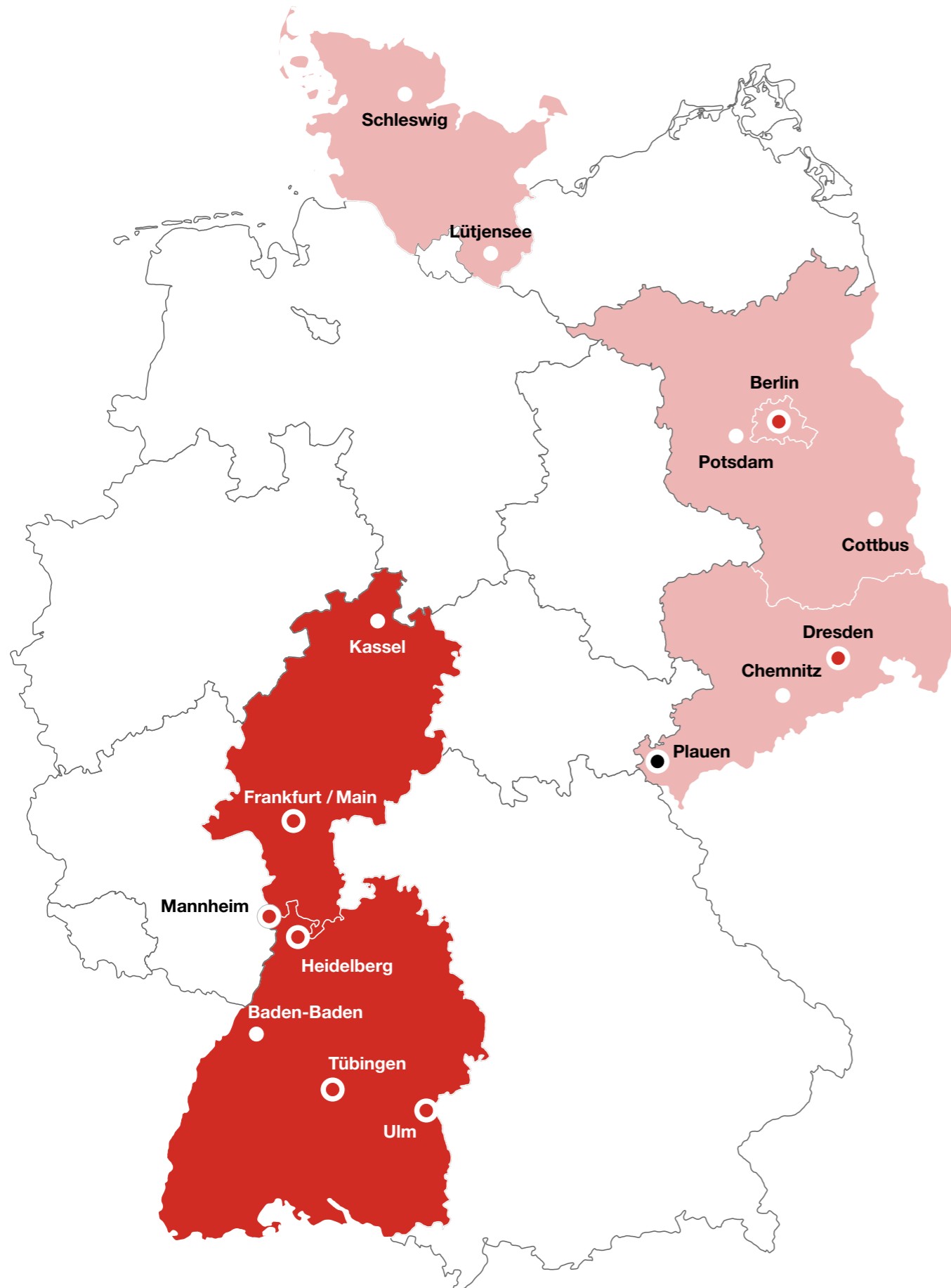


Forschungsbericht 2018 bis 2021

erarbeitetes theoretisches, experimentelles und translationales Wissen





● Berichtsstandort mit universitärer Anbindung ● Berichtsstandort ohne universitäre Anbindung

Ulm

IKT | Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH
Helmholtzstraße 10
89081 Ulm

Tübingen

ZKT | Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH
Otfried-Müller Straße 4 / 1
72076 Tübingen

Heidelberg

IKTZ | Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg gGmbH
Im Neuenheimer Feld 583
69120 Heidelberg

Mannheim

ITI | Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Friedrich-Ebert-Straße 107
68167 Mannheim

Frankfurt a. Main

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
Sandhofstraße 1
60528 Frankfurt

Plauen

Institut für Transfusionsmedizin
Röntgenstr. 2a
08529 Plauen

Dresden

Institut für Transfusionsmedizin
Blasewitzer Straße 68 / 70
01307 Dresden

Berlin

ZBT | Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie gGmbH
Charitéplatz 1
10117 Berlin



Die DRK-Blutspendedienst Baden Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH ist im Verbund mit ihren Tochtergesellschaften, dem DRK Blutspendedienst Nord-Ost und dem ZKRD (Zentrales Knochenmarkspende-Register Deutschland) und seinen Beteiligungsgesellschaften in Berlin, Heidelberg, Tübingen und Ulm der größte Blutspendedienst in Deutschland. Rund 2.600 qualifizierte Mitarbeiter sorgen in den Instituten für Transfusionsmedizin und auf mobilen Blutspende-Terminen dafür, dass in einem Einzugsgebiet von über 32 Millionen Einwohnern stets ausreichend Blutpräparate und immunhämatologische Laborleistungen für die regionalen Kliniken und Praxen zur Verfügung stehen. Außerdem sind seine Einrichtungen mit der Gewinnung von allogenen und autologen Blutstammzellspenden sowie der Immun- und Zelltherapie befasst. Der DRK-Blutspendedienst Baden Württemberg – Hessen sieht sich in der Verantwortung, durch Forschung und Lehre auf den innovativen Gebieten der Blut-, Zell- und Immuntherapie, die sichere transfusionsmedizinische Versorgung der Bevölkerung stetig fortzuentwickeln.

Vorwort

Sehr geehrte, liebe Leserinnen und Leser,

die DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gemeinnützige GmbH versorgt gemeinsam mit seinen Tochter- und Beteiligungsgesellschaften die medizinischen Einrichtungen in sieben Bundesländern mit transfusionsmedizinischen Leistungen für mehr als 32 Millionen Bürgerinnen und Bürger.

Ein besonderes Alleinstellungsmerkmal unseres Blutspendedienstes ist das hohe Engagement in Forschung und Entwicklung (F&E) und Lehre. Der DRK-Blutspendedienst leistet damit satzungsgemäß einen wesentlichen Beitrag für den ständigen Fortschritt in der Transfusionsmedizin und fachverwandten Fachgebieten sowie für die fachliche und wissenschaftliche Weiter- und Fortbildung. Dabei geht es um medizinische Innovationen für die höchsten Sicherheitsstandards bei der Versorgung unserer Patienten und um innovative Konzepte für die Zell- und Immuntherapie.

Zur Erfüllung des Forschungs- und Lehrauftrages kooperiert der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen mit seinen Tochter- und Beteiligungsgesellschaften seit Jahrzehnten mit exzellenten Universitäts-medizinischen Einrichtungen. Die institutionelle Vernetzung mit den universitären Partnern in Ulm, Tübingen, Heidelberg, Mannheim, Frankfurt, Dresden und Berlin erlaubt es, klinische Bedürfnisse frühzeitig zu erkennen und darauf auf wissenschaftlich höchstmöglichem Stand zu reagieren. Gleichzeitig führen wir innovative Ansätze zur Behandlung von Infektions- und Krebserkrankungen in engster Zusammenarbeit zwischen den universitär angebundenen Instituten unseres Blutspendedienstes durch. Dadurch erzielen wir eine hohe Effizienz bei der Umsetzung der Projekte und können die gewonnenen Erkenntnisse im Anschluss allen Kooperationspartnern sowohl innerhalb des Blutspendedienstes als auch den universitären Partnern zur Verfügung stellen.

