

## Sonderforschungsbereich 738: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

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

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511/532-3306 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.sfb738.de

■ Keywords: Sonderforschungsbereich 738

### Forschungsprofil

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Nach einer zweiten Förderperiode von Juli 2011 bis Juni 2015 wurde - nach einer erfolgreich verlaufenen Begutachtung im Februar 2015 - eine dritte Förderperiode des SFB 738 von Juli 2015 bis Juni 2019 bewilligt. Für diesen dritten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte, zwei Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 11 Millionen Euro zuzüglich Programmpauschalen von weiteren 2,5 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, eine verbesserte Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantierter Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel des SFB 738 ist die Induktion einer gewebspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. So stehen auch in der dritten Förderperiode die Mechanismen der Immuntoleranz, Organalterung, Immunreaktionen nach Stammzelltransplantation sowie alternative Therapien im Mittelpunkt der Forschung im SFB 738.

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. Der SFB 738 möchte durch Einsatz moderner Medikamente und genaues Verständnis der Immunreaktionen seinen Beitrag leisten, damit Reinfektionen der Spenderorgane generell verhindert werden können und in absehbarer Zeit keine Transplantationen mehr beispielsweise wegen einer Virushepatitis erforderlich sind.

Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist die Vermeidung einer Graft-vs.-Host-Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft-vs.-Leukämie-Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbesondere durch Cytomegalieviren (CMV)) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht. SFB-Teilprojekte aus der hämatopoetischen Transplantationsmedizin haben zum Ziel, bei kompletter Erhaltung des Immunsystems zur Abwehr von Infektionen seine Reaktion gegenüber verbliebenen Tumorzellen zu erhalten. Hierzu wurden spezifische Tiermodelle entwickelt. Weitere SFB-Teilprojekte befassen sich damit, Moleküle wie miR-17/92 zu identifizieren, welche die Reifung von T-Lymphozyten nach Stammzelltransplantation beschleunigen, um somit eine Rekonstitution des Knochenmarks und des Immunsystems beim Empfänger zu ermöglichen, damit möglichst rasch die Infektabwehr und die Fähigkeit zur Zerstörung von Resttumorzellen zurückkehren.

Eine besonders aktuelle Forschungsrichtung im SFB 738 ist die Verwendung von einzelnen Zellpopulationen des Immunsystems, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Im Zentrum des Interesses stehen hier regulatorische T-Lymphozyten (Tregs). Diese sind vermehrt im Lebergewebe bei den Patienten nachweisbar, bei denen eine lang-jährige Immunsuppression erfolgreich abgesetzt werden kann, ohne dass eine Abstoßungsreaktion eintritt. Diese

operationale Toleranz ist durch Anreicherung regulatorischer T-Lymphozyten im Lebergewebe nach Ausschleichen der Immunsuppression gekennzeichnet. Eine aktiv regulierte Entzündung im Gewebe vermittelt somit die Organtoleranz ohne Medikamente.

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 gentherapeutische Maßnahmen, sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz. Mehrere Teilprojekte im SFB 738 widmen sich der Entwicklung innovativer Transplantate unter Einsatz der Gen- und Zelltherapie. Bei den Zelltransplantationen kommen die modernen Technologien aus der Stammzellforschung und des Gentransfers zum Einsatz, wie z.B. die induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS), um die seit über 60 Jahren praktizierte Ganzorgantransplantation für manche Indikationen ersetzen zu können.

Der SFB 738 stellt sich in seiner nunmehr dritten Förderperiode diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin, um hier einen wichtigen und international sichtbaren 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 synergetische 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. Die Mediziner und Wissenschaftler der MHH arbeiten dabei eng mit Forschern des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig zusammen.

Der vielfältige Ansatz des SFB 738 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 SFB 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 (Tregs) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplanteder Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allospezifischen 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 angewandten 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 synergistische 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 Einrichtungen stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.

