

Sonderforschungsbereich 738:

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger

Tel.: 0511/532-2413 · E-Mail: schendel.mandy@mh-hannover.de · <http://www.mh-hannover.de/sfb738.html>

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Für den gesamten Bewilligungszeitraum von vier Jahren wurden für 16 Teilprojekte, 2 Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 8,6 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, einer verbesserten Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantierten Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel SFB 738 ist die Induktion einer gewebsspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. Im Bereich der soliden Organtransplantation stellt das chronische Transplantatversagen eine immer größer werdende Herausforderung dar. Dieses ist dabei nicht nur immunologisch bedingt, sondern auch durch Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung und mesenchymale Umbauvorgänge gekennzeichnet.

Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist eine Vermeidung einer Graft vs. Host Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft vs. Leukämie Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbes. auch durch Cytomegalievirus (CMV) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht.

Aufgrund des Organmangels in der Transplantation solider Organe und neuer zell- und molekularbiologischer Möglichkeiten wird das Spektrum der Transplantationsmedizin zukünftig auch im steigenden Maße Zelltransplantationen und konditionierte Transplantate enthalten. Für die Verbesserung von Geweben und Zellen kommen dazu nicht nur bei zugrunde liegenden genetischen Erkrankungen gentherapeutischer Maßnahmen sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz.

Der SFB 738 versucht, sich diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin zu stellen und seinen Beitrag zu leisten. Die Basis des SFB in der MHH stellen die in mehreren Abteilungen stark vertretenen Immunwissenschaften und das umfangreiche Programm klinischer Transplantationen dar.

Der SFB 738 besteht aus drei Projektbereichen

A) Immunität und Toleranz nach Stammzelltransplantation

B) Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

C) Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung dabei syner-

getische Ziele in der Erforschung von Immunität und Toleranz, einer Verbesserung der langfristigen Transplantatfunktionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen. Die Umsetzung in der Klinik wird unter anderem auch dadurch gefördert, dass die Mehrheit der teilnehmenden Wissenschaftler aktiv in die Transplantationsprogramme der MHH und die Diagnostik von Transplantatfehlfunktionen involviert ist.

Unser vielfältiger Ansatz erlaubt die Untersuchung verschiedener thematischer Aspekte der Toleranzinduktion und der Optimierung der Transplantatfunktion in Tiermodellen und am Menschen.

Projektbereiche und Teilprojekte:

Projektbereich A: Immunität und Toleranz bei Stammzelltransplantation

Im Projektbereich A werden zentrale Fragen bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen untersucht. Eines der Schlüsselprobleme ist die spezifische Induktion einer effizienten GvL ohne eine unspezifische Alloreaktivität in Form einer GvH auszulösen. Im vorliegenden SFB Antrag werden verschiedene Ansätze gewählt: Es werden sowohl regulative Einflüsse auf die GvH untersucht, als auch grundlegende Mechanismen und neue molekulare Marker erarbeitet, um GvL von GvH zu separieren. Ein selektives Brechen natürlicher Toleranzmechanismen gegenüber leukämischen Zellen, soll die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen ermöglichen.

Projektbereich B: Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

Im Projektbereich B werden Toleranzmechanismen nach Transplantation solider Organe untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt soll auf regulatorischen T-Zellen (Treg) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplantierter Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allo-spezifischen Immunreaktion werden exemplarisch und kontrolliert in murinen Modellen erforscht. Da Virusreaktivierungen und Neuinfektionen ein übergreifendes Problem in der Transplantationsmedizin darstellen und häufig immunologisch vermittelte Transplantatmalfunktion induzieren, widmet sich ein Projekt der Erforschung CMV-spezifischer Virulenzfaktoren. Zusammengefasst bieten diese Projekte durch neue Erkenntnisse immunregulatorischer Prozesse im transplantierten Organ eine einmalige Möglichkeit, neue tolerogene Therapieverfahren zu entwickeln.

Projektbereich C: Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Im Projektbereich C werden die Grundlagen geschaffen, neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin in angewandte Verfahren weiterzuentwickeln. Dies betrifft neue Konzepte sowohl der Stammzelltransplantation, der Modifikation von Immunzellen als auch der Transplantation differenzierter Zellpopulationen. Letztere (wie z.B. die Gabe von ex vivo generierten Hepatozyten) sollen eine Alternative oder Übergangslösung zur Transplantation solider Organe für ausgesuchte Patienten darstellen. Ferner wird die Bedeutung mesenchymaler Umbauvorgänge in der chronischen Transplantatdysfunktion untersucht.

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergisti-

sche Ziele: Die Induktion einer gewebspezifischen Toleranz bei erhaltener Immunantwort gegenüber Pathogenen und Tumoren, die Verbesserung solider und zellulärer Transplantate sowie die Entwicklung neuer molekularer und zellulärer Therapien. Eingebunden in eine der international führenden klinischen Einrichtung stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof.Dr.med.), Bruder, Dunja (Dr.med.)

Proteomics angewandt zur Erforschung der Toleranz und der Pathophysiologie der Graft versus Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof.Dr.med.);Ganser, Arnold (Prof.Dr.med.);

Adoptive T-Zell-Therapie nach T-Zell-Rezeptor-Gen Transfer: Ein Ansatz zur selektiven Durchbrechung körpereigener Toleranz nach allogener, MHC-disparater Blutstammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr.med.); Welte, Karl (Prof.Dr.med.)

Mechanismen und Reversion Leukämie-induzierter Toleranz in präklinischen Mausmodellen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof.Dr.)

NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof.Dr.med.); Schmidt, Reinhold E.(Prof.Dr.med.)

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of leukemia-reactive T cells

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof.Dr.med.)

Rolle regulatorischer T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation

■ Projektleitung: Schwinzer, Reinhard (Prof.Dr.med.); Klempnauer Jürgen (Prof.Dr.med.)

CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation -immunologische und klinische Konsequenzen

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof.Dr.med.); Wedemeyer, Heiner (PD Dr.med.)

T-Zell vermittelte anti-Spender Immunantwort bei klinischen Transplantatempfängern in vivo – Einfluss auf die Entwicklung einer Transplantatarteriosklerose

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (Dr.med.); Haverich, Axel (Prof.Dr.med.)

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung

■ Projektleitung: Manns, Michael P.(Prof. Dr.med.); Jäckel, Elmar (Dr.med.)

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof.Dr.med.)

Polymorphe Glykoproteine der CMV-RL11-Familie - Bedeutung für die CMV-Erkrankung bei Organtransplantierten

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof.Dr.med.)

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozytentransplantation

■ Projektleitung: Kubicka,Stefan (Prof.Dr.med.); Malek Nisar P.(Prof.Dr.med.)

Analyse der durch Telomerdysfunktion hervorgerufenen Veränderungen des Environments und deren Einfluss auf Funktion und Engraftment von Stammzellen

■ Projektleitung: Rudolph, Karl L. (Prof.Dr.med.);

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.); Modlich, Ute (Dr.med.)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof.Dr.med.); Bode, Jürgen (Prof.Dr.med.)

Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Zellen in Nierentransplantaten

■ Projektleitung: Kreipe, Hans (Prof.Dr.med.); Mengel, Michael (PD Dr.med.)

Regulation der Foxp3 Expression

■ Projektleitung: Hühn, Jochen (Prof. Dr.med.)

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.); Geffers, Robert (Dr.med.)

Kontrollbiopsieprogramm nach Leber und Nierentransplantation

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.med.); Manns Michael P. (Prof.Dr.med.);Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.med.)

SFB-Sekretariat

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.)