Unsere WissenschaftlerInnen vertreten das Fachgebiet Transfusionsmedizin und Immunhämatologie/molekulare Hämatologie in Forschung, Lehre und Patientenversorgung an den Universitätsstandorten und in nationalen und internationalen Fachgremien. Eine Vielzahl von Publikationen in nationalen und internationalen Fachzeitschriften, zahlreiche Beiträge auf internationalen wissenschaftlichen Kongressen und eine hohe Zahl an Drittmittelprojekten sind Beleg für die erfolgreiche internationale Vernetzung und die hohe wissenschaftliche Qualität unserer Arbeit. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn legen wir großen Wert auf eine qualifizierte Nachwuchsförderung auf höchstem Niveau. Der Erfolg zeigt sich sowohl in der großen Zahl erfolgreicher Promotionen und Habilitationen von MedizinerInnen und NaturwissenschaftlerInnen als auch durch die Rufe auf Universitätsprofessuren oder andere hohe Leitungsfunktionen.

In diesem Forschungsbericht haben wir die etablierten F&E-Schwerpunktthemen um das aktuelle Thema COVID-19 ergänzt. Aufgrund vorhandener umfassender Expertisen konnten wir mit diagnostischen und mit therapeutischen Ansätzen die Patientenversorgung während der Pandemie auf hohem Niveau unterstützen. Unter der Leitung unserer Arbeitsgruppen wurden wichtige klinische Studien zu SARS-CoV-2 initiiert und durchgeführt. Sie gehören zu den wenigen öffentlich geförderten Forschungsprojekten, die zeitgerecht abgeschlossen und international publiziert werden konnten.

Dieser Forschungsbericht stellt einen Ausschnitt unseres vielfältigen Engagements an den akademischen Standorten dar. Weitere Informationen finden Sie auch auf den Webseiten unserer jeweiligen Institute.

Wir, die Unterzeichnenden, aber auch alle an der Wissenschaft Beteiligten bedanken uns sehr bei den Gesellschaftern der DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH für die vielfältigen Möglichkeiten, in den Instituten unseres Blutspendedienstes Forschung auf internationalem Niveau betreiben zu können. Wir bedanken uns ebenso bei den universitären Kooperationspartnern, durch deren Bereitschaft zur Zusammenarbeit und zur Interaktion unsere wissenschaftlichen Ambitionen erst erfolgreich werden können. Nicht zuletzt danken wir den zahlreichen Sponsoren unserer Forschungsarbeiten, den öffentlichen Geldgebern wie der Deutschen Forschungsgemeinschaft e.V. (DFG), dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Europäischen Union (EU), den Fachministerien der Länder und vielen anderen, die die Arbeiten erst ermöglicht haben. Wir danken aber in ganz besonderer Weise allen unseren wissenschaftlich tätigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihren fortdauernden engagierten Einsatz und den dadurch bedingten Erfolg.

Ihre



Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c.
Erhard Seifried
Medizinischer Geschäftsführer



Univ.-Prof. Dr.
Harald Klüter
Leiter Stabsstelle F&E ab 2021



Univ.-Prof. Dr.
Stefan Meur
Leiter Stabsstelle F&E bis 2021

Frankfurt, Mannheim & Heidelberg im Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

PRÄAMBEL	8
HÄMOTHERAPIE	13
Spender-Forschung	14
Blutspender-Motivation während der COVID-19-Pandemie	15
EU-Förderprogramm für Plasmaspenden (DE-CAPACEPT)	16
Senkung von Bluthochdruck	17
Viren im Plasma der Blutspendenden	18
Hepatitis E Viren bei Blutspendenden	19
West-Nil-Viren und Usutu-Viren	20
Höhere Sicherheit bei der Bluttransfusion	21
Kaltgelagerte Thrombozytenkonzentrate	22
Künstliche Intelligenz zur Vermessung roter Blutzellen	23
Herstellung von Hämoglobin-Enzym-Komplexlösungen	24
Blood-Pharming	25
Neue Reagenzien für die Immunhämatologie	26
Sicherheit bei der Erythrozyten-Transfusion	27
Nicht-Invasive Pränataldiagnostik I	28
Nicht-Invasive Pränataldiagnostik II	29
Entwicklung einer Anti-HPA-1a-Prophylaxe	30
Genregulatorische Netzwerke	31
Autoantikörper-vermittelte Blutungsstörung	32
Blutplättchen und ihre Rezeptoren	33
Qualifizierung von Inspektoren	34
Stärkung der Blutsicherheit in Afrika	35
Pathogen-Reduktion von Blutpräparaten	36
Wir kommen zu Ihnen	38
Ausgewählte Publikationen zum Thema Hämotherapie	40

TRANSPLANTATIONS-IMMUNOLOGIE	42
Mobilisierung von Stammzellen	44
Autologe und allogene Stammzellpräparate	45
Hämatopoetische Stammzellen	46
CMV-IgG Bestimmung aus Wangenabstrichen	47
Stammzelltransplantation in COVID- Zeiten	48
MICB Matching für die Spenderselektion	49
Analyse des HLA-DRB3/4/5 Matching	50
Marker bei Blutstammzelltransplantation	51
Chimärismusanalyse mit Amplikon NGS	52
HLA-G Matching bei GvHD	53
Ausgewählte Publikationen zum Thema Transplantations-Immunologie	54
ZELLTHERAPIE	56
Mesenchymal Stromale Zellen	58
Gezielte Manipulation des MSC-Metabolismus	59
Therapie mit natürlichen Killer-Zellen	60
Genkorrektur blutbildender Stammzellen	61
GMP-konforme Herstellung von MSC	62
Bioreaktor-basierte Expansion von MSC	63
Protein-Nanocarrier auf Hämoglobinbasis	64
MSC-Therapie für chronische Wundheilungsstörungen	65
Regenerative Therapien mit Stammzellen	66
Mesenchymale Stromazellen zur Behandlung der GvHD	67
Mesenchymale Stroma-/Stammzellen (Obnitix®) für die klinische Anwendung	68
Chimärische Antigenrezeptoren gegen Krebs	69
Zytokin-induzierte Killerzellen gegen Krebs	70
Phase I-Studie mit CAR-modifizierten NK-Zellen (CAR2BRAIN)	71
Passive Immunisierung gegen CMV	72
CAR-T Zellquantifizierung	73
Ausgewählte Publikationen zum Thema Zelltherapie	74

COVID76

Entwicklung der SARS-CoV-2 PCR 78
SARS-CoV-2-Varianten 79
SARS-CoV-2 Antikörpertestung 80
MuSPAD Studie 81
Nachweis von Antikörper gegen SARS-CoV-2 82
COVID-19 Rekonvaleszenten-Plasma I 83
SARS-CoV-2 Rekonvaleszenten-Plasma II 84
Die CAPSID-Studie 85
Nachbeobachtung der CAPSID-Studie 86
Die COVIC-19-Studie 87
COVID-19 Rekonvaleszenten-Plasma III 88
Verbessert eine Therapie mit Plasma die Prognose? 89
Impfung gegen SARS-CoV-2 90
Impfantworten auf die SARS-CoV-2 Impfung 91
DIAVAC Studie 92
Pathophysiologie der Vakzin-induzierten thrombotischen Thrombozytopenie 93
Antikörpervermittelter Thrombozytenmangel 94
Komplementaktivierung bei COVID-19 95
Thrombosegefahr bei COVID-19-Patienten 96
Prokoagulante Plättchen bei COVID-19 97
Expression von Schlüsselenzymen 98
COVID-19 Immun-Monitoring 99
Ausgewählte Publikationen zum Thema COVID 100

MOLEKULARE HÄMATOLOGIE / VARIA102

Pathophysiologie von Immundefekten 104
Komplementsystem und Checkpoint-Liganden 105
Gentherapie für die Hämophilie A 106
Leber-spezifische AAV-Vektoren 107
Immunantwort auf Metall-Implantate 108

Epigenetisches Gedächtnis für metabolische Entzündungen 109
Neue Komplementinhibitoren 110
Therapieoptimierung für seltene Erkrankung 111
Eltrombopag bei moderater aplastischer Anämie 112
Die Frauenmilchbank im Blutspendedienst 113
Ausgewählte Publikationen zum Thema Molekulare Hämatologie / Varia 114

Aufbau eines operativen Projektmanagements 116
Forschung und Entwicklung 118
Kooperationen und Partnerschaften 120
Das Junge DRK 122
Promotionen, Habilitation und Preise 124

IKT | Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm 130
ZKT | Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen 132
IKTZ | Institut für klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg 134
ITI | Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim 136
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt 138
Institut für Transfusionsmedizin, Plauen 140
Institut für Transfusionsmedizin Dresden 142
ZTB | Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin 144
Leben schenken – Stammzellen spenden 146
Wir danken unseren Förderern 148

Präambel



Die DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, die DRK Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH sowie die Mehrheitsbeteiligungsgesellschaften der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH erkennen an, dass neu zu erarbeitendes theoretisches, experimentelles und translationales Wissen die Grundlage für die zukünftige, rationale Medizin in Vorsorge, Diagnostik, Therapie und Versorgung darstellt. Die Gesellschaften verfolgen deshalb Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin als satzungsgemäßes Ziel.

Dieses Ziel soll u. a. erreicht werden durch eine strukturierte und geregelte wissenschaftliche Zusammenarbeit mit universitären Forschungseinrichtungen, vor allem mit den medizinischen Fakultäten an den jeweiligen Institutsstandorten des DRK-Blutspendedienstes; mit nationalen und internationalen Forschungseinrichtungen u.a. der Max Planck, der Helmholtz-Gesellschaft, des EMBL; mit nationalen und internationalen Organisationen für die Wissenschaftsförderung; mit nationalen und internationalen Blutspende Einrichtungen; durch eine Zusammenarbeit mit der medizinischen und pharmazeutischen Industrie.

Dieses Ziel wird verwirklicht durch Forschung und Entwicklung in folgenden Bereichen:

1. Qualitätssicherung in der Blutversorgung,
2. Stammzellen und Zelltherapie,
3. Transplantationsmedizin und Immunogenetik,
4. Molekulare Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.

Forschung und Entwicklung soll die disziplinäre und interdisziplinäre, nationale und internationale Zusammenarbeit stärken. Die Mitarbeitenden des DRK-Blutspendedienstes verpflichten sich, im Rahmen ihrer Tätigkeiten, diesem Ziel zu dienen und substantielle Beiträge zum medizinischen Fortschritt beizusteuern.

Hämotherapie

Die Hämotherapie ist das historisch älteste Forschungsgebiet unseres Faches und umfasst die Durchführung von Blutspenden und deren Weiterverarbeitung zu Blutprodukten, die Labortests für eine höchstmögliche Qualität und Sicherheit der gespendeten Blutpräparate sowie die immunhämatologische Diagnostik im Zusammenhang mit Bluttransfusionen.

Seite 12

Transplantations-Immunologie

Die Transplantations-Immunologie widmet sich den Verfahren zur Gewinnung und Konservierung von soliden Organen oder von Stammzellen und den diagnostischen Untersuchungen vor und nach Transplantation. Bei uns am intensivsten erforscht werden die Transplantationen mit autologen oder allogenen blutbildenden Stammzellen.

Seite 42

Zelltherapie

Die Zelltherapie verfolgt das Ziel, durch Übertragung von speziell angepassten Zellen geschädigtes Gewebe zu reparieren oder dessen biologische Funktion zu verbessern, oder durch die Anwendung von Immunzellen Viren oder Krebszellen aufzuspüren und abzutöten. Die Erforschung der körpereigenen Immunabwehr spielt hier eine entscheidende Rolle.

Seite 56

COVID

Kritische Infrastrukturen (KRITIS) sind Organisationen oder Einrichtungen mit wichtiger Bedeutung für das staatliche Gemeinwesen, bei deren Ausfall oder Beeinträchtigung nachhaltig wirkende Versorgungsengpässe, erhebliche Störungen der öffentlichen Sicherheit oder andere dramatische Folgen eintreten würden. Die COVID-19 Pandemie stellte uns vor größte, auch wissenschaftliche Herausforderungen.

Seite 76

Molekulare Hämatologie / Varia

Die Erforschung der Funktionen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems sowie die Aufklärung grundlegender gentherapeutischer Wirkprinzipien bilden die Grundlage für die Etablierung zukünftiger klinisch-translatationaler Behandlungskonzepte.

Seite 102

Die Sicherstellung der Versorgung mit aus Blutspenden gewonnenen Präparaten und die Sicherheit bei der Behandlung mit Blut (Hämotherapie) ist Kern-Aufgabe des DRK-Blutspendedienstes. Nur durch die fortlaufende Sicherung der Qualität der einzelnen, aufeinander folgenden Prozesse, und durch die Einführung von nachhaltigen Innovationen ist es möglich, den hohen Stand der Versorgungssicherheit fortdauernd zu gewährleisten. In diesen fortwährenden Prozess sind alle Mitarbeitenden in den Instituten auf vielfältige Weise eingebunden. Die im folgenden dargestellten Projekte bilden deshalb auch nur die Spitze der ständigen Entwicklungsarbeiten ab.

Bei der Blutspende als altruistischen Akt steht die Sicherheit der Blutspendenden und der sparsame und Ressourcen-schonende Umgang mit dem gespendeten Blut im Mittelpunkt. Eine hohe Motivation zur regelmäßigen und fortlaufenden Blutspende ist die Grundlage für eine stets sichere Versorgung mit Blutpräparaten. Fortlaufende Optimierungsprozesse zur Vermeidung von Blutverlusten, eine moderne medizinische Betreuung der Spendenden und sehr gute Kenntnisse über die Blutspende-Motivation sichern den Stamm an langjährig hochmotivierten Spendewilligen.

Auf die Erforschung und die Entwicklung von Untersuchungsverfahren zur Vermeidung von Infektionsübertragungen legt der DRK-Blutspendedienst seit vielen Jahren einen überragenden Schwerpunkt seiner Arbeiten. Durch die Weiterentwicklung gelingt es nicht nur, die bestehenden Testverfahren mit Hilfe molekular-genetischer Methoden fortlaufend anzupassen. Das Infektions-diagnostische Labor ist auch national und international wegbereitend bei der Untersuchung auf neuartige Erreger und solche, die durch den Klimawandel eine zunehmende Verbreitung in Mittel-Europa nehmen. Eine enge wissenschaftliche Zusammenarbeit mit den Bundesoberbehörden belegt die besondere Stellung dieses national größten Infektionslabors.

Die aus den jeweiligen Blutspenden gewonnenen Präparate unterliegen als Medikamente dem Arzneimittelgesetz und müssen bei der Weiterverarbeitung und Lagerung fortlaufend

in ihrer Qualität überwacht werden. Dabei unterscheiden sich Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und das Gefrorene Frisch-Plasma wesentlich in der Art der Aufbewahrung und in der Dauer der Lagerung. Die Forschungsarbeiten an innovativen Blutpräparaten dienen der Erkennung und Überwindung von Lagerungsveränderungen und zielen auf eine Vorratshaltung zur sofortigen Anwendung in klinischen Notfall-Situationen ab. In der Grundlagenforschung beschäftigen sich Arbeitsgruppen im DRK-Blutspendedienst auch mit der Frage einer möglichen Herstellung von Blutersatzstoffen mittels moderner molekular-biologischer Kultur-Verfahren.

In der klinischen Transfusionsmedizin besteht die Aufgabe, durch immunhämatologische Untersuchungen am Patientenblut Krankheitsprozesse grundlegend zu verstehen, die pathologischen Veränderungen im klinischen Kontext zu erkennen und hierfür die bestgeeignete Behandlung mit Blutpräparaten zur Verfügung zu stellen. Das immunhämatologische Laboratorium hat in den vergangenen Jahren eine Umwälzung mit neuen technischen Verfahren und bei der Automatisierung der Prozesse erlebt. An dieser Entwicklung waren Arbeitsgruppen in verschiedenen Instituten des DRK-Blutspendedienst maßgeblich beteiligt. So ermöglichen innovative molekular-genetische Untersuchungstechniken z.B. den Nachweis von kindlichen Blutgruppen-Merkmalen bereits vor der Geburt im Blut der Schwangeren. Die jeweiligen Labor-technischen Errungenschaften und Erkenntnisse kommen sehr zeitnah durch translationale Weitergabe im Verbund auch den Labors zu Gute, die sich vor allem den Routinearbeiten verpflichtet haben.

Die Herstellung und Anwendung von Blutprodukten folgt in der Europäischen Union strengen Qualitäts-Vorgaben. Durch einen von der EU-geförderten strukturierten Austausch wurde die Grundlage für die Angleichung und Festsetzung von hohen Qualitätsstandards in Europa aber auch in kooperierenden angrenzenden Ländern geschaffen. Aktuell ist der DRK-Blutspendedienst beteiligt am Transfer von Qualitätsstandards und organisatorischem Know-How nach Afrika.