**Forschungsprojekte**

**The thymic gate: The role of thymic selection processes for co-transplantation of CAR engineered precursor T cells for leukemia control after mismatched hematopoietic stem cell transplantation**

■ Projektleiter: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Dept. Pediatric Hematology and Oncology / Pediatric Research Center, MHH

**Natural immune regulation in transplantation**

■ Projektleiter: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.), Department of Immunology and Rheumatology, MHH

**Lentiviral vector reprogrammed dendritic cells for immune reconstitution of T and B cells after allogeneic stem cell transplantation and protection against HCMV**

■ Projektleiter: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat), Dept. of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, MHH; Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Virology, MHH

**Molecular mechanisms of miRNA-mediated control of T cell regeneration after hematopoietic stem cell transplantation**

■ Projektleiter: Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institute of Immunology, MHH

**Prevention of acute Graft-versus-Host disease after allogeneic stem cell transplantation by molecular targeting of anti-apoptotic proteins in activated donor T cells**

■ Projektleiter: Könecke, Christian (PD Dr.); Eder, Matthias (Prof. Dr.), Department of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, MHH

**Immunological and viral determinants of graft hepatitis C after liver transplantation in the context of novel antiviral therapies**

■ Projektleiter: Ciesek, Sandra (PD Dr.); von Hahn, Thomas (PD Dr.); Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Department of

Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**T and NK cell-mediated immune responses of human lung transplant recipients in vivo - impact on the development of transplant arteriosclerosis**

■ Projektleiter: Warnecke, Gregor (PD Dr.), Department of Cardiac, Thoracic, Transplantation and Vascular Surgery, MHH; Falk, Christine S. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute of Transplant Immunology, IFB-Tx, MHH

**Graft-specific tolerance after transplantation**

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar (Dr.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**Spatio-temporal distribution of immune cells during chronic organ rejection**

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Institute of Immunology, MHH

**Inflammation and fibrogenesis in early lesions of chronic lung allograft dysfunction**

■ Projektleiter: Jonigk, Danny (PD Dr.); Länger, Florian (Dr.), Institute of Pathology, MHH

**Reversible cell modification by transfer of proteins, mRNA, DNA to optimize transplantation strategies**

■ Projektleiter: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.); Moritz, Thomas (Prof. Dr.), Institute of Experimental Hematology, MHH

**Generation of stable, alloantigen-specific Foxp3+ regulatory T cells**

■ Projektleiter: Huehn, Jochen (Prof. Dr. rer. nat), Helmholtz Centre for Infection Research (HZI), Department Experimental Immunology

**Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome**

■ Projektleiter: Melk, Anette (Prof. Dr.med. Dr. (Ph.D.), Department of Pediatric Nephrology, Hepatology and Metabolic Diseases, MHH; Schmitt, Roland (PD Dr.), Department of Nephrology, MHH

**Generation of therapeutically effective stem cell transplants by targeted genome modification**

■ Projektleiter: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. (Ph.D.)), Institute for Experimental Hematology, MHH; Charpentier, Emmanuelle (Prof. Dr. rer. nat. (Ph.D.)), Helmholtz Centre for Infection Research (HZI), Department Regulation in Infection Biology and Hannover Medical School

**Dual-specific targeted NK cells post allogeneic stem cell transplantation to improve anticancer effect against myeloid leukemia stem cells**

■ Projektleiter: Köhl, Ulrike (Prof. Dr. phil. nat., Dr. med.), Institute of Cellular Therapeutics, MHH

**Use of a pre-clinical pig model to characterize and modulate immune responses following liver cell transplantation**

■ Projektleiter: Vondran, Florian W.R. (Dr. med.), Department of General, Visceral and Transplant Surgery, MHH; Bock, Michael (Dr. rer. nat.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**Elucidation of supportive microRNAs during hepatic specification of reprogrammed cells in liver cell therapy**

■ Projektleiter: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Sharma, Amar Deep (Dr. rer. nat. (Ph.D.)), Cluster of Excellence REBIRTH and Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**Identification, isolation and molecular characterization of immunomodulatory cells**

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar (Dr.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH; Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), Helmholtz Centre for Infection Research (HZI)

**Protocol biopsy program after kidney, liver and lung transplantation for the CRC 738**

■ Projektleiter: Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH; Hermann Haller, Hermann (Prof. Dr.), Department of Nephrology and Hypertensive Diseases, MHH; Welte, Tobias (Prof. Dr.), Department of Respiratory Medicine, MHH; Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Department of Visceral and Transplant Surgery, MHH; Haverich, Axel (Prof. Dr.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, MHH

**Central Tasks**

■ Projektleiter: Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH