

Institut für Transfusionsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk

Tel.: 0511/532-6700 • E-Mail: blasczyk.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

■ Keywords: Organtransplantation, Stammzelltransplantation, Adoptive Zelltherapie, Regulation der Zellseneszenz, Regulation der MHC-Expression

Forschungsprofil

Das Institut für Transfusionsmedizin befasst sich mit transplantationsimmunologischen und zelltherapeutischen Fragestellungen im Zusammenhang mit hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie Zell-, Gewebe- und Organtransplantationen. Es bestehen die Forschungsschwerpunkte adoptive Immuntherapie, regenerative Zelltherapie, molekulare Immungenetik, chronische Transplantatabstoßung und Zytaphereseverfahren.

Der Schwerpunkt adoptive Immuntherapie befasst sich mit der vor allem bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen bedeutsamen Therapieoption mit Antigen-spezifischen T-Zellen gegen Virus- und Tumorantigene. Hierzu werden zum einen mit genomischen und proteomischen Techniken MHC-präsentierte Peptidkandidaten als Targets für Peptid-selektive T-Zellen ermittelt und zum anderen Verfahren für die ex vivo Identifizierung, Selektion und Expansion der Effektor-T-Zellen entwickelt. Dabei spielen Untersuchungen zur Beeinflussung von Crosspräsentationen zwischen den Pathways der MHC Klasse I und II Moleküle eine zentrale Rolle. Zur Translation in die klinische Anwendung wurde für mehrere Peptide die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen umgesetzt, so dass eine Herstellungserlaubnis nach Arzneimittelgesetz erteilt werden konnte, die die Initiierung klinischer Studien ermöglicht.

Der Schwerpunkt regenerative Zelltherapie befasst sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für ein verbessertes Engraftment von zellulären Therapeutika, Geweben und Organen im Rahmen allogener regenerativer Therapiekonzepte und Transplantationen. Durch gentechnische Modifikationen in Stammzellen und primären Zellen wird zur Erzielung einer immunologischen Unsichtbarkeit die Expression von MHC-Molekülen so weit ausgeschaltet, dass zum einen eine allogene Erkennung durch T-Zellen und zum anderen eine NK-Zell-vermittelte Zellyse verhindert werden. In in vivo Untersuchungen konnte ein erheblicher Überlebensvorteil dieser modifizierten Zellen nachgewiesen werden. Die präklinischen Untersuchungen an pluripotenten Stammzellen konzentrieren sich derzeit auf daraus differenzierte universell einsetzbare Endothelzellen für die Entwicklung bioartifizielle Organe sowie hämatopoetische Zellen für diagnostische und therapeutische Zwecke. Zudem werden Bioreaktoren für die Massenproduktion von in vitro generierten Zellprodukten entwickelt. Eine Anwendung ist die Herstellung Antigen-freier Thrombozyten zur universellen klinischen Anwendung. Auch in allogenen Geweben und Organen soll mit den gentechnischen Modifikationen eine immunologische Unsichtbarkeit erreicht werden. Dazu werden zum einen komplette Corneas verwendet, die derzeit in einem Mausmodell dahingehend untersucht werden, inwieweit diese modifizierten Corneas immunologisch inert sind und einer verminderten Abstoßung unterliegen. Zum anderen wird die Technologie zur Herstellung unsichtbarer Organe in einem Organ Care System verwendet und im Kleintiertransplantationsmodell für Herzen und Nieren sowie im Schweinetransplantationsmodell für Lungen untersucht.

Der Schwerpunkt molekulare Immungenetik befasst sich mit der Strukturanalyse humaner MHC Moleküle durch massenspektrometrische Peptidanalytik und röntgenkristallographische Proteinanalytik zur Prädiktion von Funktionsunterschieden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die in bioinformatische Tools einfließen, können dazu beitragen, einzelnen Aminosäurepositionen individuelle Gewichtungen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Peptidselektionsverhalten zuzuordnen zu können, so dass ein Ranking für HLA-Mismatche entstehen kann, auf dessen Basis Spender mit dem geringsten GvHD Risiko identifiziert werden können. Die Arbeitsgruppe arbeitet eng mit dem Schwerpunkt

Strukturbiologie zusammen, in dem neben röntgenkristallographischen Untersuchung von Proteinkristallen immunologischer Schlüsselproteine insbesondere Proteine für die Kontrolle von Proliferation und Seneszenz identifiziert sowie deren Interaktionen untereinander und mit definierten Substanzen charakterisiert werden.

Der Schwerpunkt chronische Transplantatabstoßung befasst sich mit einer Verbesserung der Detektion von Antikörpern bei allogener Organtransplantation unter Verwendung rekombinanter Designer-Proteine sowie mit einer Verbesserung der funktionellen Charakterisierung dieser Antikörper. Zudem werden Untersuchungen von non-HLA Antikörpern durchgeführt, die auch die transplantationsbiologische Relevanz von Antikörpern gegen MHC class I-related chain (MIC)-A und MIC-B einschließt. Ein Focus dieser Untersuchungen beschäftigt sich mit der Rolle von HLA-Antikörpern bei der Pathogenese der chronisch humoralen Abstoßung nach Nieren-, Herz- und Lungentransplantation.

Der Schwerpunkt Zytaphereseverfahren befasst sich mit verschiedenen Methoden, die bei der Bereitstellung definierter Zellpopulationen wie Blutstammzellen, Granulozyten, Lympozytensubpopulationen, Monozyten und Thrombozyten zum Einsatz kommen. Im Rahmen klinischer Studien wird hierbei untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren gesteigert werden kann und gleichzeitig Belastungen und Risiken für gesunde Blutspender vermindert werden können. Eine Optimierung dieser Verfahren spielt auch eine bedeutsame Rolle für die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen innerhalb des immuntherapeutischen Forschungsschwerpunkts.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

AlloCELL: Wie Virusinfektionen nach Transplantation durch innovative zelluläre Therapien behandelt werden können

Infektionen oder Reaktivierungen durch persistierende Viren wie z.B. dem humanen Cytomegalievirus (CMV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder durch lytische Viren, wie z.B. Adenoviren (ADV), nach Organ- oder Stammzelltransplantationen sind trotz moderner Virostatika mit schweren klinischen Verläufen und hoher Mortalität verbunden. Der adoptive Transfer mit Antigen- bzw. Virus-spezifischen T-Lymphozyten von seropositiven Spendern in diesen Patienten rekonstituiert die spezifische Immunität und bereits die Gabe einer geringen Zahl dieser T-Zellen kann zu einer deutlichen klinischen Besserung führen. Mit einem T-Zelltransfer ist allerdings ein hohes Risiko für die Entwicklung einer schwerwiegenden Graft-versus-Host Reaktion (GvHD) verbunden. Eine hohe Reinheit Antigen-selektiver T-Zellen ist damit essentielle Voraussetzung, um den Anteil GvHD-auslösender T-Zellen zu minimieren. In einem mehrstufigen Projekt wurden zunächst umfassende Untersuchungen zur Peptid-selektiven T-Zellstimulation durchgeführt, um geeignete virale Epitope zu identifizieren und eine präzise T-Zellrezeptor- und Patienten-/Spendercharakterisierung zu erreichen.

Im Rahmen der Spendercharakterisierung wurde das weltweit erste Register mit gesunden Spendern für Virus-spezifische T-Zellen etabliert (www.alloCELL.org). Die Initiative geht auf eine erfolgreiche Kooperation von Frau Prof. Britta Eiz-Vesper und Frau Prof. Britta Maecker-Kolhoff (Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie) zurück. In einem von der Deutschen Kinderkrebsstiftung geförderten Projekt wurden über drei Jahre die T-Zellantworten bei Kindern mit Adenovirus-, EBV- oder CMV-Infektion nach Stammzelltransplantation untersucht. Ließ sich keine Antwort feststellen, nahm die Suche nach einem geeigneten T-Zellspender häufig (zu) viel Zeit in Anspruch: der Stammzellspender wurde kontaktiert und musste untersucht werden. Alternativ kommen nahe Verwandte in Frage, die in einem Teil der Gewebemerkmale (HLA-Merkmale) übereinstimmen, oder eben unverwandte Spender mit einer teilweise passenden HLA-Übereinstimmung, sogenannte Third-Party-Spender. Das Register basiert auf dem HLA-Profil der Spender sowie der infektionsserologischen und ELISpot-basierten Charakterisierung der Frequenzen Virus-spezifischer Memory T-Zellen. Das Register umfasst derzeit fast 1600 gut charakterisierte Spender [Abbildung 1].

