories“ therapeutisch wirksame Substanzen in Tumoren produzieren und eine umfassende Immunabwehr einleiten. Weiterer Schwerpunkt ist die Translation der in Labormodellen entwickelten CAR T-Zellen in die klinische Erprobung im Rahmen von Studien. Dieses erfolgt in zahlreichen Kooperationen, sowohl vor Ort mit dem José-Carreras-Centrum als Herstellungszentrum, als auch mit anderen Arbeitsgruppen und Kliniken auf der ganzen Welt.



Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

HOMBACH et al., Blocking CD30 on T cells by a dual specific CAR for CD30 and colon cancer antigens improves the CAR T cell response against CD30 negative tumors. *Mol Ther* 2019; 27, 1825 - 183

BLUHM et al., CAR T cells with enhanced sensitivity to B cell maturation antigen for the targeting of cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Mol Ther* 2018; 26, 1906 - 1920

GOLUMBA-NAGY et al., T cells with CD28- ζ CAR resist TGF- β repression through IL-2 signaling which can be mimicked by an engineered IL-7/IL-2R β autocrine loop. *Mol Ther* 2018; 26, 2218 - 2230

CHMIELEWSKI & ABKEN, CAR T cells releasing IL-18 convert to T-bethigh FoxO1low effectors which exhibit augmented activity against advanced solid tumors. *Cell Reports* 2017; 12, 3205 - 3219

Drittmittel (Auswahl)

EU Horizon2020 Enacti²ng
Deutsche Krebshilfe: Von CARs zu TRUCKs
Deutsche Krebshilfe: TECLA Studie
Deutsche Krebshilfe: CD22 CAR
Deutsche Krebshilfe: TOSO CAR
DFG: Control-T; Oncogene Kooperation CTL1 und TCR in der T-PLL

Kooperationspartner (Auswahl)

Prof. C.H. June, University of Pennsylvania, USA
Prof. W. Uckert, Max-Delbrück Centrum, Berlin
Prof. Anna Mondino, Ospedale San Raffaele, Mailand, Italien

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Prof. Dr. Hinrich Abken
Dr. Astrid Holzinger

Doktoranden

Markus Barden
Valerie Bezler
Jordan Hartley
Marcell Kaljanac

Technisches Personal

Linda Otzelberger
Anja Pavlica
Sandra Schantz (Sekretariat)



Markus Barden
Jordan Hartley
Marcell Kaljanac

Projekt 1.1 Wie erkennt eine CAR Zelle Tumorzellen?

Chimäre Antigen-Rezeptoren (CARs) sind synthetische Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen und besitzen die Fähigkeit, nach Bindung einer definierten Zielstruktur die Immunzelle zu aktivieren. Während die T-Zell-Aktivierung durch einen natürlichen T-Zell-Rezeptor sehr gut untersucht ist, ist die zeitliche und räumliche Abfolge, wie eine CAR T-Zelle ihr Ziel erkennt, bisher unklar. Durch Aufklärung dieser Prozesse in räumlicher und zeitlicher Abfolge wollen wir den CAR verstehen, um die Immuntherapie mit CAR T-Zellen effektiver gestalten zu können.

Im Gegensatz zum natürlichen T-Zell-Rezeptor (TCR) besteht der CAR nur aus einer Polypeptidkette und bindet die Zielstrukturen durch einen Antikörper. Allerdings benutzt der CAR Signalmoleküle des TCR, um die T-Zelle zu aktivieren. Als sog. „einfacher“ TCR verhält sich der CAR jedoch in vielerlei Hinsicht anders als der TCR und bedarf anderer Voraussetzungen, um die T-Zelle effektiv aktivieren zu können. Um weitere Verbesserungen im Design und in der Wirksamkeit der CARs zu erlangen, ist es notwendig, die ersten Schritte beim Kontakt des CARs auf der T-Zelle mit der Zielstruktur auf der Tumorzelle zu verstehen.

Unser Verständnis der Abläufe beim Kontakt des CAR mit Tumorzellen wird zur weiteren Optimierung der therapeutischen Effizienz der CAR T-Zell-Therapie führen.

Die entscheidenden Kontakte des CARs mit der Tumorzelle erfolgen in den ersten Sekunden nach Bindung. Bildet sich eine Kontaktzone mit vielen hundert CARs aus, kann ein wirksames Signal generiert und die T-Zelle zur Zerstörung der Tumorzelle aktiviert werden. Bleibt jedoch die Bildung der Kontaktzone aus, löst sich die T-Zelle wieder von der Tumorzelle

und die Tumorzelle wird nicht eliminiert. Es ist bisher unverständlich, was die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Ausbildung einer Kontaktzone sind.

Unsere Untersuchungen werden die weitere Entwicklung der adoptiven Zelltherapie mit CAR T-Zellen maßgeblich beeinflussen, weil eine Verbesserung der Therapieerfolge nur erreicht werden kann, wenn u.a. der Kontakt der CAR T-Zelle mit den Tumorzellen produktiv ist und auch zur Eliminierung der Tumorzellen führt.

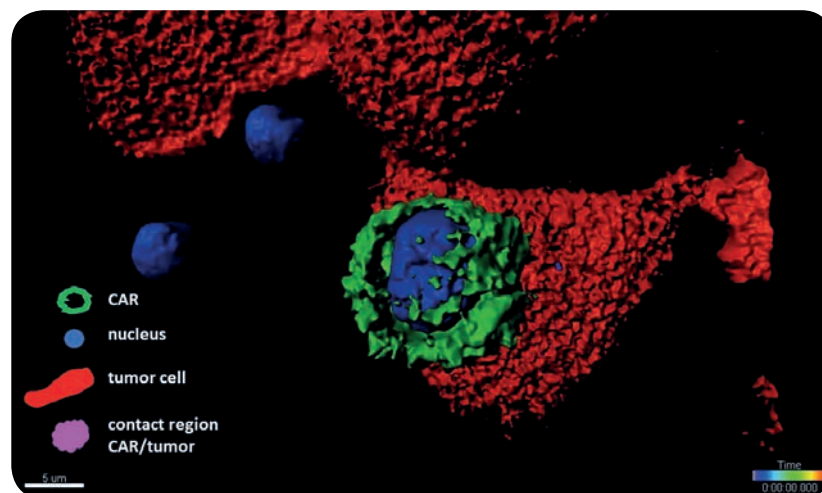


Abb.: Kontaktaufnahme einer CAR T-Zelle mit einer Tumorzelle
Quelle: Markus Barden

Projekt 1.2 Wie kann eine bessere Ausdauer der CAR T-Zelle bei der Immunantwort erreicht werden?

Die CAR T-Zelle wird am Zielort, z.B. im Tumor, aktiviert und initiiert dort eine Immunantwort. Natürlicherweise schaltet die T-Zelle anschließend ihre Immunantwort wieder ab, um ein „Ausbrennen“ der T-Zelle zu verhindern. Das Abschalten der Immunantwort ist jedoch bei der Abwehrreaktion gegen einen Tumor nicht erwünscht, solange der Tumor nicht eliminiert worden ist. In diesem Projekt entwickeln wir Strategien, wie die T-Zell-Aktivierung gegen den Tumor anhaltender und dadurch effektiver gemacht werden kann.

Die natürliche T-Zell-Aktivierung geht u.a. mit einer zeitlich exakt regulierten Expression zweier Moleküle einher, CD30L und CD30, die sich gegenseitig erkennen und die die Beendigung der T-Zell-Antwort einleiten. Wir verfolgen die Strategie, diese Abfolge von Signalen zu unterbrechen, indem wir eines der beiden Moleküle, CD30, durch einen Antikörper blockieren, sodass das andere Molekül, CD30L, nicht mehr binden und das Ende der Immunantwort nicht eingeleitet werden kann. Ein wesentlicher Schritt in dieser Strategie ist es, die CD30-Blockade speziell in den

CAR zu integrieren, sodass nur die CAR T-Zelle in den Genuss einer verlängerten Aktivierung kommt, nicht jedoch jegliche andere T-Zelle. Dabei gelang es uns auch, den CAR so zu gestalten, dass er weiterhin den Tumor erkennt und eine Anti-Tumor-Reaktion auslösen kann.

T-Zellen mit einem derartigen CAR („next generation CAR“) sind den bisherigen konventionellen CAR T-Zellen in ihrer Anti-Tumor-Aktivität überlegen und produzieren eine anhaltendere Immunantwort. Dieses ist ein wesentlicher Schritt in Richtung einer



Dr. Andreas Hombach

nachhaltigen und wirksameren Zell-Therapie für Tumore.

Künftig möchten wir die Strategie hin zu einer klinischen Phase I Studie zur Therapie gastrointestinaler Tumore entwickeln.

Der „next generation“ CAR verlängert die T-Zell-Aktivierung durch CD30 Blockade.

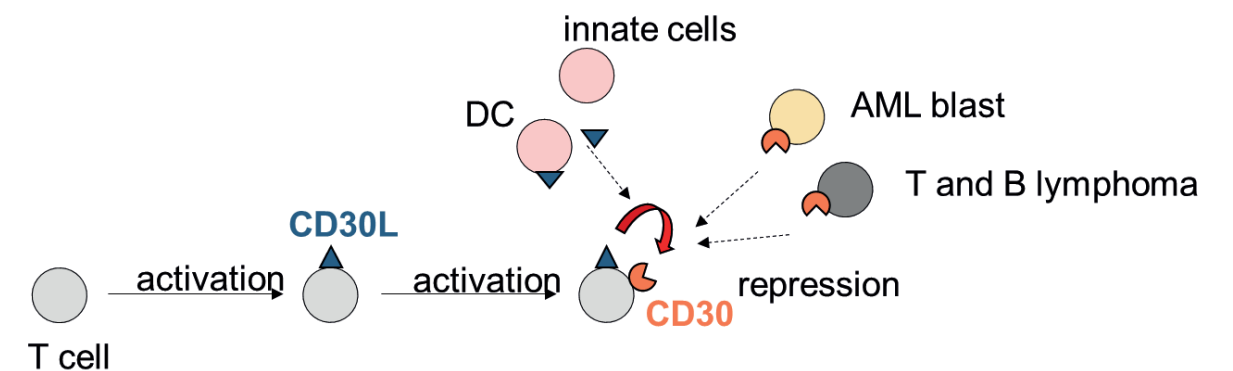


Abb.: Stufen der T-Zell-Aktivierung
Quelle: Hinrich Abken



Marcell Kaljanac

Projekt 1.3 Wie können wir eine chronische Entzündungsreaktion unterdrücken?

Autoimmunerkrankungen sind häufig von einer chronischen Entzündung begleitet, die die Erkrankung weiter befeuert. Es wird angenommen, dass in diesen Fällen die natürliche Suppression der Immunantwort defekt oder ineffizient ist. Da Suppressor T-Zellen (regulatorische T-Zellen, Tregs) natürlicherweise in der Suppression einer Immunantwort involviert sind, verfolgen wir die Strategie, die Treg-Zellen mithilfe eines CARs mit Spezifität für das Zielgewebe auszustatten und dort vor Ort zu aktivieren, sodass die Immunreaktion gebremst wird.

Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind wesentlich an der Modulation einer Immunreaktion beteiligt und somit ideale Partner in der gezielten Limitierung einer Entzündungsreaktion. Durch den Einsatz von CARs soll die Treg-Aktivität gezielt in entzündete Zellverbände gelenkt werden, um dort die Entzündungsreaktion zu unterdrücken. Die CAR Technologie wurde bisher bei Effektor-T-Zellen zur Induktion einer Immunreaktion angewendet. Vor einigen Jahren gelang es uns, CARs zur Induktion einer Suppression durch Treg-Zellen zu nutzen. Derzeit erforschen wir, wie Treg-Zellen am besten durch CARs gesteuert und in ihrer Suppressor-Aktivität gesteigert werden können.

CAR Treg-Zellen könnten ein großes Potenzial in der Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen haben.

Bisher konnten wir bereits die Steuerung der Treg-Zellen durch einen CAR zeigen. Ein Beispiel betrifft das Allergen-induzierte Bronchialasthma in einem präklinischen Modell. Wird durch Inhalation eines Allergens Bronchial-Asthma ausgelöst, folgen in zeitlich vorhersagbarer Abfolge Entzündungs- und Stressreaktionen zunächst lokal in der Lunge und später im gesamten Körper.

Wenn wir Treg-Zellen mit einem CAR ausstatten, der die Treg-Zellen in die Lunge steuert, kann die Allergen-Reaktion effektiv und anhaltend unterdrückt werden. Das Potenzial der CAR Treg-Therapie wollen wir jetzt am Beispiel einiger Autoimmunerkrankungen erforschen.

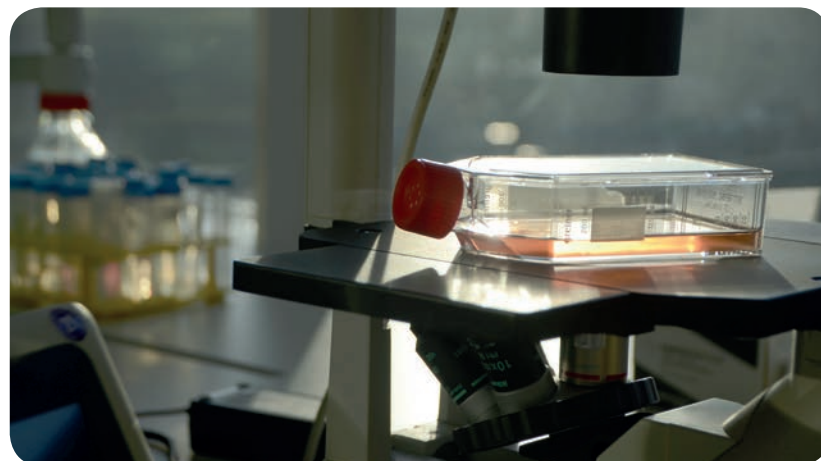


Abb.: Eine Zellkulturflasche unter dem Mikroskop

Projekt 1.4 Wie spezifische T-Zellen zu lebenden Fabriken werden: TRUCKS



Mitarbeiter der Arbeitsgruppe:
Prof. Hinrich Abken,
Dr. Astrid Holzinger, Marcell Kaljanac,
Jordan Hartley, Valerie Bezler,
Markus Barden, Linda Otzelberger,
Anja Pavlica, Sandra Schantz

T-Zellen mit einem CAR können zum Tumor wandern, sich dort vermehren und eine Immunantwort initiieren. Diese Eigenschaften wollen wir nutzen, um CAR T-Zellen als „lebende Fabriken“ gewünschte Substanzen vor Ort am Tumor produzieren zu lassen. Derartige „TRUCKs“ (oder die „4. Generation“ CAR T-Zellen) tragen und produzieren „Ladung“, die gezielt am Bestimmungsort abgegeben wird.

Manche Arzneimittel sind so toxisch, dass sie bei systemischer Verabreichung im gesamten Körper ernsthafte Nebenwirkungen hervorrufen können. Dabei ist es gegebenenfalls schwierig, eine hinreichend hohe Konzentration des Therapeutikums am Ort der Erkrankung zu erreichen, bei der eine Wirkung zustande kommt, ohne die gesunden Organe zu stark zu belasten.

TRUCKs als „intelligente Fabriken“ für therapeutisch wirksame Substanzen mit breitem Anwendungspotenzial in der Zelltherapie

Für diese Situation haben wir eine Strategie entwickelt, mit der CAR T-Zellen so modifiziert werden können, dass sie die therapeutische Substanz nur dann produzieren, wenn sie sich in einem definierten Zielgewebe (z.B. einem Tumor) befinden. Die TRUCKs (T cells redirected for unrestricted cytokine initiated killing) wurden von uns als Basistechnologie für eine gezielte und lokal induzierte Freisetzung transgener,

biologisch aktiver Mediatoren in einem Zielgewebe entwickelt. Die modifizierten CAR T-Zellen haben durch ihren CAR einen An-Aus-Schalter, der die Produktion in Abhängigkeit vom jeweiligen Aufenthaltsort der T-Zelle steuert. Wenn sich die T-Zelle im Zielgewebe befindet, wird ein CAR Signal erzeugt und die Substanz wird produziert. Zirkuliert die T-Zelle im Körper und hat den Zielort noch nicht erreicht, oder verlässt sie den Zielort, fehlt das CAR Signal und die Substanz wird nicht produziert.

Ein weiterer Vorteil gegenüber klassischer Medikamenten-Therapie ist auch, dass die therapeutische Substanz ständig durch die T-Zelle produziert wird, sobald sich die T-Zelle am Zielort aufhält.

Derzeit werden von unserer Arbeitsgruppe Anwendungen einer lokal induzierten Freisetzung biologisch aktiver Mediatoren für die adoptive Immuntherapie erforscht.

innate immune cells

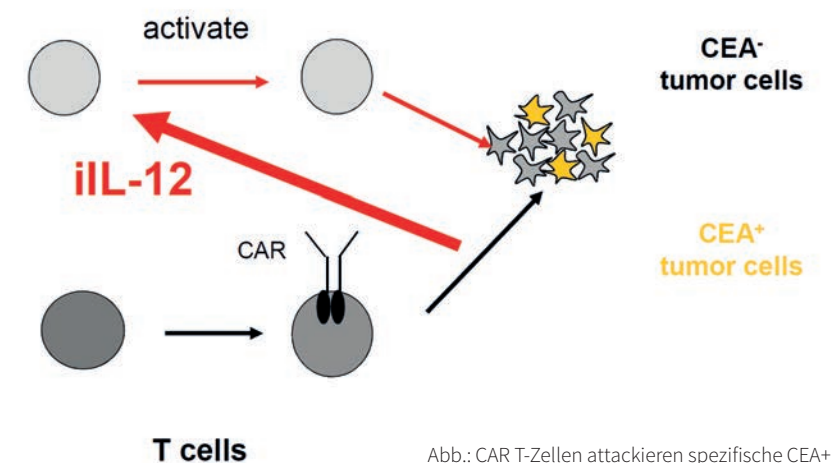


Abb.: CAR T-Zellen attackieren spezifische CEA+ Tumorzellen und stimulieren das angeborene Immunsystem zur erweiterten Tumorantwort



Dr. Astrid Holzinger

Projekt 1.5 Wie können CAR T-Zellen als Arzneimittel produziert und der klinischen Erprobung zugeführt werden?

Die adoptive Zelltherapie mit CAR T-Zellen gestaltet sich im Labor und in klinischen Studien als sehr vielversprechende Therapieform für einige Tumorerkrankungen. Für die Erprobung im Rahmen einer klinischen Studie müssen die CAR T-Zellen nach den Regeln der „guten Herstellungspraxis“ (good manufacturing practice, GMP) hergestellt und einer umfangreichen Qualitätskontrolle unterzogen werden. In diesem Projekt erarbeiten wir in enger Zusammenarbeit mit dem José-Carreras-Centrum (JCC) die GMP-gerechte Herstellung der CAR T-Zellen für die klinische Erprobung.



Dr. Tina Böld

Für jeden einzelnen Patienten werden die CAR T-Zellen individuell hergestellt. Dieses erfordert die Übertragung eines Labor-Prozesses in einen Prozess der Arzneimittelherstellung.

Der Herstellungsprozess soll dann zum großen Teil als vollautomatisierter, überwachter und kontrolliert reproduzierbarer Prozess in einem Reinraum für die Therapeutika-Herstellung erfolgen. Dieses erfolgt in engster Zusammenarbeit mit dem José-Carreras-Centrum (JCC) als Herstellungszentrum und erfordert eine Vielzahl von Produktions- und Qualitätssicherungsschritten, die derzeit im Einzelnen aufgesetzt und validiert werden.

Im Rahmen dieses Projekts arbeiten wir zusammen mit dem José-Carreras-Centrum (JCC) an der Übertragung der Labor-Prozesse in einen GMP-konformen Prozess, der für die Herstellung der CAR T-Zellen für eine klinische Erprobung geeignet ist.

Die Herstellung von Therapeutika, insbesondere von genetisch modifizierten Immunzellen, unterliegt einer strengen Kontrolle des Herstellungsprozesses sowie einer umfangreichen Qualitätskontrolle des finalen Zell-Produkts. Der Herstellungsprozess basiert zwar auf den Verfahren eines experimentellen Forschungslabors, ist jedoch einer Vielzahl anderer Prozess- und Qualitätskriterien unterworfen, ehe das Produkt für eine klinische Erprobung beim Patienten eingesetzt werden kann.



Gentherapeutische Zellherstellung am CliniMACS Prodigy Gerät

Projekt 1.6 Wie kann die Immunantwort der CAR T-Zellen in Tumoren robuster gemacht werden?

Die Immunantwort wird häufig von Tumoren aktiv unterdrückt, sodass die Immunabwehr nicht effektiv ist und der Tumor nicht erfolgreich beherrscht werden kann. Unser Ziel ist es, die T-Zellen mit Signalen auszustatten, damit sie der Unterdrückung durch den Tumor widerstehen und erfolgreich den Tumor eliminieren können. Wir streben an, die Strategie auf andere Immunzellen zu übertragen, sodass wir einen weiteren Baustein für eine langfristige Immunkontrolle von Krebserkrankungen schaffen können.



Jordan Hartley

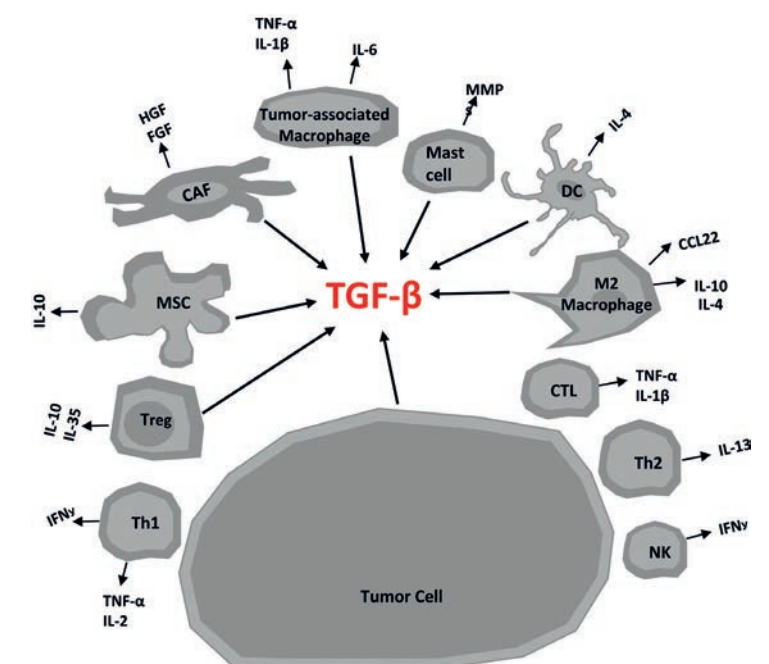
In zahlreichen Tumoren wird durch eine hohe lokale Konzentration des Tumor Growth Factor- β 1 (TGF- β) die T-Zell vermittelte Anti-Tumor-Reaktion unterdrückt. Dieses gilt insbesondere für häufig vorkommende Krebserkrankungen, wie Tumore des Gastrointestinaltrakts, der Lunge, Brust, Ovarien und Prostata. Auch wenn eine spezifische Immunantwort gegen diese Tumore beim Patienten ausgebildet ist und die T-Zellen gezielt in das Tumorgewebe einwandern, so werden sie in ihrer Funktion unterdrückt und die Immunabwehr kann nicht effektiv aufgebaut werden. Dadurch wird die T-Zell Immuntherapie wirkungslos und die Tumore können weiterhin wachsen, obwohl eine potenziell effektive Immunantwort zur Verfügung stünde.

Die Überwindung der TGF- β vermittelten Immunsuppression im Tumor könnte zu einer verbesserten Effizienz der CAR T-Zell-Therapie führen.

Abb.: Die vielseitige Rolle von TGF- β im Tumormilieu (Hartley & Abken, *Clinical & Translational Immunology, Therapy* 2019)

Um der Immunsuppression entgegen zu wirken, ist es unser Ziel, die CAR T-Zellen resistent gegen TGF- β zu machen. Kürzlich gelang es uns nachzuweisen, dass CAR T-Zellen durch CD28 Kostimulation und schließlich durch das IL-2-Rezeptor-Signal resistent gegenüber TGF- β werden. Dieses Wissen nutzen wir jetzt, um die CAR T-Zelle mit derartigen Signalen auszustatten, damit die CAR T-Zelltherapie bei Tumoren anhaltender und robuster wird.

Diese Arbeiten haben erhebliche Bedeutung für die Anwendung der CAR T-Zell Therapie bei einer Vielzahl von Tumoren, die eine besonders starke Immunsuppression vermitteln. Weiterhin verfolgen wir die Möglichkeit, die TGF- β Resistenz auch bei anderen Ausführungen der CARs zu verwenden, sodass auch andere CAR T-Zell-Therapien davon profitieren können, die bisher kaum Wirkung gezeigt haben.



2

Abteilung für Funktionelle Immuzell-Modulation



Prof. Dr. Luca Gattinoni



Zentrale Forschungsfrage:
Welche molekularen und metabolischen Wege steuern das stammzellähnliche Verhalten von T-Zellen? Wie können wir dieses Wissen nutzen, um die Wirksamkeit von T-Zell-basierten Immuntherapien zu verbessern?

Forschungsschwerpunkt

„Be fire with fire; threaten the threatener ... shall they seek the lion in his den.“

„Setzet dem Feuer Feuer entgegen, drohet dem Bedroher ... sollen sie den Löwen in seiner Höhle aufsuchen.“

Übersetzt aus W. Shakespeare, *The Life and Death of King John / Leben und Tod des Königs Johann, 1595*

Man geht davon aus, dass Tumorwachstum und Heterogenität von einer kleinen Population von Krebsstammzellen getragen werden, die sich ähnlich wie normale Stammzellen selbst regenerieren können und dabei differenziertere Krebszelltypen hervorbringen. Ähnlich wie bei der Brandbekämpfung mit Feuer wollen wir den T-Zellen stammzellähnliche Eigenschaften verleihen, damit sie langanhaltende Kämpfe gegen den Tumor überstehen, die von Tumorstammzellen getrieben werden. Zu diesem Zweck entwickeln wir neue pharmakologische und genetische Ansätze, um das Schicksal der T-Zellen zu bestimmen, indem wir wichtige molekulare und metabolische Schalter umprogrammieren, welche die Selbsterneuerungs- und Differenzierungsprogramme steuern.

Die Abteilung beschäftigt sich mit der Entwicklung T-Zell-basierter Immuntherapien für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren.

Aktuelle Projekte

Die Forschung konzentriert sich dabei auf die Reprogrammierung des T-Zell-Schicksals. Insbesondere sind wir daran interessiert, die molekularen Netzwerke zu klären, welche Differenzierung und *stemness* der T-Zellen regulieren. Des Weiteren wollen wir neue Ansätze zur Modulation dieser Wege in Anti-Tumor-T-Zellen entwickeln, um deren therapeutische Wirksamkeit zu verbessern. Die Strategien umfassen die Manipulation von:

- A. Transkriptionsfaktoren**
- B. epigenetischen Regulatoren**
- C. microRNAs**
- D. metabolischen Pathways**

Die vielversprechendsten Ansätze unserer Arbeiten werden dann in enger Zusammenarbeit mit dem José-Carreras-Centrum (JCC) vom Labor in die Klinik übertragen.

Ein wichtiger Bereich der aktuellen Forschung ist die Entwicklung von Immuntherapien auf der Basis des adoptiven Transfers von T-Gedächtnis-Stammzellen (T-SCM). Ein klinisch einsetzbares Verfahren zur Herstellung von CAR-modifizierten T-SCM wurde erfolgreich entwickelt. Diese innovative Plattform soll als Startrampe für die nächste Welle adoptiver T-SCM-basierter Immuntherapien dienen.



AG Gattinoni

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

GATTINONI L et al., T memory stem cells in health and disease. *Nature Med* 2017; 23:18–27

GAUTAM S et al., The transcription factor c-Myb regulates CD8+ T cell stemness and antitumor immunity. *Nature Immunol* 2019; 20:337–349

YAO C et al., Single-Cell RNA-Seq Reveals TOX as a key regulator of CD8+ T cell persistence in chronic infection. *Nature Immunol* 2019; 20:890–901

JI Y et al.; miR-155 harnesses Phf19 to potentiate cancer immunotherapy through epigenetic reprogramming of T cell fate. *Nature Commun* 2019; 10:2157

YAMAMOTO TN et., A T cells genetically engineered to overcome death signaling enhance adoptive cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2019; 129:1551–1565

Kooperationspartner (Auswahl)

Nicholas Restifo, NCI, inzwischen Lyell Immunopharma
 Yi Zhang, Temple University
 James Kochenderfer, NCI
 Enrico Lugli, Humanitas Research Center

Warren Leonard, NHLBI
 Tuoqi Wu, University of Colorado Denver
 Pamela Schwartzberg, NIAID
 Christopher Klebanoff, MSKCC

Mitarbeiter

Wissenschaftler
 Prof. Dr. Luca Gattinoni
 Jessica Fioravanti Ph.D
 Jeremy Baldwin Ph.D
 Dragana Slavkovic Ph.D

Doktoranden
 Roland Schelker, MD

Technisches Personal
 Azucena Martin-Santos
 Katrin Zehenter (Sekretariat)



Dr. Jessica Fioravanti

Projekt 2.1 Umprogrammierung der T-Zell- Entwicklung zur therapeutischen Nutzung

T-Zell-Seneszenz und -Erschöpfung sind die größten Hindernisse einer erfolgreichen Krebsimmuntherapie. In diesem Projekt wollen wir die Stammzeleigenschaft und Anti-Tumor-Funktion von CD8+ T-Zellen durch epigenetische Modulation der Schlüsselfaktoren terminaler Differenzierung verbessern.

Adoptive Immuntherapien mit Transfer natürlich vorkommender, genetisch manipulierter tumorreaktiver T-Lymphozyten entwickeln sich immer mehr zur therapeutischen Option für Krebspatienten. Doch auch wenn teils eine vollständige und dauerhafte Rückbildung des Tumors bewirkt werden kann, sind derzeit die Ansprechraten - insbesondere bei Patienten mit soliden Tumoren - noch unzureichend. Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Verbesserungen. Einiges deutet auf einen Zusammenhang der Langzeitremission mit einer erhöhten Frequenz von stammzellähnlichen Gedächtnis-T-Lymphozyten und einer bevorzugten Expression von Gen-Netzwerken hin, die weniger differenzierte Gedächtnis-T-Zellen regulieren. In Non-Responder T-Zellen dagegen scheinen Programme zur terminalen Differenzierung, Erschöpfung und Apoptose eine Rolle zu spielen. Mithilfe von gentechnischen und pharmakologischen Ansätzen zur Blockade oder Reversion des dysfunktionalen Zellzustandes wurde versucht, die Fitness der T-Zellen zu verbessern. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass Transkriptionsfaktoren mit epigenetischen Regulatoren sehr dynamisch kooperieren, um die zelluläre Identität zu etablie-

ren und aufrechtzuerhalten oder die Differenzierung in eine bestimmte Richtung zu lenken. Ihre zentrale Rolle bei der Regulierung der Zelldifferenzierung und der Linien-Spezifikation macht sie zu attraktiven Zielen, um wirksamere T-Zellen für die adoptive Immuntherapie zu erhalten. Mit diesem Projekt wollen wir unser Verständnis der epigenetischen Regulationsprogramme zur Selbsterneuerung von CD8+ T-Zellen, der Multipotenz und der Anti-Tumorfunktion verbessern. Hierzu soll die Rolle häufiger, an der Aktivität von Chromatin-Remodelling-Komplexen beteiligter Untereinheiten untersucht werden, einschließlich des Polycomb-Repressor-Komplexes 2 (PRC2) und des Nukleosom-Remodelling und Histon-Deacetylase-Komplexes (NuRD). Wie wir herausfanden, werden diese epigenetischen Faktoren in CD8+ T-Zellen induziert, die refraktär gegenüber terminaler Differenzierung sind und verstärkt Anti-Tumor-Funktion aufweisen. Dies deutet auf eine potenziell wichtige Rolle bei der Regulation der T-Zell-*stemness* und der Anti-Tumor-Immunität hin.

Die Modulation dieser epigenetischen Regulatoren zu therapeutischen Zwecken ist besonders attraktiv, weil diese als Untereinheiten mehrerer Chromatin-Remodelling-Komplexe potenziell weitreichende epigenetische Effekte haben können.

Untersuchungsziele des Projekts sind:
1) Die Rolle verschiedener epigenetischer Regulatoren bei der Bildung und Erhaltung von stammzellähnlichen CD8+ T-Zellen;
2) Die Verbesserung der Wirksamkeit der adoptiven Immuntherapie, indem CD8+ T-Zellen durch die Modulation der Expression verschiedener epigenetischer Faktoren *stemness* verliehen wird.

Dieses Projekt umfasst weitreichende genetische Manipulation epigenetischer Regulatoren, um deren Funktion, den nachgeschalteten Wirkmechanismus und das Potenzial für eine therapeutische Nutzung zu untersuchen.



Dr. Jeremy Baldwin

Projekt 2.2 Umprogrammierung von T-Zell-Entwicklung und Anti-Tumor-Immunität durch Modulation des T-Zell-Metabolismus

Die Regulation von Nährstoffaufnahme und Verwertung in T-Zellen ist wichtig für die Kontrolle ihrer Differenzierung und Entwicklung. Die pharmakologische Manipulation wichtiger Stoffwechselwege in tumorreaktiven T-Zellen ist ein vielversprechender neuer Weg, um ihre Funktion, Langlebigkeit und therapeutische Wirksamkeit zu beeinflussen.

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass die Entwicklung und Funktion von T-Zellen eng mit ihrer Stoffwechselaktivität verknüpft sind. Dies stieß auf großes Interesse, weil sich hieraus neue Möglichkeiten ergeben könnten, den Stoffwechsel zur immuntherapeutischen Intervention gezielt zu beeinflussen. Wir konnten bereits früher zeigen, wie der Stoffwechselweg der Glykolyse die Bildung von langlebigen CD8+ T-Gedächtniszellen einschränkt, indem er die Zellen in den terminal differenzierten Zustand von Effektorzellen treibt. Wir konnten des Weiteren neue Möglichkeiten zum Einsatz des Glycolyseinhibitors 2-Desoxyglucose (2-DG) zeigen, der wegen seines direkten negativen Einflusses auf glycolytische Tumorzellen in der klinischen Prüfung ist. So könnten durch 2-DG möglicherweise *stemness* und therapeutische Fitness von CD8+ T-Zellen für die adoptive T-Zelltherapie verbessert werden. Unsere ersten Arbeiten umfassten allerdings noch nicht das aus Glucose gebildete Pyruvat und auch die Rolle der Milchsäuregärung im Vergleich zur Pyruvat-Decarboxylierung und dem Eintritt in den Tricarbonsäure (TCA)-Zyklus ist noch unklar.

Um diese Frage anzugehen, arbeiten wir mit pharmakologisch und genetisch manipulierter Laktatdehydrogenase (LDH), welche die Umwandlung von Pyruvat in Laktat katalysiert. Wie wir herausfanden, ist LDH ein zentraler metabolischer Checkpoint, der die Entscheidung über die Entwicklung von CD8+ T-Zellen in Effektorzellen reguliert. Die Deletion des Gens *ldha* oder Blockade des Proteins LDH beeinflussten den Stoffwechsel der CD8+ T-Zellen und förderten die Oxidation von Pyruvat im TCA-Zyklus und die mitochondriale Atmung, was die Frequenz und Anzahl der Effektorzellen verringerte. Wichtiger ist noch, dass dies die Bildung und Erhaltung von CD8+-Gedächtnis-Stammzellen (TSCM) förderte. Bei der Kombination von LDH-Inhibition mit verschiedenen common-gamma-chain-Zytokinen zeigten sich unerwartete kooperative Effekte mit IL-21.

„LDH-Hemmung in Kombination mit IL-21 maximierte die Bildung und therapeutische Wirksamkeit von TSCM-Zellen in einem präklinischen Modell zur adoptiven Immuntherapie.“

Überraschenderweise hatte die LDH-Hemmung keinen signifi-

kanten Einfluss auf den IL-21-induzierten Metabolismus, führte aber zu wesentlichen Veränderungen im Transkriptom, einschließlich der Suppression der IL-21-induzierten Erschöpfungsmarker LAG3, PD1, 2B4 und TIM3. Die Ursache dieser Veränderungen ist noch unklar, aber es gibt Hinweise darauf, dass LDH den epigenetischen Zustand einer Zelle tiefgreifend beeinflusst. Der Einfluss der LDH-Inhibition auf die zytokinstimulierte Transkription ist ein spannendes zukünftiges Untersuchungsfeld.



Dr. Dragana Slavkovic Lukic

Projekt 2.3 CAR-modifizierte CD8+ T-Gedächtnis-Stammzellen zur Behandlung von B-Zell-Erkrankungen beim Menschen

Bei T-Gedächtnis-Stammzellen (TSCM) handelt es sich um eine sehr kleine Untergruppe von Gedächtnis-Lymphozyten, die mit stammzellähnlichen Fähigkeiten zur Selbsterneuerung und multipotenten Fähigkeiten zur Rekonstruktion des gesamten Spektrums von Gedächtnis- und Effektor-T-Zellen ausgestattet sind. TSCM-Zellen könnten die Grenzen heutiger adoptiver T-Zell-Therapien überwinden und das derzeit ineffiziente T-Zell-Engraftment, die Persistenz und den Immunzellangriff auf Tumore verbessern.

T-Gedächtnisstammzellen (TSCM) sind eine sehr kleine Untergruppe an der Spitze des hierarchischen Systems der Gedächtnis-T-Lymphozyten. Aufgrund ihrer extremen Langlebigkeit, ihrer guten Fähigkeiten zur Proliferation und zur Rekonstitution verschiedener Zellen des T-Zell-Kompartments erscheinen TSCM-Zellen als ideal für die adaptive Immuntherapie.

„Unsere Arbeiten in präklinischen Tiermodellen haben formell gezeigt, dass TSCM-Zellen stärkere Anti-Tumor-Antworten vermitteln als herkömmliche T-Zell-Subgruppen des zentralen und Effektor-Gedächtnisses, die derzeit am häufigsten in der Klinik eingesetzt werden.“

Bislang wurde die klinische Nutzung von TSCM-Zellen durch ihre relativ geringe Zahl im Blut und den Mangel an validen, klinisch einsetzbaren Protokollen zur in-vitro-Herstellung und Erhaltung behindert. Wir haben vor kurzem eine GCP-konforme Herstellungsstrategie für die Erzeugung einer großen Menge CAR-modifizierter TSCM-Zellen

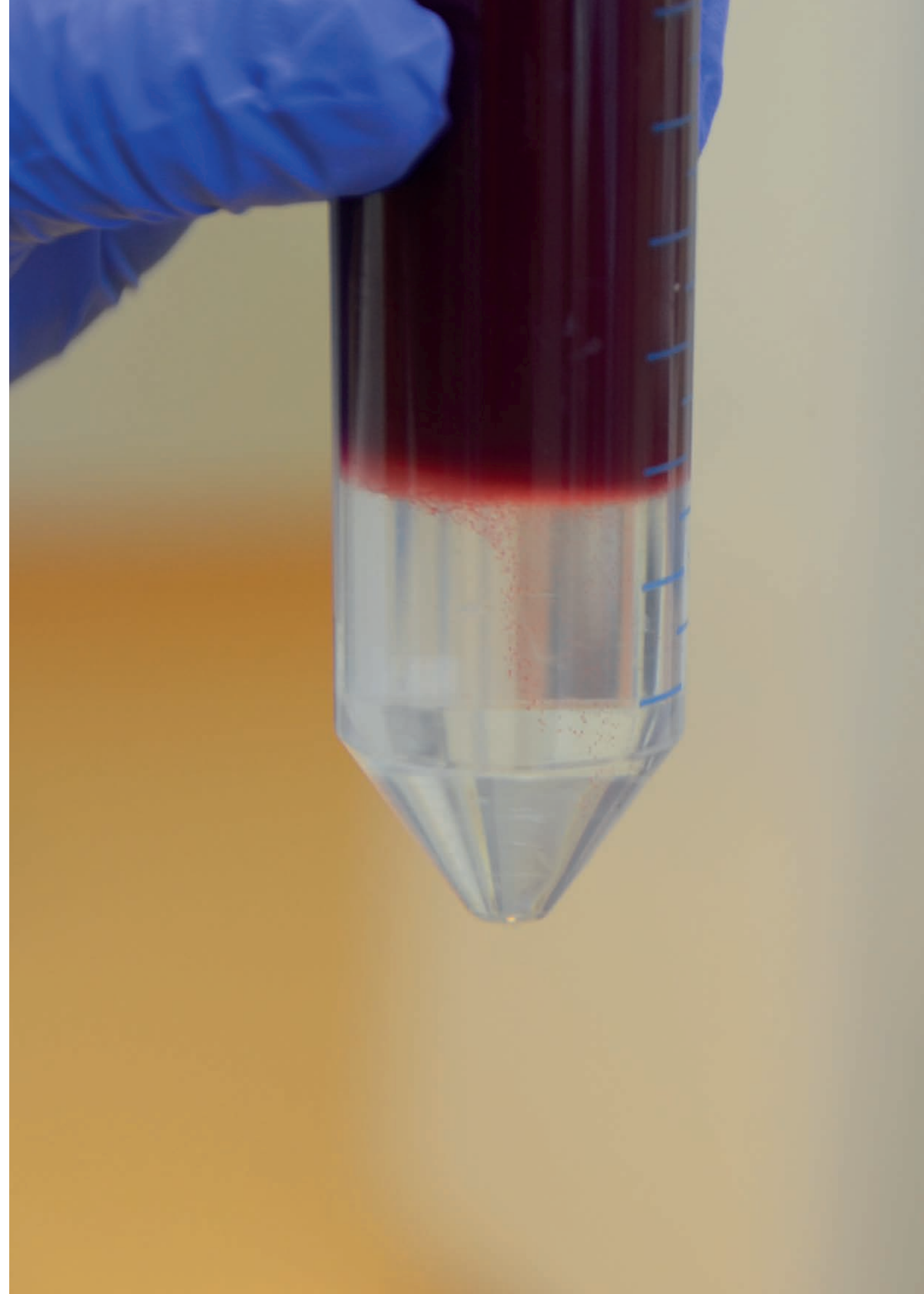
etabliert, die von naiven CD8+ T-Zell-Vorläufern ausgeht.

Hierzu werden CD8+, CD62L+, CD45RA+ naive T-Zellen, die durch Streptamer-basierte seriell-positive Selektion angereichert sind, in Gegenwart von Interleukin-7 (IL-7), IL-21 und TWS119 (ein Glykogensynthase-3 β -Inhibitor) über CD3/CD28 aktiviert und gentechnisch so verändert, dass sie einen CD19-spezifischen chimären Antigen-Rezeptor (CD19-CAR) exprimieren.

Hiermit können CD19-CAR-modifizierte CD8+ TSCM-Zellen generiert werden, die ihrem natürlichen Gegenstück entsprechen. Diese clinical-grade Plattform bildet die Grundlage für eine laufende Phase-1-Studie, in der die Aktivität allogener CD19-CAR-modifizierter CD8+ TSCM-Zellen bei Patienten mit malignen B-Zell-Erkrankungen untersucht werden, die auf eine vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht reagiert hatten. Die Studie wird am U.S. National Cancer Institute in Zusammenarbeit mit Dr. James Kochenderfer durchgeführt. Um den weitreichenden Einsatz von CAR-modifizierten TSCM-Zellen zu ermöglichen, entwickeln

wir derzeit eine geschlossene, automatisierte Plattform unter Verwendung des klinischen Zellsorters MacsQuant Tyto[®] und der CliniMacs Prodigy[®]-Plattform.

„Das neuartige Verfahren dient der Herstellung von autologen, mit CD19/CD22 bispezifischem CAR modifizierten TSCM-Zellen, die in einer neuen klinischen Phase-1-Studie am Universitätsklinikum Regensburg getestet werden sollen.“



3

AG Immunregulation



AG Immunregulation
Prof. Dr. M. Edinger
& PD Dr. rer. nat. P. Hoffmann



Zentrale Forschungsfrage:
**Immunbiologie der allogenen
Stammzelltransplantation**

Forschungsschwerpunkt

Die allogene Stammzelltransplantation bietet eine Heilungsmöglichkeit für viele Patienten mit angeborenen oder erworbenen Erkrankungen der Blutbildung sowie für Patienten mit andernfalls unheilbaren Leukämie- und Lymphom-erkrankungen. Der Erfolg dieses Transplantationsverfahrens basiert unter anderem auf immuntherapeutischen Mechanismen, da Immunzellen des gesunden Spenders Blutzellen des Patienten als fremd erkennen und zerstören und dadurch zur Eliminierung von Leukämie-/Lymphomzellen beitragen, während sie gleichzeitig das Anwachsen der gesunden Spenderblutzellen unterstützen. Ein Risiko dieser Behandlungsform ist die Spender-gegen-Wirts-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD), bei der sich die Immunreaktion auch auf andere Organe des Empfängers ausbreitet und dadurch schwere Komplikationen hervorrufen kann. Ziel der AG Immunregulation ist es, die grundlegenden Mechanismen der Immunreaktion zwischen Spender und Empfänger nach Stammzelltransplantation aufzuklären, um dieses Transplantationsverfahren erfolgreicher und vor allem sicherer zu machen, damit mehr Patienten von dieser Behandlungsform profitieren können.

Aktuelle Projekte

Die Forschungsgruppe arbeitet derzeit auf drei Hauptgebieten:

- A. Grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen zur Immunbiologie der allogenen Stammzelltransplantation**
- B. Erforschung physiologischer Immunregulationsmechanismen zur Prophylaxe & Therapie von Transplantationskomplikationen (Schwerpunkt: Toleranzinduktion durch regulatorische T-Zellen)**
- C. Überprüfung neuer Therapiemöglichkeiten in der Stammzelltransplantation in frühen klinischen Studien (translationale Forschung)**

Die Arbeitsgruppe deckt damit das gesamte Spektrum des Forschungsbereichs ab und untersucht grundlegende immunbiologische Fragestellungen in experimentellen Modellen, überprüft die Ergebnisse in zell- und molekularbiologischen Studien unter Verwendung menschlicher Zellen (von gesunden Spendern oder Transplantationspatienten) und entwickelt neue Methoden und Technologien zur Testung innovativer Therapieverfahren in frühen klinischen Studien. In ihrem Bereich ist die AG international führend und kooperiert weltweit mit relevanten Wissenschaftlern des Forschungsbereichs.

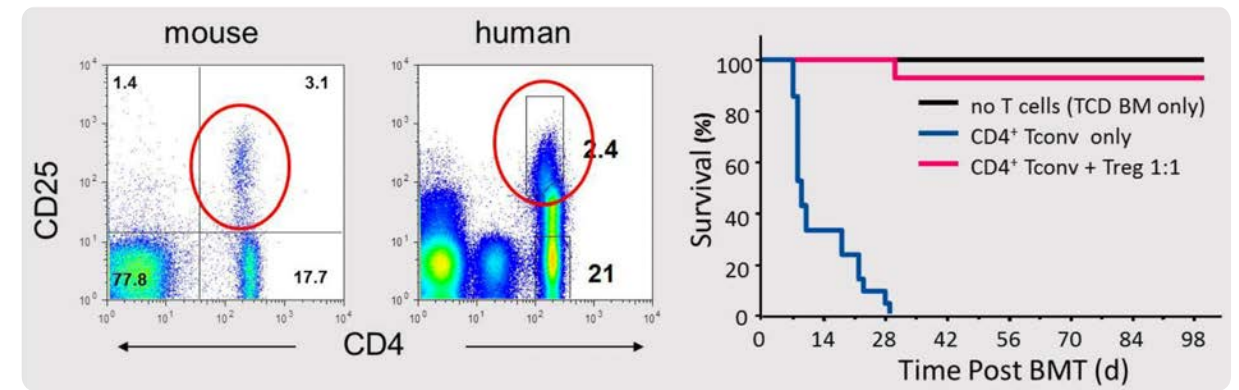


Abb.: Phänotyp regulatorischer T-Zellen (Treg) der Maus und des Menschen und Überleben nach experimenteller KMT mit und ohne Transfer von Spender-Treg (Edinger et al., *Nat Med* 2004).

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

RIEGEL C ET AL., Efficient treatment of murine acute GvHD by in vitro expanded donor regulatory T cells. *Leukemia* 2019

MINDERJAHN J et al., Mechanisms governing the pioneering and redistribution capabilities of the non-classical pioneer PU.1. *Nat Commun* 2019; 11(1):402

NOGUCHI S et al., FANTOM5 CAGE profiles of human and mouse samples. *Sci Data* 2017; Aug 29; 4:170112

COSSARIZZA A et al., Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *Eur J Immunol* 2019; Oct;49(10):1457-1973

FOELL J et al., Haploidentical CD3 or α/β T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(11):1859-1867

Kooperationspartner (Auswahl)

Prof. T. Wekerle, Universitätsklinik Wien
Prof. J. Ferrara, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Prof. Dr. Matthias Edinger
PD Dr. Petra Hoffmann
Dr. Christin Albrecht (Elternzeit)
Dr. Nathalie Falk (UKR)

Doktoranden

Laura Moser
Marie Pohle
Sofia Schweiger
Franziska Pielmeier
Johanna Kerschbaum

Technisches Personal

Eveline Röseler
Claudia Weber
Verena Woller
Irina Fink
Niklas Wenzl
Rüdiger Eder
Jaqueline Dirmeier (Elternzeit)



AG Immunregulation
Prof. Dr. M. Edinger
& PD Dr. rer. nat. P. Hoffmann

Die Spender-gegen-Wirts-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease; GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) wird durch konventionelle T-Zellen (Tkonv) im Transplantat verursacht und ist u.a. für die hohe Morbidität und Mortalität dieses Therapieverfahrens in der Behandlung von Leukämiepatienten verantwortlich. Die AG Immunregulation konnte in Vorarbeiten nachweisen, dass der Transfer regulatorischer T-Zellen (Tregs) des Spenders keine GvHD verursacht, sondern die durch Tkonv-Zellen ausgelöste GvHD sogar verhindern kann. Folgende grundlagenwissenschaftlichen Fragen werden zurzeit in experimentellen Modellen untersucht:

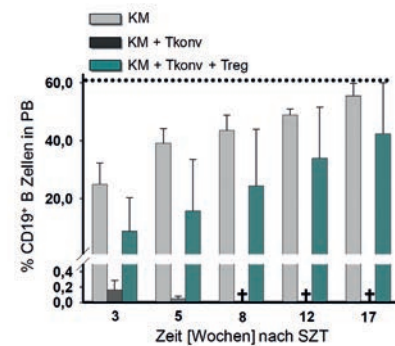


Abb.: Periphere B-Zell-Rekonstitution nach GvHD-freier SZT (KM), bei GvHD (KM+Tkonv) und in prophylaktisch Treg-behandelten Empfängern.

Projekt 3.1 Prophylaxe und Therapie von Transplantationskomplikationen durch physiologische Immun- regulationsmechanismen

Wie wirkt sich der Transfer immunsuppressiver Tregs auf die Immunrekonstitution aus?
In bisher unveröffentlichten Arbeiten wurde am Beispiel der B-Zell-Rekonstitution gezeigt, dass die GvHD zu schweren Störungen der Immunrekonstitution führt und diese sowohl quantitativ als auch funktionell beeinträchtigt wird. Durch Inhibition der GvHD sowie direkte und indirekte Effekte auf lymphatische Vorläuferzellen können Spender-Tregs die Immunrekonstitution fördern und vermindern dadurch die GvHD-induzierte Immundefizienz.

Welche Rolle spielen Spender-Tregs für die langfristige Toleranz nach SZT?

Zur Untersuchung der Relevanz von Spender-Tregs für die langfristige Toleranzentwicklung nach allogener SZT werden Treg-Subpopulationen in GvHD-freien Transplantatempfängern zu unterschiedlichen Zeitpunkten depletiert. Es zeigt sich hierbei, dass Spender-Tregs für die Entstehung und Aufrechterhaltung peripherer Toleranz von entscheidender Bedeutung sind.

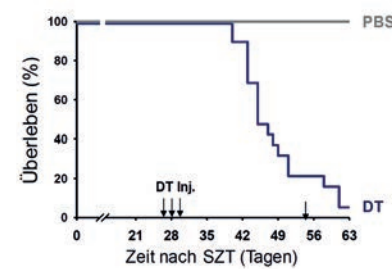


Abb.: Überleben GvHD-freier SZT-Empfänger nach Treg-Depletion im MHC-differenten GvHD-Modell

Wirken Spender-Treg auch therapeutisch bei bestehender GvHD?

Um zu untersuchen, ob Spender-Tregs auch therapeutisch wirksam sind, wurden sie ca. 10-12 Tage nach Entstehung der GvHD appliziert. Es zeigte sich, dass ihre Transfusion 2/3 der Empfänger vor der andernfalls letalen GvHD rettet.

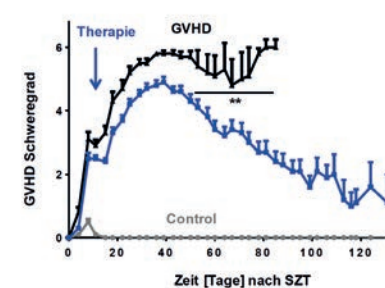


Abb.: GvHD-Schweregrad in MHC-differenten Transplantatempfängern mit und ohne Treg-Therapie (Riegel et al., *Leukemia* 2019)



Programmbereich III

Zellherstellung und Therapie

Die klinische Translation der wissenschaftlichen Erkenntnisse ist ein wichtiges Ziel des RCI. Das RCI legt daher einen besonderen Schwerpunkt auf die Entwicklung und Durchführung klinischer Studien. Programmbereich III dient der klinischen Umsetzung der in den Programmbereichen I und II erarbeiteten Ergebnisse und Therapiestrategien. Dies geschieht in enger Kooperation mit klinischen Entwicklungspartnern. Kernbereich ist die GMP-konforme Herstellung neuer Zelltherapeutika im José-Carreras-Centrum als Voraussetzung für die klinische Testung und den klinischen Einsatz der im RCI entwickelten Zelltherapien an kooperierenden klinischen Prüfzentren. Die Medikamentenherstellung wird ergänzt durch Plattformen zur Abwicklung regulatorischer Voraussetzungen zur klinischen Studiendurchführung (GCP-Plattform) und zur immunologischen Auswertung der Wirksamkeit und Wirkweise klinisch eingesetzter Therapien (Immunmonitoring-Plattform).



102

- 1 José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie (JCC)
Ein GMP-Labor zur Herstellung innovativer Zelltherapeutika

104

- 2 Core-Facility „Good Clinical Practice - GCP- & Regulatory Affairs“
Klinische Studien zur Prüfung innovativer Therapiekonzepte aus der Forschung

106

- 3 Core-Facility „Immunmonitoring“
Monitoring des Immunstatus von Patienten

1



José-Carreras-Centrum
Regensburg

José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie (JCC)

Ein GMP-Labor zur Herstellung
innovativer Zelltherapeutika

Das José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie (JCC) ist ein eigenständiges Gebäude mit 193 m² Gesamtgeschossfläche und mit seinen Reinraumlaboren das technologische Herzstück des RCI.

Unter der Leitung von Prof. Dr. M. Edinger ist das JCC auf die pharmazeutische Entwicklung und GMP-konforme (good manufacturing practice) Herstellung von Zelltherapeutika spezialisiert, darunter sogenannte Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) sowie gentechnisch veränderte Zellprodukte. In den insgesamt 70 m² Reinraumfläche der Reinraumklassen A bis D sowie den Laboren zur zellulären Analytik liegt der Schwerpunkt auf der Herstellung von Präparaten für frühe Phasen der klinischen Prüfung im akademischen Umfeld. Eine Besonderheit des JCC ist die erstmalige Möglichkeit der GMP-konformen Zellsortierung mittels FACS-Technologie, wodurch Zellpräparate mit enorm hoher Reinheit hergestellt werden können. Desweiteren können Zellpopulationen mittels unterschiedlicher Magnetseparationsmethoden (z.B. CliniMACS[®] und CliniMACS-Prodigy[®]) angereichert oder depletiert werden.

GMP-konforme FACS-
Sortierung am JCC



Schwerpunkt

Der Schwerpunkt des JCC liegt derzeit auf der GMP-konformen Herstellung *in-vitro*-expandierter regulatorischer T-Zellen (Tregs) mittels kombinierter MACS- und FACS-Technologie zur Behandlung von Patienten mit Transplantationskomplikationen (akute und chronische GvHD nach allogener Stammzelltransplantation, EudraCT 2012-002685-12 & 2016-003947-12) sowie zur Toleranzinduktion nach Nierentransplantation (in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Wien, EudraCT 2018-003142-16).



Lichtkonzept JCC

Nächste Schritte

Derzeit in Vorbereitung sind die Genehmigungsverfahren zur kombinierten T- und B-Zelldepletion für die haploidente Stammzelltransplantation von Patienten mit Hämoglobinopathien (in Zusammenarbeit mit der pädiatrischen Hämato-/Onkologie des UKR im Rahmen einer multizentrischen internationalen SZT-Studie) sowie die genetische Modifikation von T-Zellen mit Chimären Antigen-Rezeptoren (CAR) und T-Zell-Rezeptoren (TCR) zur Behandlung von Patienten mit hämatologischen und soliden Tumoren (in Kooperation mit den Abteilungen für Gen-Immuntherapie, Prof. Abken, und Funktionelle Immunzell-Modulation, Prof. Gattinoni).



JCC-Team in Reinraumkleidung

Das JCC ist hierfür als gentechnische Anlage angemeldet und genehmigt und erfüllt alle technischen, regulatorischen und personellen Voraussetzungen zur Herstellung solch innovativer Zelltherapeutika.

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Prof. Dr. Matthias Edinger
Zarko Barjaktarovic
Dr. Tina Böld
PD Dr. Petra Hoffmann
Dr. Andreas Mitsch
Susanne Ohmayer
Prof. Dr. Daniel Wolff

Technisches Personal

Rüdiger Eder
Yvonne Hader
Julia Kefer
Kristina Kolodova
Christine Luginger
Ramona Saller
Anna Weigl



CAR-T-Zelltherapie-Team am RCI/UKR

Core-Facility „Good Clinical Practice - GCP- & Regulatory Affairs“

Klinische Studien zur Prüfung innovativer Therapiekonzepte aus der Forschung

Am Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) erforschen und entwickeln Wissenschaftler neue Immunzelltherapien gegen aggressive und häufige Krankheiten wie Krebs, Autoimmunerkrankungen und chronische Entzündungen. Vielversprechende Therapiekonzepte werden in frühen klinischen Studien erprobt. Die Core-Facility „GCP & Regulatory Affairs“ unterstützt die Forscher bei der Konzeptionierung, Planung und GCP-konformen Durchführung der klinischen Studien.

Focus: Innovative Zelltherapien

Etwa 20.000 Menschen in Ostbayern erhalten jedes Jahr die Diagnose Krebs. Trotz aller Fortschritte in der modernen Medizin ist die Erkrankung nach wie vor in vielen Fällen nicht heilbar. Hoffen lassen innovative Zelltherapien, an denen auch am RCI intensiv geforscht wird. Die gewonnenen Erkenntnisse fließen in verschiedene klinische Studien ein. Einen Vorteil bietet hier die Standortnähe zum UKR und dem Zelltherapeutikahersteller José-Carreras-Centrum (JCC). So können neue Therapieformen rasch in die klinische Anwendung übertragen werden.

Nutzen für die Patienten

Neuartige Zelltherapien können insbesondere Patienten helfen, für die keine konventionellen Therapien mehr vorhanden sind. Neben dem Individualnutzen für den einzelnen Patienten ist das Ziel einer klinischen Studie, die medizinische Behandlung zukünftiger Patienten zu verbessern und neue Therapien zu etablieren.

Was ist eine klinische Studie?

Klinische Studien sind ein unentbehrliches Instrument zur Bestimmung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit neuer Medikamente und Therapieverfahren, bevor sie in der Routine zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden dürfen.

Wer sind wir?

In unserem interdisziplinären Team arbeiten RCI-Wissenschaftler, Projektmanager, medizinisches Fachpersonal und Ärzte zusammen.

Was machen wir?

In enger Kooperation mit der Studienzentrale und der Early Clinical Trial Unit (ECTU) der Klinik für Innere Medizin III, dem Zentrum für Klinische Studien (ZKS) des UKR und dem José-Carreras-Centrum (JCC) halten wir die Infrastruktur und Sachkompetenz für klinische Studien der Phasen I-IV vor. Die GCP-Gruppe agiert an der Schnittstelle zwischen Ärzten, Patienten, Wissenschaftlern, Herstellern, akademischen Studiengruppen und Pharmafirmen.

Alle klinischen Studien am RCI unterliegen strengen internationalen Richtlinien (ICH-GCP) und Qualitätsstandards sowie den jeweiligen gültigen nationalen Gesetzen und Normen (AMG, GCP-V).



GCP-Team des RCI: PD S. Thomas, Prof. M. Edinger, P. Schlosser, U. Fehn

Klinische Studien

Trex001	CD-TCR-001
Treg002	Belinda
Treg003	BAY18650
MAGIC	

Publikationen mit GCP-Unterstützung (Auswahl)

KATTNER AS et al., IL6-receptor antibody tocilizumab as salvage therapy in severe chronic graft versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Annals of Hematology* 2020 (epub ahead of print).

ILLERHAUS G et al., High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology* 2016;3(8):e388-97.

STEIN-THOERINGER CK et al., Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft versus-host disease. *Science* 2019;366(6469):1143-9.

MICHEL C et al., Imatinib dose reduction in major molecular response of chronic myeloid leukemia: results from the German Chronic Myeloid Leukemia-Study IV. *Haematologica* 2019;104(5):955-62.

HARTWELL MJ et al., An early biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival. *JCI insight* 2017;2(3):e89798.

HELMANN R et al., Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31(11):2398-406.

Drittmittel (Auswahl)

EU im Rahmen des Horizon 2020-Programms
José-Carreras-Leukämie-Stiftung
Freistaat Bayern

Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds (WWTF)
Bayer AG

Kooperationspartner (Auswahl)

Universitätsklinikum Regensburg (UKR)
Klinik und Poliklinik für Innere Med. III
Early Clinical Trial Unit (ECTU)
José-Carreras-Centrum (JCC)

Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Regensburg
Clinical Cancer Center Ostbayern (CCCCO)
coTrials

Mitarbeiter

Wissenschaftler
Prof. Dr. Matthias Edinger (Koordinator)
PD Dr. Simone Thomas

Technisches Personal
Pavla Schlosser (Leitung)
Ute Fehn
Karin Meissner



Dr. T. Böld, Leiterin Prüflabor

Core-Facility „Immunmonitoring“

Monitoring des
Immunstatus von Patienten

Für die kliniknahe Forschung am RCI wurden zahlreiche Immunmonitoring-Methoden etabliert zur Bestimmung des Immunstatus von Tumorpatienten, zur Untersuchung Tumorinfiltrierender Leuko-/Lymphozyten sowie zur Untersuchung der Immunrestitution nach Transplantation oder nach zelltherapeutischer Intervention. Die Durchführung erfolgt im Prüflabor des José-Carreras-Centrums (JCC) unter Leitung von Fr. Dr. Tina Böld sowie in enger Kooperation mit allen RCI Core-Facilities und den Forschungsgruppen.

Zum Portfolio etablierter und z.T. validierter Methoden gehören u.a.:

- Vielfarbendurchflusszytometrie zur prozentualen und quantitativen Bestimmung von Leuko-/Lymphozytensubpopulationen im Krankheits-/Therapieverlauf
- Lymphozytenfunktionstests zur intrazellulären Bestimmung der Cytokinsekretion sowie Cytokine-Capture-Assay, Cytokine-Bead-Array, Cytokine-ELISA und ELISPOT Methoden
- Intranukleäre Bestimmung der Transkriptionsfaktorexpression
- Zytotoxizitätstestsysteme
- Zellsortierung zur Bestimmung des linien-spezifischen Chimärismus nach Transplantation (in Kooperation mit FACS-Core-Facility)
- Einzellsortierung für RNA Sequenzierung (in Kooperation mit FACS Core und Omics Core-Facilities) sowie Einzelzellklonierungen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten
- HLA-Peptid-Multimer-Analysen zur durchflusszytometrischen Detektion antigenspezifischer T-Zellen
- T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung zur Bestimmung der Treg-Zell-Expansion nach therapeutischer Applikation (in Kooperation mit Omics Core-Facility)
- *In-vitro* Live-cell-Imaging-Methoden zur real-time Untersuchung von Zellüberleben, Migration und zytotoxischen Mechanismen

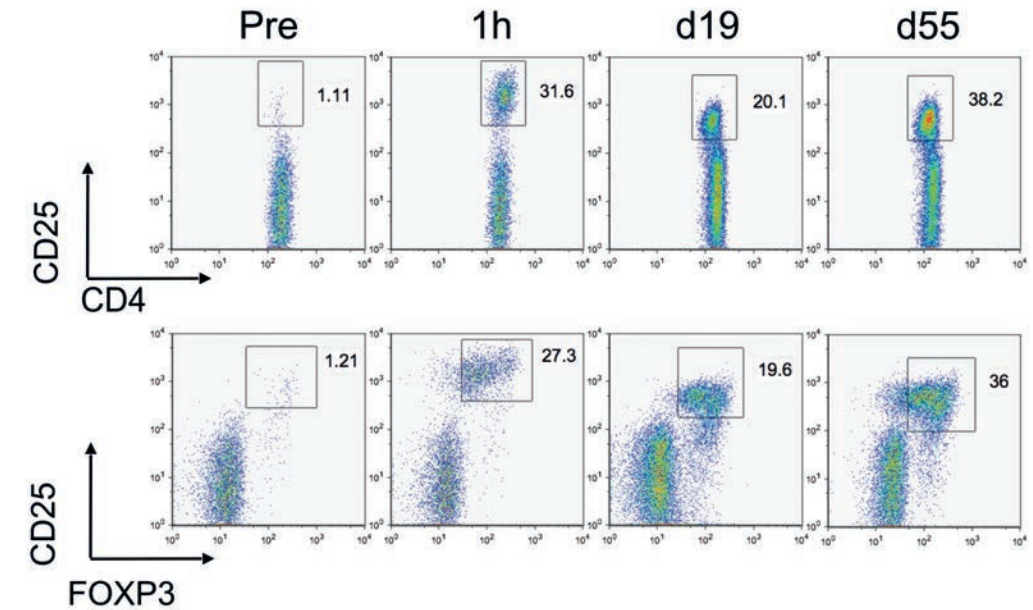


Abb.: Immunmonitoring regulatorischer T-Zellen

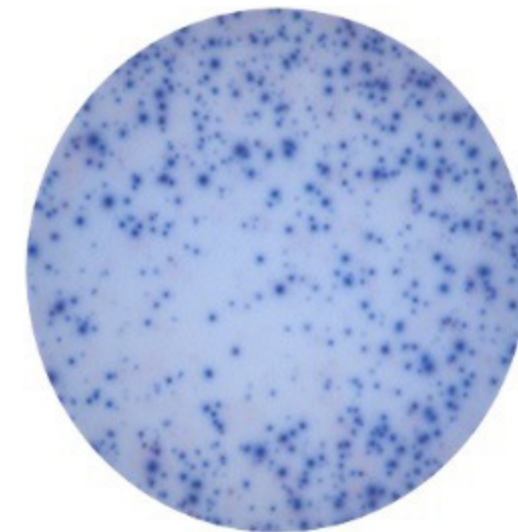


Abb.: ELISPOT zur Bestimmung Cytokin-produzierender T-Zellen

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Dr. Tina Böld
Dr. Maria Xydia
Dr. Slava Stamova

Technisches Personal

Heiko Smetak
Jasmin Mühlbauer
Yvonne Hader (UKR)
Kristina Kolodova (UKR)

Programmbereich IV

Strategische Entwicklungen, Vernetzung, Kommunikation

Programmbereich IV fasst Maßnahmen zusammen, die der strategischen Entwicklung des RCI dienen und in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium einem der Programmbereiche zugeordnet werden könnten.

Darüber hinaus werden in Programmbereich IV Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit und der strategischen Vernetzung mit relevanten Partnerinstitutionen zusammengefasst.



110

- 1 Klinische Kooperationsgruppe
Immunmetabolomik
- 1.1 Doping für Immunzellen

114

- 2 Klinische Kooperationsgruppe
Entzündung, Autoimmunität und Fibrose
- 2.1 Bedeutung von IL-3 für die chronische Transplantat-
abstoßung

118

- 3 Klinische Kooperationsgruppe
Allogene HLA-DP spezifische TCRs
- 3.1 T-Zell-Rezeptor modifizierte T-Zellen

122

- 4 Klinische Kooperationsgruppe
Organtransplantation
- 4.1 Invariante Natürliche Killer T-Zellen als Target zur
Verbesserung der Ergebnisse nach Lebertransplantation



1

Prof. Dr. Marina Kreutz

Klinische Kooperationsgruppe Immunmetabolomik

Zentrale Forschungsfrage:
**Warum versagen Immunzellen in der Tumor-Abwehr?
Und wie können wir das ändern?**

Forschungsschwerpunkt

„Sag mir, was Du isst, und ich sage Dir, was Du bist“ - dieses alte Sprichwort trifft auf jeden Fall auf Tumorzellen zu. Tumorzellen ernähren sich hauptsächlich von Zucker.

Dieses Charakteristikum von Tumorzellen wurde von dem Nobelpreisträger Otto Heinrich Warburg beschrieben und wird daher auch als „Warburg Effekt“ bezeichnet. Während die meisten normalen Körperzellen ihren Energiebedarf vor allem über die oxidative Phosphorylierung decken, nutzt ein Großteil der Tumorzellen die aerobe Glykolyse, bei der Zucker zu Laktat abgebaut wird. Dieser sogenannte „Warburg-Effekt“ wird begleitet von einer erhöhten Glukose-Aufnahme der Tumorzellen und einer verstärkten Produktion von Laktat, welches über spezielle Transporter in die Tumorumgebung abgegeben wird. Hierdurch kommt es im Tumorgewebe zur Laktatanreicherung und Ansäuerung. Bisherige Analysen ergaben, dass vom Tumor abgegebenes Laktat und Säure zur Inhibition der Immunantwort führen und immuntherapeutische Ansätze schwächen können. Daher gilt es Möglichkeiten zu erarbeiten, die der Immunsuppression durch Laktat und Säure entgegenwirken, sowie weitere Faktoren zu identifizieren, die Immunzellen in ihrer Anti-Tumor-Aktivität behindern.

Aktuelle Projekte

Die Klinische Kooperationsgruppe Immunmetabolomik arbeitet auf drei Hauptgebieten:

- A. Charakterisierung von „metabolischen Checkpoints“ des Tumors, die Immunzellen (T-Zellen) supprimieren**
- B. Analyse des Immunzell-Metabolismus in der Interaktion mit Tumorzellen**
- C. Genetische und pharmakologische Modulation des Metabolismus zur Stärkung der Anti-Tumor-Abwehr**

Ziel der Gruppe ist es, Tumor-assoziierte metabolische Veränderungen zu charakterisieren, die Immunzellen inhibieren. Weiterhin werden zu Grunde liegende Mechanismen der Immunsuppression entschlüsselt, um darauf aufbauend Möglichkeiten zu erarbeiten, die die T-Zell-Funktion im Tumormilieu stärken können.

Erste Ansätze im Tiermodell zeigen bereits, dass die genetische Blockade der Laktatfreisetzung der Tumorzellen zu einer deutlich verbesserten Immunantwort gegen Tumore führt. Wir gehen davon aus, dass neben der Suppression des Tumormetabolismus auch die Anpassung des Immunzell-Metabolismus an das Tumormilieu zu einer verbesserten Anti-Tumor-Antwort führt. Daher sollen tumorinfiltrierende Immunzelle durch genetische Veränderungen resistent gegen Laktat und Säure gemacht werden. Pilotexperimente zeigen, dass T-Zellen durch die Überexpression bestimmter Enzyme in die Lage versetzt werden, Laktat aufzunehmen und abzubauen. Durch dieses „T-Zell-Doping“ könnte die Immunblockade im Tumor aufgehoben werden.



Abb.: Die verstärkte glykolytische Aktivität von Tumorzellen, der sogenannte Warburg Effekt, führt zur Sekretion von Laktat und gleichzeitig zur Ansäuerung des Tumormilieus. Dies wiederum trägt zur Unterdrückung einer gegen den Tumor gerichteten Immunantwort bei. Einerseits wird die Expression wichtiger Effektor-Zytokine supprimiert, andererseits die Viabilität von T-Zellen und NK-Zellen beeinträchtigt (Brand et al., *Cell Metabolism* 2016).

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

BOHN T et al., Tumor immunoevasion via acidosis dependent induction of regulatory tumor-associated macrophages. *Nat Immunol* 2018; 19(12):1319-1329

RENNER K et al., Restricting Glycolysis Preserves T Cell Effector Functions and Augments Checkpoint Therapy. *Cell Reports* 2019; 29 (1)

BRUMMER C et al., Metabolic targeting synergizes with MAPK inhibition and delays drug resistance in melanoma. *Cancer Lett* 2018; 24; 442:453-463

RENNER K, SINGER K, KOEHL GE, GEISLER EK, PETER K, SISKI PJ, KREUTZ M., Metabolic Hallmarks of Tumor and Immune Cells in the Tumor Microenvironment., *Front Immunol* 2017 Mar 8; 8:248.

Drittmittel (Auswahl)

- 2014 – 2018 Clinical Research Unit KFO 262 (together with P. Oefner): Tumor metabolism as modulator of immune response and tumor progression
- 2017 – 2019 International Immuno-Oncology Network BMS (together with T. Pukrop, C. Blank): Impact of NSAIDs on the response to checkpoint therapy
- 2018 – 2022 SFB Transregio (together with K. Peter, H. Bruns: Modulation of GvH and GvL immune response after allogeneic stem cell transplantation

Kooperationspartner (Auswahl)

- DR. JACQUES POUYSSÉGUR, Institute of Research on Cancer and Aging (IRCAN), University of Nice-CNRS-Inserm, Nice, France
- DR. CHRISTIAN BLANK, The Netherlands Cancer Institute, Dept. Medical Oncology and Division of Molecular Oncology & Immunology, Amsterdam, The Netherlands
- PROF. DR. JOHN CLEVELAND, Department of Tumor Biology, Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA

Mitarbeiter

- | | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Wissenschaftler
Prof. Dr. Marina Kreutz
PD Dr. Kathrin Renner-Sattler | Doktoranden
Sonja Decking | Technisches Personal
Gabriele Schönhammer |
|--|-------------------------------------|---|



Prof. Dr. Marina Kreutz
Sonja Decking
PD Dr. Kathrin Renner-Sattler

Projekt 1.1 Doping für Immunzellen

Stärkung der Funktion humaner T-Zellen im Abwehrkampf gegen Tumorzellen

Immunzellen im Tumor sind oft in ihrer Funktion eingeschränkt und das metabolische Tumormilieu spielt hierbei eine wichtige Rolle. Ziel dieses Projektes ist es, Immunzellen durch Überexpression bestimmter Gene resistent gegenüber der Suppression im Tumormilieu zu machen, sodass T-Zellen auch im Laktat-reichen und sauren Tumormilieu überleben und funktionell aktiv sind. Dies ist gerade im Hinblick auf immuntherapeutische Ansätze, die im RCI entwickelt werden, wichtig.

Tumorzellen sind Naschkatzen und ernähren sich schwerpunktmäßig von Zucker. Bei Tumorpatienten wird der erhöhte Zuckerverbrauch seit vielen Jahren zur Diagnostik von Primärtumoren und Metastasen eingesetzt. Das süße Leben der Tumorzellen führt zur Freisetzung des Abfallprodukts Laktat und zur Ansäuerung im Milieu des Tumors.

T-Zellen können Tumorzellen attackieren und abtöten

T-Zellen können potenziell Tumorzellen abtöten. Im Tumor befindliche T-Zellen werden aber durch das Zucker-Abbauprodukt Laktat und durch Säure in ihrer Aktivität gestört. Sie nehmen das Laktat und die Säure auf und können dadurch ihre Aufgabe – die Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen – nicht mehr erfüllen. Dies trifft auch auf T-Zellen zu, die als sogenannte Immuntherapie zur Bekämpfung von Tumoren in Patienten eingesetzt werden sollen. Ziel dieses Projekts ist es daher, Immunzellen im Tumor fit und resistent gegen das im Tumor angereicherte Laktat zu machen.

Hierzu werden T-Zellen mit einem Enzym ausgestattet, welches Laktat abbaut. Dieses Enzym ist in der Immunzelle bereits vorhanden, allerdings nicht in ausreichender Menge. Durch genetische Manipulation werden die T-Zellen gezwungen, mehr von diesem körpereigenen Protein zu produzieren. Erste Experimente im Reagenzglas zeigen, dass genetisch veränderte Immunzellen zwar das Laktat nach wie vor aufnehmen, allerdings wird Laktat dann zur Energiegewinnung verwendet. Dies stärkt die T-Zellen und führt zu einer erhöhten Anti-Tumor-Aktivität der gedopten Immunzellen. In weiteren Untersuchungen sollen diese genetisch veränderten

T-Zellen mit Unterstützung anderer Gruppen des RCI auch in Tumormodellen der Maus getestet werden. Weiterhin sollen andere Ansätze zur Stärkung der T-Zellfunktion getestet werden. Hierbei lernen wir von Immunzellen, die mit Laktat gut umgehen können, sogenannten Fresszellen (Makrophagen).

Die enge interdisziplinäre Vernetzung im RCI sowie die vorhandenen Core-Facilities ermöglichen es uns, genetische Analysen von Makrophagen durchzuführen und hierdurch Gene zu identifizieren, die möglicherweise zur weiteren Stärkung der T-Zellfunktion beitragen können.

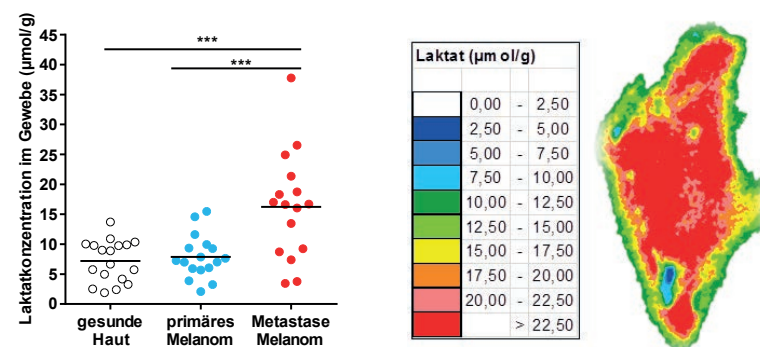
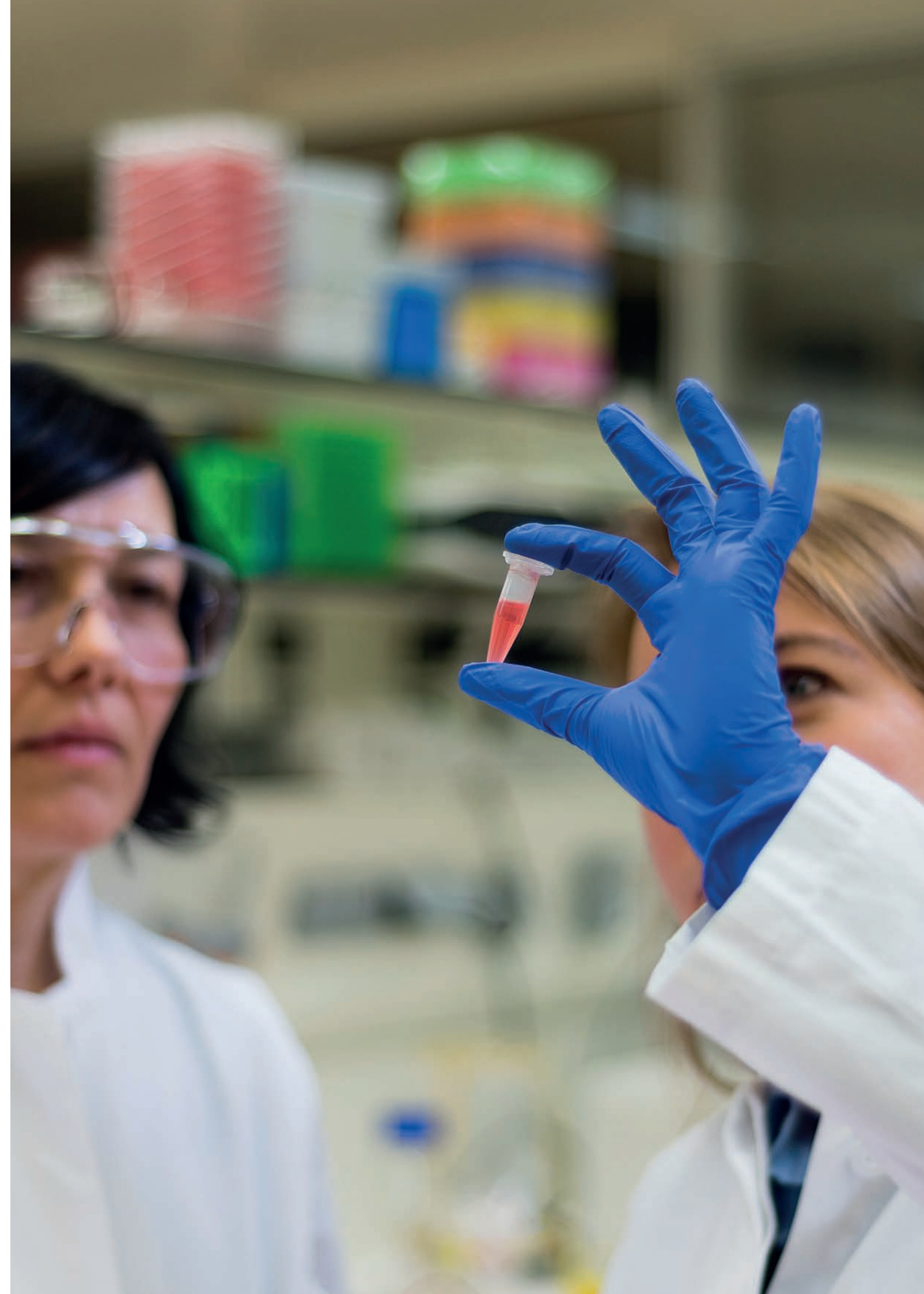


Abb.: Humane Melanom-Metastasen zeigen deutlich erhöhte Laktatwerte, vergleichbar dem murinen B16 Melanom-Modell. Die Laktatkonzentration wurde mittels „induced metabolic Bioluminescence Imaging“ bestimmt (Brand et al., *Cell Metabolism* 2016).



2

Klinische Kooperationsgruppe Entzündung, Autoimmunität und Fibrose



Prof. Dr. Matthias Mack



Zentrale Forschungsfrage:
Warum führen Autoimmunreaktionen zu Fibrose und Organversagen?

Forschungsschwerpunkt

Entzündliche Erkrankungen und Autoimmunität sind in vielen Bereichen der Medizin anzutreffen. Meist führen sie nicht nur zu Schmerzen, sondern bei längerem Verlauf auch zum narbigen Umbau (Fibrose) des Gewebes mit Funktionseinschränkungen bis hin zum Organverlust. Behandlungen sind meist langwierig und schlecht verträglich. Die Arbeitsgruppe hat sich zum Ziel gesetzt, die zugrundeliegenden Immunreaktionen und Vernarbungsprozesse besser zu verstehen und darauf aufbauend spezifischere, wirksamere und verträglichere Therapien zu entwickeln. Im Fokus unseres Interesses stehen dabei entzündliche Erkrankungen der Niere (z.B. Systemischer Lupus erythematodes), des zentralen Nervensystems (z.B. Multiple Sklerose) und des Bewegungsapparates (z.B. Rheumatoide Arthritis). Unser Methodenspektrum reicht dabei von technisch aufwendigen Untersuchungen einzelner Zellen bis hin zu translationalen Untersuchungen bei Patienten mit entsprechenden Erkrankungen.

Aktuelle Projekte

Die Forschungsgruppe arbeitet derzeit auf drei Hauptgebieten:

- A. Bedeutung von Interleukin-3 für Entzündung und Fibrose**
- B. Regulatorische B-Zellen bei Autoimmunerkrankungen**
- C. Mechanismen der Narbenentstehung bei Nierenerkrankungen**

Die Arbeitsgruppe kombiniert Tiermodelle unterschiedlichster Autoimmunerkrankungen mit Untersuchungen an klinischem Material von gesunden Spendern und Patienten mit Autoimmunerkrankungen und nutzt dabei neueste Technologien der immunologischen Analytik. Auf diese Weise konnten wichtige Entdeckungen, wie die zentrale Rolle von Interleukin-3 für die Entstehung von Autoimmunität und Nierenfibrose gemacht werden, und neue Wirkstoffe, wie blockierende Antikörper gegen Interleukin-3 entwickelt werden, die sich derzeit in der präklinischen Entwicklung für die Therapie entzündlicher Erkrankungen befinden.



Arbeitsgruppe Prof. Dr. M. Mack

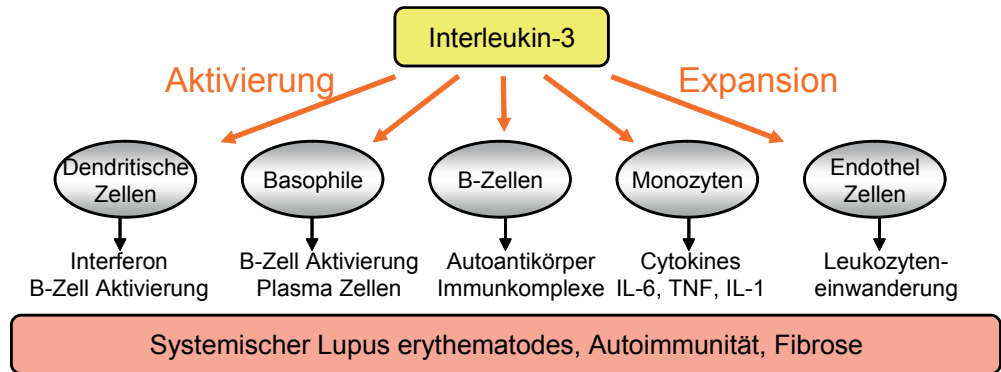


Abb.: Wirkung von Interleukin-3 auf verschiedene für die Entstehung von Systemischem Lupus erythematodes, Autoimmunität und Fibrose wichtige Zellen.

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

- LAGUMERSINDEZ-DENIS N et al., Differential contribution of immune effector mechanisms to cortical demyelination in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 2017; 134: 15-34
- BALAM, S et al., IL-3 Triggers Chronic Rejection of Cardiac Allografts by Activation of Infiltrating Basophils. *J Immunol* 2019; 202: 3514-3523
- BUCHTLER, S et al., Cellular Origin and Functional Relevance of Collagen I Production in the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 1859-1873

Drittmittel (Auswahl)

2019-2021	DFG Sachbeihilfe (MA2198/9-1), Chronische Allograftfibrose
2018-2021	Sonderforschungsbereich 1540 (Teilprojekt Mack), Nierenfibrose
2017-2021	VIP+ Programm (BMBF), Präklinische Entwicklung von IL-3 Antikörpern
2018-2020	M4 Award (Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft), Monozytendepletion

Kooperationspartner (Auswahl)

- PROF. MICHAEL DIAMOND, Washington University School of Medicine, Dept of Internal Medicine, USA
- PROF. DR. M. PRINZ, Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Neuropathologie, Deutschland
- PROF. FALK NIMMERJAHN, Universität Erlangen, Lehrstuhl für Genetik, Deutschland

Mitarbeiter

Wissenschaftler	Doktoranden	Technisches Personal
Prof. Dr. Matthias Mack Dr. Simone Buchtler Dr. Saidou Balam Dr. Kerstin Renner	Frederike Winter Jan-Nicklas Salewski Agnes Mager Leoni Schmuck	Yvonne Talke Sophia Neumayer Kathrin Schmidbauer



Prof. Dr. Matthias Mack

Projekt 2.1 Bedeutung von IL-3 für die chronische Transplantatabstoßung

Die chronische Abstoßung von Transplantaten stellt ein bis heute ungelöstes Problem dar. Sie ist gekennzeichnet durch zunehmende Vernarbung des Transplantats und Einengung der Gefäße. Spezifische Behandlungsmöglichkeiten bestehen nicht. Deshalb kommt der Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen und der Entwicklung wirksamer Therapien eine Schlüsselrolle zu.

Interleukin-3 (IL-3) ist ein Botenstoff des Immunsystems, der von spezialisierten Zellen (T-Zellen) nach Aktivierung freigesetzt wird. IL-3 wirkt auf Zellen, die für die Entstehung von Entzündungen wichtig sind und über weitere Botenstoffe die Bildung von Narbengewebe verursachen. IL-3 kommt damit eine wichtige Rolle bei entzündlichen und fibrotischen Erkrankungen zu. Neben grundlegenden Untersuchungen zu IL-3 analysieren wir auch, bei welchen Erkrankungen im Patienten zu viel IL-3 exprimiert wird.

IL-3 trägt entscheidend zur chronischen Abstoßung von Herztransplantaten bei

Im Modell der Herztransplantation bei Mäusen haben wir untersucht, ob IL-3 an der chronischen Abstoßung und Entstehung von Fibrose beteiligt ist. Zunächst fiel auf, dass IL-3 in chronisch abgestoßenen Transplantaten stark überexprimiert ist. Als Quelle konnten CD4+ und CD8+ T-Zellen identifiziert werden. Das Ausschalten von IL-3 im Transplantatempfänger führte zu einer deutlich geringeren Entstehung von Fibrose und damit zu einem signifikant längeren Funktionieren der transplantierten Herzen.

Die Mechanismen, wie IL-3 zur Fibrose und Abstoßung beiträgt, waren bis dato unbekannt. Wir konnten zeigen, dass basophile Granulozyten im Transplantat durch IL-3 zur Freisetzung von IL-4 und IL-6 aktiviert werden und so ganz wesentlich zur Entstehung einer chronischen Abstoßung beitragen. Sowohl eine selektive Depletion basophiler Granulozyten, als auch das Ausschalten von IL-3, IL-4 oder IL-6 führte zu einer deutlichen Abschwächung der Fibrose und zu einer verringerten Ausschüttung des stark profibrotischen Zytokins TGF-beta.

Im Weiteren soll untersucht werden, welche Zellen direkt zur Produktion von Kollagen und damit zur Fibroseentstehung beitragen, wobei unser Fokus auf hämatopoetischen Zellen liegt. Durch Untersuchung von Mäusen mit selektiver Kollagen-I-Defizienz in hämatopoetischen Zellen möchten wir herausfinden, welchen Anteil diese Zellen an der chronischen Abstoßung haben und über welche Faktoren sie beeinflusst werden. Schließlich sollen die Ergebnisse durch Analyse von Patienten nach Transplantation validiert werden.

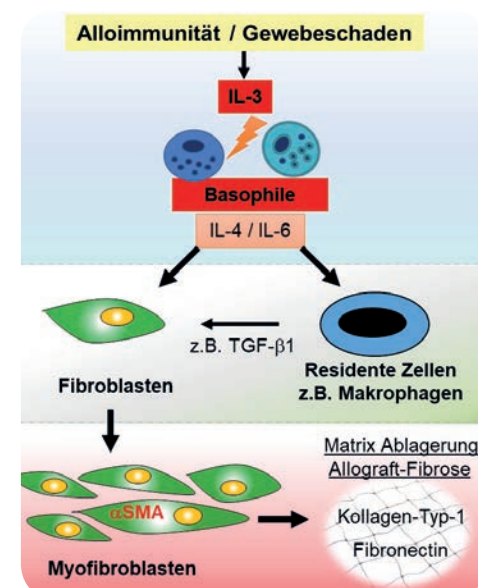


Abb.: Darstellung der IL-3-abhängigen Signalwege bei der chronischen Abstoßung von Herztransplantaten

3

Klinische Kooperationsgruppe Allogene HLA-DP spezifische TCRs



Mitarbeiter der klinischen Kooperationsgruppe Allogene HLA-DP spezifische TCRs
Leiterin: PD Dr. Simone Thomas



Zentrale Forschungsfrage:
Wie können wir T-Lymphozyten gegen Leukämien scharfmachen? Und wie sicher ist das?

Forschungsschwerpunkt

Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch – Wie können wir die körpereigene Immunabwehr gegen Leukämien stärken?

Immuntherapien haben in den vergangenen Jahren zunehmend Bedeutung in der Therapie von Leukämien und Lymphomen erlangt. Die bislang wichtigste Immuntherapie ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Das sich neu bildende Immunsystem (insbesondere T-Lymphozyten) des Spenders ist jedoch oft nicht in der Lage, verbliebene Leukämiezellen im Patienten zu eliminieren und somit einen Leukämierückfall zu verhindern. Ziel unserer Forschung ist es, T-Lymphozyten des Spenders derart zu verändern, dass sie gezielt Leukämiezellen im Patienten erkennen und zerstören können. Dies gelingt mithilfe sogenannter T-Zell-Rezeptoren, die ganz bestimmte Eiweißbausteine (Antigene) auf den Leukämiezellen erkennen. Als Ziel-Antigene nutzen wir bestimmte Gewebemerkmale (HLA-DP Antigene) des Patienten. Um diese Therapie für den Patienten möglichst sicher zu machen, entwickeln wir zusätzlich Sicherheitsmechanismen, z.B. in Form von Schaltern.

Aktuelle Projekte

Die Gruppe Allogene HLA-DP spezifische TCRs arbeitet auf 3 Hauptgebieten:

- A. Generierung und Charakterisierung von HLA-DP spezifischen T-Zell-Rezeptoren**
- B. Entwicklung von Sicherheitsmechanismen zur gezielten Steuerung von T-Zell-Rezeptor-modifizierten T-Lymphozyten**
- C. Translation neu entwickelter T-Zell-Therapien in die klinische Applikation im Rahmen von Studien**

Ziel der Gruppe ist es, Leukämie-spezifische T-Zell-Rezeptoren zu isolieren und charakterisieren, um T-Zellen eines gesunden Spenders in Leukämie-reaktive T-Zellen umzuprogrammieren. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Entwicklung von Sicherheits- oder Schaltermechanismen, die es ermöglichen, T-Zell-Rezeptor umprogrammierte T-Zellen gezielt auszuschalten. Dieser Punkt ist von klinischer Relevanz, da die von uns verwendeten HLA-DP Zielantigene unter bestimmten Umständen auch auf gesunden Geweben vorkommen können, was eine Schädigung dieser Gewebe nach sich ziehen könnte.

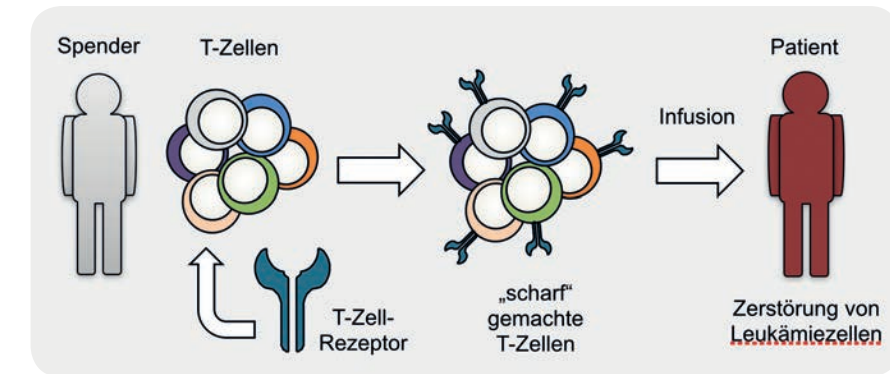


Abb.: Umprogrammierung von T-Zellen mit T-Zell-Rezeptoren

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

MATHEW NR, ... Thomas S, ... Zeiser R. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med* 2018; 24:282

JETANI H, ... Thomas S, ... Hudecek M. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3-ITD+ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib. *Leukemia* 2018; 32:1168

HERR W, ... Thomas S. HLA-DPB1 mismatch alleles represent powerful leukemia rejection antigens in CD4 T-cell immunotherapy after allogeneic stem-cell transplantation. *Leukemia* 2017; 31:434

Drittmittel (Auswahl)

2018 – 2021	SFB Transregio 221: Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation, Projekt A02: Wirksamkeit und Sicherheit von HLA-DPB1-spezifischen T-Zell-Rezeptoren als Mediatoren des Transplantat-gegen-Leukämie-Effekts (zus. mit W. Herr)
2016 – 2019	HLA-DPB1 spezifische T-Zell-Rezeptoren für die adoptive Immuntherapie, Wilhelm Sander-Stiftung
2014 – 2018	Klinische Forschergruppe 262: Der Tumormetabolismus als Modulator der Immunantwort und Tumprogression, Projekt 9: IDH Mutationen im Zusammenspiel von Metabolismus und antileukämischer Immunantwort (zusammen mit M. Kreutz und W. Herr)

Kooperationspartner (Auswahl)

PROF. DR. KATHARINA FLEISCHHAUER, Institut für Zelltherapeutische Forschung, Universitätsklinikum Essen
DR. SEBASTIAN HEIDT, Leiden University Medical Centre, Dept. of Immunhematology and Blood Transfusion, Netherlands
PROF. DR. FRED FALKENBURG, Leiden University Medical Centre, Dept. of Hematology, Netherlands

Mitarbeiter

Wissenschaftler
Dr. Kathrin Hammon

Doktoranden

Technisches Personal
Carina Mirbeth



Wissenschaftler und Mitarbeiter der Arbeitsgruppe unter der Leitung von PD Dr. Simone Thomas

Projekt 3.1 T-Zell-Rezeptor modifizierte T-Zellen

Stärkung von T-Lymphozyten im Kampf gegen Leukämien

Seit einigen Jahren rücken Krebsimmuntherapien bei der Behandlung von Leukämien und Lymphomen in den Vordergrund. Auch das RCI fokussiert auf die Entwicklung neuartiger Immuntherapien. Ziel unseres Projektes ist es, Immunzellen im Kampf gegen Leukämien zu stärken. Hierzu transferieren wir Leukämie-erkennende T-Zell-Rezeptoren in T-Lymphozyten und entwickeln Mechanismen, die diese Therapie möglichst sicher machen.

Die bislang erfolgreichste Immuntherapie ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), die vor allem bei Patienten mit akuten Leukämien eingesetzt wird und durch das neu ausgebildete Immunsystem des Spenders zur Bekämpfung der Leukämie beiträgt. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei die sogenannten T-Lymphozyten (auch T-Zellen genannt), die nach einer Chemotherapie verbliebene Leukämiezellen des Patienten erkennen und zerstören. Dieser Effekt ist jedoch häufig zu schwach ausgeprägt, um einen Leukämierückfall zu verhindern.

T-Lymphozyten lassen sich gezielt gegen Leukämien scharfmachen

Um T-Zellen gezielt im Kampf gegen Leukämiezellen zu stärken, statten wir diese mit sog. T-Zell-Rezeptoren aus. Diese dienen dabei als Schlüssel oder Sensor, die ganz bestimmte Eiweißbausteine (sog. Antigene) auf Leukämiezellen erkennen und nach deren Bindung die Zerstörung der Leukämiezelle durch die T-Zelle einleiten können.

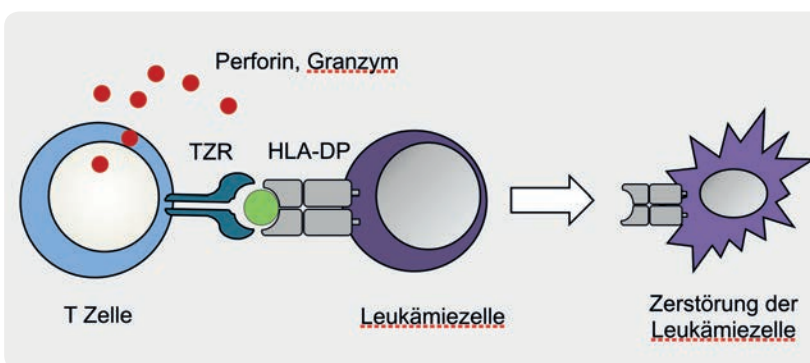


Abb.: Erkennung von Leukämiezellen durch T-Zellen

Die Herausforderung bei dieser Therapie liegt in der Identifikation von Antigenen, die möglichst spezifisch auf Leukämiezellen, nicht aber auf gesunden Gewebezellen vorhanden sind. Dies soll verhindern, dass auch gesunde Gewebe von den scharfgemachten T-Zellen erkannt und zerstört werden.

HLA-DP Antigene als Zielstrukturen für T-Zellen

In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass sich bestimmte Gewebe-merkmale des Patienten (sog. HLA-DP Antigene) als Zielstrukturen für eine Leukämie-spezifische Immuntherapie mit T-Zellen eignen. Da T-Zellen des Patienten diese körpereigenen

Antigene natürlicherweise nicht erkennen können, wollen wir T-Zellen des Spenders mit HLA-DP spezifischen T-Zell-Rezeptoren ausstatten, sodass diese nach Transfer in den Patienten spezifisch Leukämiezellen erkennen und zerstören können. Bei dieser gegen HLA-DP gerichteten Therapie kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass auch gesunde Gewebe des Patienten angegriffen werden. Daher ist ein weiteres Ziel unseres Projektes, Sicherheitsmechanismen zu entwickeln. Ein Fokus liegt dabei auf der Entwicklung von Schaltern, mit denen die scharfgemachten T-Zellen in ihrer Funktion gezielt ein- und ausgeschaltet werden können.





Prof. Edward K. Geissler, PhD

4

Klinische Kooperationsgruppe Organtransplantation

Zentrale Forschungsfrage:
Wie können wir den Spenderpool für die Lebertransplantation erweitern und das langfristige Outcome der Patienten verbessern?

Forschungsschwerpunkt

Versagt die Leber, besteht akute Lebensgefahr! Wenn die Leber schwer und unumkehrbar geschädigt ist, kann sie ihre lebenswichtigen Funktionen im Stoffwechsel (z.B. Entgiftung, Blutgerinnung, Aufnahme von Nährstoffen) nicht mehr wahrnehmen.

Der häufigste Grund für eine Lebertransplantation ist die fortgeschrittene Leberzirrhose, die durch zahlreiche chronische Erkrankungen entstehen kann. Weitere mögliche Gründe sind ein akutes Leberversagen (z.B. durch Vergiftungen oder Infektionen) und in ausgewählten Fällen Leberkrebs.

Auf dem Forschungsgebiet der Lebertransplantation gibt es momentan folgende wesentliche Fragen:

- Wie lässt sich die Qualität der Spenderlebern verbessern, damit möglichst viele Organe der Transplantation zugeführt werden können?
- Wie lässt sich der durch mangelnde Durchblutung hervorgerufene Zellschaden im Lebergewebe vermindern?
- Wie lässt sich das Immunsystem optimal unterdrücken, um eine Abstoßung des transplantierten Organs zu verhindern, ohne eine Anfälligkeit für Infektionen zu induzieren?

Neben diesen Fragen beschäftigt sich die Forschungsgruppe mit grundsätzlichen Fragen der Immunologie bei der Transplantation von soliden Organen, insbesondere der Toleranzentwicklung und der akuten Abstoßung.

Aktuelle Projekte

Die Forschungsgruppe arbeitet auf den drei Hauptgebieten:

- Mregs**
Wir untersuchen das therapeutische Potenzial einer neuen Population regulatorischer Makrophagen, welche die Fähigkeit zur Induktion regulatorischer T-Zellen besitzen.
- Immunmonitoring (The One Study)**
In Kooperation mit Partnern innerhalb der EU standardisieren und validieren wir im Rahmen des EU-Konsortiums „The One Study“ Immunmonitoring-Verfahren für die Risikobewertung von Transplantat-abstoßung nach Nierentransplantation.
- Invariante Natürliche Killer T-Zellen** als Target zur Verbesserung der Ergebnisse nach Lebertransplantation. In diesem Forschungsvorhaben wollen wir herausfinden, wie invariante Natürliche Killer T-Zellen (iNKT-Zellen) im Zusammenhang mit einer Fettleber aktiviert werden, und wie dies unterbunden werden kann. So könnten dann auch stärker verfettete Lebern der Transplantation zugeführt werden.



AG Transplantationsimmunologie und Experimentelle Chirurgie der viszeralchirurgischen Klinik

Zahlen 2017-2019



Ausgewählte Publikationen

SAWITZKI B et al., The ONE Study: Evaluation of Regulatory Cell Therapy in Kidney Transplantation Using a Harmonized Trial Design. *Lancet* (in press).

HUTCHINSON JA et al., Predicting early viral control under direct-acting antiviral therapy for chronic Hepatitis C virus using pretreatment immunological markers. *Front Immunol* 2018; 9:146.

HAEGER A, et al., Collective cancer invasion forms an integrin-dependent radioresistant niche. *J Exp Med* 2020; 6;217(1):1-18

RIQUELME P et al., TIGIT+ iTregs elicited by human regulatory macrophages control T cell immunity. *Nat Commun* 2018; Jul 20;9(1):2858

Drittmittel (Auswahl)

- 2019 – 2022 SFB 1350, Projekt B06, Relevanz von einwandernden B-Lymphozyten und ihre funktionellen Eigenschaften im Rahmen der Entwicklung einer Transplantat-Nephropathie
- 2014 – 2021 FOR2127, TP B2, Innate immunosurveillance of metastatic disease
- 2010 – 2018 European Union FP7 Programme, Collaborative Project, The ONE Study: A unified approach to evaluating cellular immunotherapy in solid organ transplantation

Kooperationspartner (Auswahl)

AURELIE MOREAU (Université de Nantes) | BIRGIT SAWITZKI (Charité, Berlin) | FADI ISSA/PAUL HARDEN (Oxford University, UK)

Mitarbeiter

Wissenschaftler

Prof. Edward K. Geissler
PD Dr. Jens Werner
Dr. James Hutchinson
Dr. Paloma Riquelme

Dr. Florian Bitterer
Dr. Katarina Kronenberg
Dr. Adenugba Akinbami

Doktoranden

Stephanie Blaimer

Technisches Personal

Rita Brunner-Ploss
Joachim Schweimer
Anke Hofmann
Erika Ostermeier



PD Dr. med. Jens M. Werner

Projekt 4.1 Invariante Natürliche Killer T-Zellen als Target zur Verbesserung der Ergebnisse nach Lebertransplantation

Der bestehende Mangel an Spenderorganen wird durch die sich in der westlichen Welt ausbreitende Fettlebererkrankung noch verschärft. Hierbei spielen invariante Natürliche Killer T-Zellen (iNKT-Zellen), eine auf das Erkennen von Lipiden spezialisierte Immunzellpopulation, eine wichtige Rolle. In unserem Forschungsvorhaben soll herausgefunden werden, wie iNKT-Zellen im Kontext der Fettleber aktiviert werden und wie dies unterbunden werden kann, um in Zukunft auch verfettete Lebern der Transplantation zuführen zu können.

Die Leber ist das zentrale Organ für die Entgiftung des Körpers. Wenn ihre Funktion gestört ist, wird der Körper mit Giftstoffen überschwemmt, und lebenswichtige Stoffe, die zum Beispiel für die Blutgerinnung verantwortlich sind, werden nicht mehr gebildet. Für Patienten mit Leberversagen ist die Lebertransplantation oftmals die einzige Behandlungsmöglichkeit.

Leider herrscht ein ausgesprochener Mangel an Spenderorganen, sodass allein im Eurotransplant-Raum ca. 3000 Patienten auf eine neue Leber warten. Daher ist es wichtig, neue Wege zu beschreiten, um möglichst viele Spenderlebern einer Transplantation zuführen zu können. Der Mangel an geeigneten Spenderorganen wird noch dadurch verstärkt, dass in der westlichen Welt immer häufiger eine Fettlebererkrankung auftritt, die einen erheblichen Einfluss auf die spätere Funktion eines möglichen Spenderorgans hat.

Aktivierung von iNKT-Zellen bei Fettlebererkrankung

Mithilfe eines Zellkulturmodells haben wir herausgefunden, dass eine auf das Erkennen von Lipiden spezialisierte Population von Immunzellen, die invariante

Natürlichen Killer T-Zellen (iNKT-Zellen), im Zusammenhang mit einer Fettlebererkrankung aktiviert wird und vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe (Zytokine) ausschüttet.

In unserem Forschungsprojekt wollen wir herausfinden, wie iNKT-Zellen im Kontext einer Fettlebererkrankung aktiviert werden.

In unserem Zellkulturmodell wird eine Fettlebererkrankung unter Verwendung von expandierten iNKT-Zellen und lipidbeladenen HepaRG-Zellen (terminal differenzierte Hepatomazellen) nachgestellt.

Vorläufige Ergebnisse dieses *In-vitro*-Modells legen nahe, dass Hepatozyten die IL-4-Produktion von iNKT-Zellen durch kontakt-abhängige Mechanismen unterdrücken können; diese Aktivität wird jedoch gehemmt, wenn Hepatozyten mit Lipiden beladen sind.

Im Folgenden sollen nun lipidbeladene mit unbeladenen HepaRG-Zellen anhand einer Proteomanalyse (Analyse der Proteine) verglichen werden. Hierdurch erwarten wir uns Rückschlüsse auf mögliche wichtige Liganden für die iNKT-Zellen.

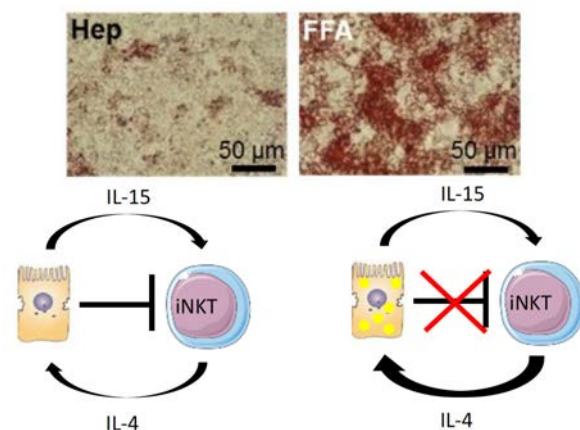


Abb.: Rolle der Fettbeladung (FFA) in Leberzellen für die Monozytenvermittelte Sekretion von IL4 durch iNKT-Zellen



Impressum

RCI - Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie

Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Tel: 0941 944-38102

Fax: 0941 944-38103

E-Mail: info@rcii.de

www.rcii.de

Bildnachweis

UKR Vincent Schmucker: 4, 6, 15 + 38 (S. Thomas), 104

UKR Klaus Voelcker: 6 (Portrait Prof. Kölbl)

UKR Johannes Beutler: 10, 78, 98, 105, 110

UKR Domenica Golka: 118, 120

UKR Martin Weyer: 25, 69

UKR: 2, 6 (Gebäude), 99, 122,

MedizinFotoKöln, Michael Wodak: 3 (Prof. Abken), 41, 85, 88

Foto Borchard, Angelika Loeffler: 54 + 15 (Prof. Feuerer)

Foto Wilke: 36 (Prof. Wekerle)

Zott-Ingenieure: 103 (JCC Lichtkonzept)

Petra Homeier: 7 (Portrait Prof. Hebel)

Susanne Pritscher: 7 (Gebäude)

Valerie Bezler: 82, 83, 84, 86,

Markus Faber: 74

Fotolia: 11

Depositphotos: Hintergrundgrafik 3, 17, 53, 81, 101, 109, 128

VSM: 121, 126/127

Universität Regensburg, Julia Dragan: 34

Alle weiteren Fotos sind Eigentum des Bildarchivs des RCI oder privat.
Die Abbildungen/ Grafiken/ Bilder im wissenschaftlichen Teil wurden
von den jeweiligen Projektgruppen erstellt.

Redaktion und Lektorat:

Dr. Eva Gottfried

www.biomedtechcommunications.com

Grafische Gestaltung und Layout:

Veronika Sergl-Vahlenkamp

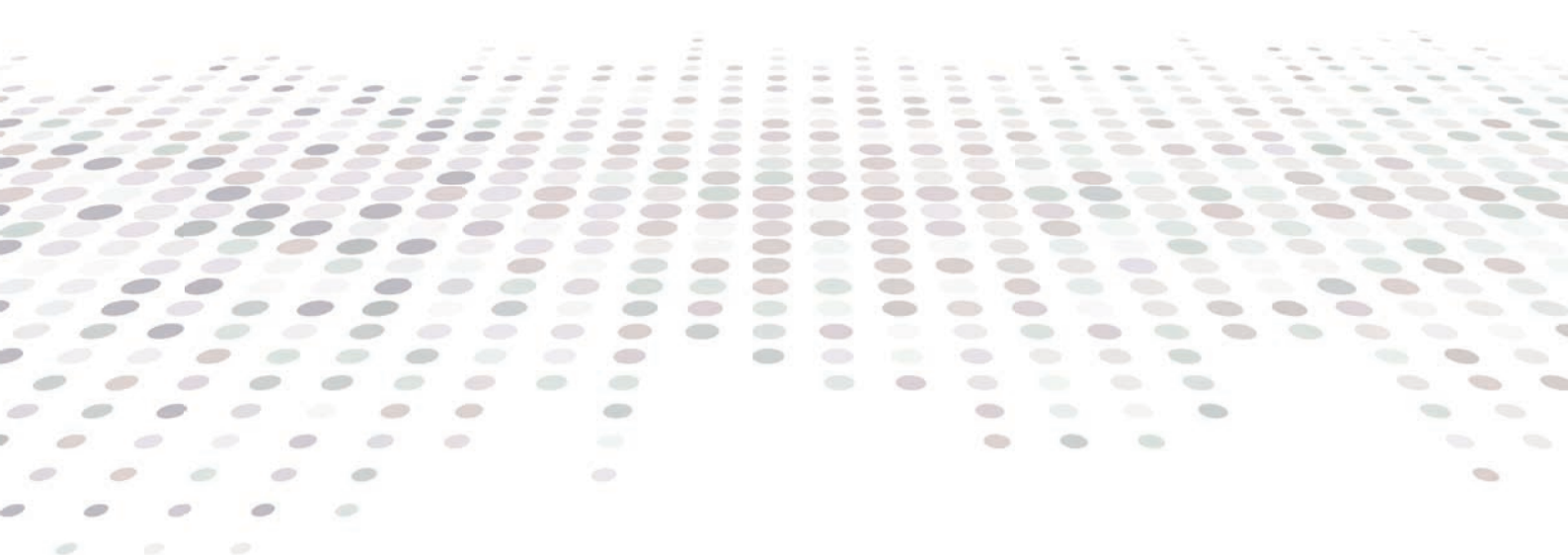
www.vero-signo.de

Redaktionsschluss: März 2020

Alle Rechte vorbehalten.

Sämtliche Bilder und Texte sind
urheberrechtlich geschützt und dürfen
ohne ausdrückliche Genehmigung
des RCI nicht weiterverwendet werden.

Alle Angaben ohne Gewähr.



www.rcii.de