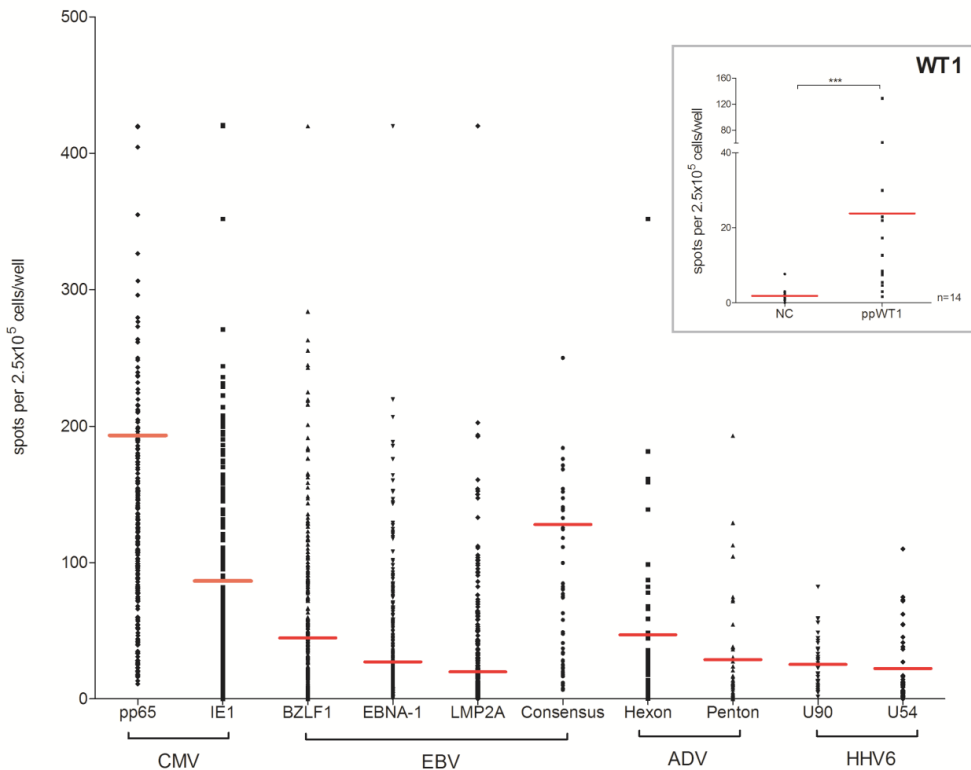


Abb. 1: Frequenz virusspezifischer T-Zellen in gesunden Spendern (n = 545) nach kurzer Stimulation mit überlappenden Peptidpools gegen CMV, EBV, ADV, humanes Herpesvirus 6 (HHV6) und Wilms-Tumor Protein 1(WT1)

AlloCell wird durch kontinuierliche Spenderrekrutierung im Institut für Transfusionsmedizin (PD Dr. Hans-Gert Heuft, Dr. Lilia Goudeva) laufend erweitert und auf zusätzliche Viren ausgedehnt. So ist eine schnelle Identifizierung eines geeigneten Spenders für einen individuellen Patienten möglich geworden. Das Register wird seit Inbetriebnahme von Transplantationszentren in Deutschland und Europa intensiv als Third-Party-Registry für personalisierte Therapiemaßnahmen genutzt. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn der für eine allogene Stammzelltransplantation ausgewählte Spender als T-Zellspender ungeeignet oder nicht verfügbar ist, oder wenn es sich um eine Organtransplantation mit einem postmortalen Spender handelt.

Zur Translation des im Labormaßstab etablierten Verfahrens zur Aufreinigung der T-Zellen in die klinische Anwendung wurde in Kooperation mit dem Zentrum für Zelltherapien der MHH (CTC, Prof. Dr. Ulrike Köhl) und mit der Förderung durch das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) die Herstellung Virus-spezifischer T-Zellen aus Lymphozytapheresen durch Peptid-selektive Stimulation mit synthetischen Viruspeptiden und nachfolgender magnetischer Isolation unter Verwendung des Interferon- γ (IFN- γ) Cytokine Capture Systems (CCS) und eines CliniMACS Gerätes etabliert. Aufgrund der mit der Stimulation der T-Zellen verbundenen substanzialen Veränderung der Zellen unterliegt dieses biologische Arzneimittel der Verordnung EG 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien, die einen Rechtsrahmen für Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (= Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) festlegt. ATMPs sind mit besonderen zulassungsrechtlichen Anforderungen verbunden, die seit 2009 dem europaweit zentralisierten Zulassungsverfahren

durch die European Medicinal Agency (EMA) unterliegen. Das Verfahren wurde in einem aufwändigen Prozess mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem staatlichen Gewerbeaufsichtsamt Niedersachsen zur Erlangung der Herstellerlaubnis abgestimmt. Die Reinheit der Präparate variiert derzeit zwischen 14 - 85% CD3+IFN- γ positiver T-Zellen.

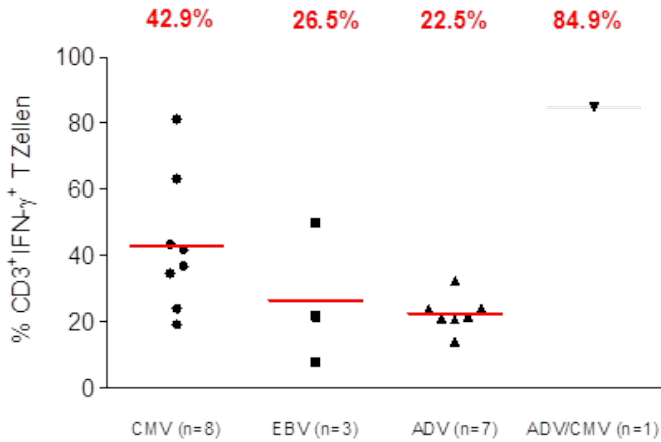


Abb. 2: Frequenz virusspezifischer T-Zellen in T-Zellpräparaten zur klinischen Anwendung.

Die Herstellerlaubnis für antivirale T-Zellen unter Verwendung des Interferon- γ (IFN- γ) Cytokine Capture Systems (CCS) wurde erstmalig 2014 für CMV-spezifische T-Zellen erteilt und ist seitdem ständig weiterentwickelt worden. Seit Herbst 2015 besitzt das Institut für Transfusionsmedizin eine umfassende Herstellerlaubnis sowohl für mono- als auch für multi-viruspezifische T-Zellpräparate.

Bislang wurden 19 T-Zellpräparate (CMV-, ADV-, EBV-, und CMV/ADV-spezifisch) von Familien- und alloCELL-Spendern hergestellt, von denen 11 Präparate im Haus und extern angewendet wurden. In allen Patienten wurde vor und nach T-Zellgabe die Frequenz der virusspezifischen T-Zellen untersucht.

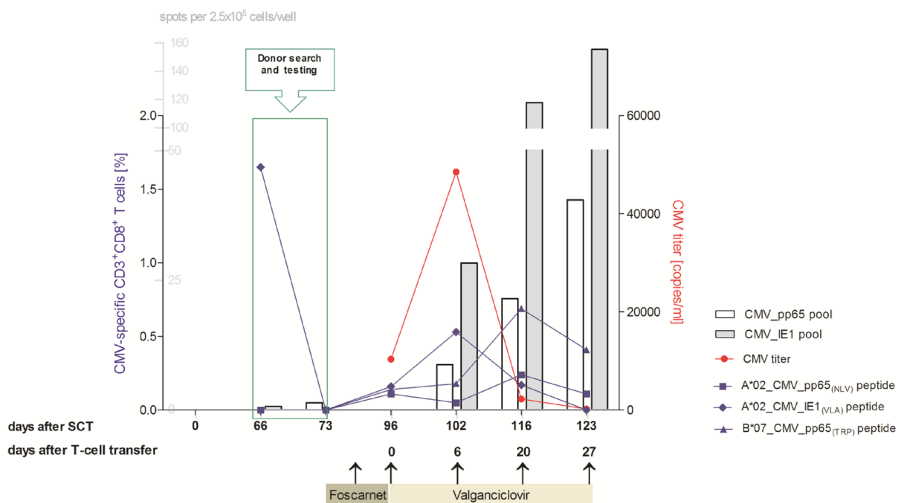


Abb. 3: Bestimmung der Frequenz CMV-spezifischer T-zellen vor und nach allogener T-Zelltherapie mittels IFN- γ ELISpot Assay und Multimer-Färbung.

Somit besteht jetzt eine neue Möglichkeit, bislang therapierefraktäre Infektionserkrankungen nach Organ- oder Stammzelltransplantation mit einer neuartigen und nebenwirkungsarmen Zelltherapie zu behandeln. Sie verbindet die MHH-Therapieschwerpunkte Regeneration & Transplantation mit Immunität & Infektion und stärkt die MHH als Supramaximalversorger in der Krankenversorgung. In einer Kooperation von drei verschiedenen Abteilungen der MHH und unter Beteiligung verschiedenster Berufsgruppen ist es gelungen, eine neuartige Zelltherapie für bestimmte schwerstkranke Patienten zu etablieren. Diese Entwicklungen sind der erste Schritt für weitere neuartige Zelltherapien für andere Infektionserkrankungen und spezielle Tumorerkrankungen. Im Rahmen des Projekts ist das weltweit erste Spenderregister für Virus-spezifische T-Zellen etabliert worden (derzeit für ADV, BKV, CMV, EBV und HHV 6), das kontinuierlich für weitere Antigene ausgebaut wird. Dementsprechend wird in modularer Weise auch die behördliche Herstellungserlaubnis kontinuierlich erweitert werden.

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF IFB-Tx

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Identification of adenoviral-specific T cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with relapsed or refractory EBV-associated post-transplant malignancies

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Monitoring virus-spezifischer T-Zellen bei Kindern nach Stammzelltransplantation zur Therapiesteuerung bei Virusinfektionen

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: Elternverein für krebserkrankte Kinder Hannover e.V.

Effects of G-CSF mobilization on antiviral T-cell characteristics: New aspects of adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung

Examination of monoclonal antibody MARB8 to control Epstein-Barr Virus- associated tumors

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Britta Maecker-Kolhoff (Prof. Dr. med.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

Identifizierung von HLA-A*03:01-präsentierten Epitopen des Epstein-Barr-Virus (EBV) zur Erkennung durch MARB8

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Dynamics of antigen presentation during infection with human adenovirus (ADV): Evaluation of ADV-specific T-cell responses to newly identified target antigens

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Decreasing the immunogenicity of progenitor cells by regulating MHC expression

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Large scale production of HLA-silenced platelets for universal use

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung für Transfusionsmedizin

Improving the engraftment of cellular therapeutics

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Development of a bioartificial lung - Preventing rejection of endothelial cells through silencing HLA class I expression

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Einzelförderung)

Silencing MHC expression to prevent rejection after keratoplasty: evaluation in a mouse model

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Einzelförderung)

Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Role of miRNA in cornea scarring

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Genetische Modifikation und Langzeitlagerung von mesenchymalen Stammzellen aus Knochenmark und Plazenta für klinische Anwendungen

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

Heme oxygenase-1 as a therapeutic target in anti-HLA antibody-triggered transplant vasculopathy

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (Einzelförderung)

MicroRNA expression profiles and HLA/non-HLA antibodies in chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: role in pathogenesis and diagnostics

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung

Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: risk factors for progression of disease and response to treatment

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx_ECT1)

Originalpublikationen

Badrinath S, Kunze-Schumacher H, Blasczyk R, Huyton T, Bade-Doeding C. A Micropolymorphism Altering the Residue Triad 97/114/156 Determines the Relative Levels of Tapasin Independence and Distinct Peptide Profiles for HLA-A(*)24 Allotypes. *J Immunol Res* 2015;2015:298145

Bhushan S, Tchatalbachev S, Lu Y, Frohlich S, Fijak M, Vijayan V, Chakraborty T, Meinhardt A. Differential activation of inflammatory pathways in testicular macrophages provides a rationale for their subdued inflammatory capacity. *J Immunol* 2015;194(11):5455-5464

Bunse CE, Fortmeier V, Tischer S, Zilian E, Figueiredo C, Witte T, Blasczyk R, Immenschuh S, Eiz-Vesper B. Modulation of heme oxygenase-1 by metalloporphyrins increases anti-viral T cell responses. *Clin Exp Immunol* 2015;179(2):265-276

Celik AA, Kraemer T, Huyton T, Blasczyk R, Bade-Döding C. The diversity of the HLA-E-restricted peptide repertoire explains the

immunological impact of the Arg107Gly mismatch. *Immunogenetics* 2016;68(1):29-41

Daenthanasanmak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgun KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaisenberg C, Ganser A, Stripecke R. Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015;1:14060

Dorresteijn MJ, Paine A, Zilian E, Fenten MG, Frenzel E, Janciauskienė S, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Dekker D, Pennings B, Scharstuhl A, Smits P, Larmann J, Theilmeier G, van der Hoeven JG, Wagener FA, Pickkers P, Immenschuh S. Cell-type-specific downregulation of heme oxygenase-1 by lipopolysaccharide via Bach1 in primary human mononuclear cells. *Free Radic Biol Med* 2015;78:224-232

- Freimüller C, Stemberger J, Artwohl M, Germeroth L, Witt V, Fischer G, Tischer S, Eiz-Vesper B, Knippertz I, Dörrie J, Schaft N, Lion T, Fritsch G, Geyeregger R. Selection of adenovirus-specific and Epstein-Barr virus-specific T cells with major histocompatibility class I streptamers under Good Manufacturing Practice (GMP)-compliant conditions. *Cytotherapy* 2015;17(7):989-1007
- Frenzel E, Wrenger S, Brügger B, Salipalli S, Immenschuh S, Aggarwal N, Lichtinghagen R, Mahadeva R, Marcondes AM, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S. alpha1-Antitrypsin Combines with Plasma Fatty Acids and Induces Angiopoietin-like Protein 4 Expression. *J Immunol* 2015;195(8):3605-3616
- Gras C, Ratuszny D, Hadamitzky C, Zhang H, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-145 Contributes to Hypertrophic Scarring of the Skin by Inducing Myofibroblast Activity. *Mol Med* 2015;21:296-304
- Gryshkov O, Hofmann N, Lauterboeck L, Mueller T, Pogozhykh D, Glasmacher B. Multipotent stromal cells derived from common marmoset *Callithrix jacchus* within alginate 3D environment: Effect of cryopreservation procedures. *Cryobiology* 2015;71(1):103-111
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Erdfelder C, Verboom M, Kielstein J, Tecklenburg A, Greer M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001027
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Greer M, Hallensleben M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Human Intravenous Immunoglobulins With Rituximab vs. Therapeutic Plasma Exchange With Rituximab for Pre-Emptive Treatment of Early Donors Specific Antibodies After Lung Transplantation: Preliminary Result. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(4, Supplement):S121
- Junge N, Tiedau M, Verboom M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schlue J, Goldschmidt I, Pfister ED, Baumann U. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. *Eur J Pediatr* 2015;DOI: 10.1007/s00431-015-2662-x
- Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, Vogel A. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2015;62(5):1524-1535
- Kraemer T, Celik AA, Huyton T, Kunze-Schumacher H, Blasczyk R, Bade-Döding C. HLA-E: Presentation of a Broader Peptide Repertoire Impacts the Cellular Immune Response-Implications on HSCT Outcome. *Stem Cells Int* 2015;2015:346714
- Lachmann N, Ackermann M, Frenzel E, Liebhaber S, Brenning S, Happle C, Hoffmann D, Klimenkova O, Lüttge D, Buchegger T, Kühnel MP, Schambach A, Janciauskiene S, Figueiredo C, Hansen G, Skokowa J, Moritz T. Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports* 2015;4(2):282-296
- Lauterboeck L, Hofmann N, Mueller T, Glasmacher B. Active control of the nucleation temperature enhances freezing survival of multipotent mesenchymal stromal cells. *Cryobiology* 2015;71(3):384-390
- Nabokow A, Dobronravov VA, Khrabrova M, Gröne HJ, Gröne E, Hallensleben M, Kieneke D, Weithofer P, Smirnov AV, Kliem V. Long-term kidney allograft survival in patients with transplant glomerulitis. *Transplantation* 2015;99(2):331-339
- Oruçaj G, Karnati S, Vijayan V, Kotarkonda LK, Boateng E, Zhang W, Ruppert C, Gunther A, Shi W, Baumgart-Vogt E. Compromised peroxisomes in idiopathic pulmonary fibrosis, a vicious cycle inducing a higher fibrotic response via TGF-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(16):E2048-57
- Pogozhykh D, Prokopyuk V, Pogozhykh O, Mueller T, Prokopyuk O. Influence of Factors of Cryopreservation and Hypothermic Storage on Survival and Functional Parameters of Multipotent Stromal Cells of Placental Origin. *PLoS One* 2015;10(10):e0139834
- Pogozhykh O, Pogozhykh D, Neehus AL, Hoffmann A, Blasczyk R, Müller T. Molecular and cellular characteristics of human and non-human primate multipotent stromal cells from the amnion and bone marrow during long term culture. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:150
- Ratuszny D, Gras C, Bajor A, Börger AK, Pielen A, Börgel M, Framme C, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-145 is a promising therapeutic target to prevent cornea scarring. *Hum Gene Ther* 2015;26(10):698-707
- Rother S, Hundrieser J, Pokoyski C, Kollrich S, Borns K, Blasczyk R, Poehner D, Klemmner J, Schwünzer R. The c.503T>C Polymorphism in the Human KLRB1 Gene Alters Ligand Binding and Inhibitory Potential of CD161 Molecules. *PLoS One* 2015;10(8):e0135682
- Skaik Y. Laboratory medicine: let's say it is the mirror of science (and medicine). *Clin Chem Lab Med* 2015;53(11):e283-e284
- Skaik Y. The panacea statistical toolbox of a biomedical peer reviewer. *Pak J Med Sci* 2015;31(4):999-1001
- Skaik Y. The panacea toolbox of a PhD biomedical student. *Pak J Med Sci* 2014;30(6):1420-1421
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Stripecte R. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720
- Sundarasetty BS, Kloess S, Oberschmidt O, Naundorf S, Kuehlcke K, Daenthanasanmak A, Gerasch L, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Fronza R, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Ganser A, Koehl U, Stripecte R. Generation of lentivirus-induced dendritic cells under GMP-compliant conditions for adaptive immune reconstitution against cytomegalovirus after stem cell transplantation. *J Transl Med* 2015;13:240

Zhang H, Goudeva L, Immenschuh S, Schambach A, Skokowa J, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-155 is associated with the leukemogenic potential of the class IV granulocyte colony-stimulating factor receptor in CD34(+) progenitor cells. *Mol Med* 2015;20:736-746

Zilian E, Saragih H, Vijayan V, Hiller O, Figueiredo C, Aljabri A, Blasczyk R, Theilmeier G, Becker JU, Larmann J, Immenschuh S. Heme Oxygenase-1 Inhibits HLA Class I Antibody-Dependent Endothelial Cell Activation. *PLoS One* 2015;10(12):e0145306

Übersichtsarbeiten

Figueiredo C, Blasczyk R. A future with less HLA: potential clinical applications of HLA-universal cells. *Tissue Antigens* 2015;85(6):443-449

Heuft HG, Pruss A. Autoimmune Hemolytic Anemia - Fascinating from a Laboratory as well as from a Clinical Point of View. *Transfus Med Hemother* 2015;42(5):276-277

Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. Broad spectrum antiviral T cells for viral complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transl Med* 2015;3(Suppl 1):S4

Süsal C, Seidl C, Schönemann C, Heinemann FM, Kauke T, Gombos P, Kelsch R, Arns W, Bauerfeind U, Hallensleben M, Hauser IA, Einecke G, Blasczyk R. Determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients: recommendations of the German Society for Immunogenetics. *Tissue Antigens* 2015;86(5):317-323

Abstracts

2015 wurden 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Badrinath, Soumya (PhD): MRes Tissue Engineering and Regenerative Medicine The molecular and functional basis for peptide selection and presentation by distinct HLA class I allotypes.

Bunse, Carola E. (Dr. rer. nat. M.Sc. Biochemistry): Effects of G-CSF administration on phenotypic and functional properties of antiviral T cells new aspects for adoptive immunotherapy.

Manandhar, Trishna (Dr. rer. nat.): The molecular basis of micro-polymorphism at residue 156 and its functional role in peptide selection by HLA-B*35 allotypes.

Yuzefovych, Yuliia (PhD): Mutations in ANP32A and ANP32C influence on function and potential implication in cancer.

Zhang, Haijiao (Dr. med.): Characterization of the leukemogenic potential of class IV G-CSF receptor in CD34+ hematopoietic progenitor cells.

Master

Celik, Alexander (M.Sc.): Analysis of HLA-E*01:03 restricted immune effector cells Masterarbeit 93 S.

Stipendien

Aljabri, Abid (M.Sc.): Stipendiat des Ministry of Health von Saudi Arabien.

Badrinath, Soumya (M.Sc.): Stipendiatin des DAAD.

Bunse, Carola (M.Sc.): Stipendiatin der Jose Carreras-Leukämie-Stiftung.

Lahrberg, Julia (M.Sc.): Stipendiatin der HBRS.

Manandhar, Trishna (M.Sc.): Stipendiatin des DAAD.

Pogozhykh, Denys (Dr. rer. nat.): Stipendiat des BMBF.

Pogozhykh, Olena (Dr. rer. nat.): Stipendiatin des BMBF.

Wissenschaftspreise

Bunse, Carola: Travel Grant for Early Career Scientists der European Federation of Immunological Societies (EFIS) für den 4. European Congress of Immunology (ECI), Wien (Österreich).

Celik, Alexander: Travel Award für die 39. Asia-Pacific Histocompatibility and Immunogenetics Association (APHIA) Conference, Bangkok (Thailand).

Figueiredo, Constanca: Zwei Best Abstract Awards der European Federation for Immunogenetics (EFI), Geneva (Switzerland).

Figueiredo, Constanca: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Basel (Schweiz).

Kunze-Schumacher, Heike: Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Geneva (Switzerland).

Tischer, Sabine: Travel Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) für das 23. Jahrestreffen der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Lübeck.

Tischer, Sabine: Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) 2015, Lübeck.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Mitglied des Scientific Committee der European Federation for Immunogenetics (EFI), Mitherausgeber der Zeitschrift *Transfusionsmedizin*, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift *Tissue Antigens* sowie für zahlreiche Förderinstitutionen und wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für nationale und internationale Forschungsorganisationen sowie für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.): ist Associate Editor der Zeitschrift *Transfusion Medicine and Hemotherapy* und ist gutachterlich für die DGTI und zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.): ist als Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Forschungsorganisationen und Fachzeitschriften tätig.

Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.): ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutsch-Indonesischen Gesellschaft für Medizin (DIGM) und für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Huyton, Trevor (Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Patente

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.), Gras, Christine (Dr. rer. nat.): EP 2 388 339 Method for determination of and medicament for influencing the activity of the immune System.