Hämotherapie

Respektvoll sparsamer Umgang mit Spenderblut

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Die Zellspende ist ein altruistischer Akt. Im Gegenzug garantieren die Blutspendedienste, der Gesundheit des Spenders nicht zu schaden, Zellen möglichst gezielt und sparsam zu entnehmen, möglichst wenig Blut verfallen zu lassen und Transfusionen nur denen zu geben, bei denen eine tatsächliche Indikation besteht. Der BSD arbeitet daher an zahlreichen Fronten an der qualitätsgesicherten Weiterentwicklung von Entnahmetechniken, der Schwerpunkt liegt in Frankfurt auf Stammzellspenden.

Gegenstand

Anders als bei der ungerichteten Vollblutspende, bei der ein konstantes Volumen entnommen wird, diktiert bei der Zellspende (Stammzellen, Lymphozyten) das Patientengewicht die erforderliche Zieldosis. Eine Herausforderung ist hierbei die höchst variable Konzentration der jeweils relevanten Zellpopulation. Ziel war die Entwicklung von Formeln, die mit hinreichender Sicherheitsmarge die Prozess- bzw. Entnahmeholumina zu errechnen erlauben, um im Interesse der Spendersicherheit exzessive Entnahmeholumina einzudämmen. In Knochenmarkpräparaten sind rote Blutkörperchen im Prinzip Kontaminanten, im Einzelfall sogar störend, und müssen entfernt werden. Maßnahmen zum „Blutsparen“ bei Knochenmarkspendern beinhalten effektive Entnahmetechnik, Berechnung erforderlicher Entnahmeholumina, sowie Verzicht auf „Eigenblutspende“. Techniken zur Entfernung roter Blutkörperchen wurden entwickelt, optimiert und bezüglich der Notwendigkeit der Anpassung des Entnahmeholumens überprüft. Neue, niedrigere Transfusionsindikationen bei Leukämiepatienten wurden erprobt und als sicher und effizient bestätigt.

Ergebnis

Die Stammzellmobilisierung sowie die Technik für die Stammzellentnahme, ob durch Apherese oder Knochenmarkpunktion, werden kontinuierlich qualitätsüberwacht und ggf. verbessert. Methoden zur Vorhersage der erforderlichen Spendedauer/-menge, um Sammelziele zu erreichen, wurden erarbeitet. Formeln, mit Hilfe derer intraoperativer Blutverlust objektiviert werden kann, können die Ressourcenplanung unterstützen und ermöglichen einen objektiven Vergleich von OP-Techniken in puncto Blutverlust, was bisher nicht möglich war. Auswahl blutsparender OP-Techniken spart Transfusionseinheiten ein.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Bönig – AG Hämatopoietische Zellforschung, Bönig

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Nina Doberschütz
- Dr. med. Olivier Ballo
- Dr. med. Soo-Zin Kim-Wanner
- Dr. med. Andrea Jarisch
- Univ.-Prof. Dr. med. Peter Bader
- Dr. rer. nat. Max Hahn-Klimroth

Kooperationen:

- Goethe Universität, Klinikum der Goethe Universität
- Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Hämatologie, KGU, Frankfurt a.M.
- Institut für Mathematik, GU, Frankfurt a.M.

Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
2011 – fortlaufend



Einfluss der Sicherheitsmaßnahmen auf die Zufriedenheit und die Rückkehrabsicht

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Zur Sicherstellung der Versorgung mit Blut und Blutpräparaten ist eine hohe Spendebereitschaft in der Bevölkerung auch in Krisensituationen nötig. Wir untersuchten die Motivation und die Erfahrungen von Vollblutspendern, die in den ersten Wochen der COVID-19-Pandemie einen Spendetermin auf einem unserer Blutspendeaktionen hatten. Dabei sollte die Akzeptanz der kurzfristig eingeführten Maßnahmen, wie z.B. Terminreservierung, Temperaturmessung, Maskenpflicht, Sicherheitsabstand und die diesbezüglichen Informationen überprüft werden.

Gegenstand

Ein Spenderfragebogen mit 17 retrospektiven Fragen wurde im Juni 2020 an 7500 Blutspender verschickt. Bis Ende Juli 2020 wurden insgesamt 4355 (58,1%) ausgefüllte Fragebögen zurückgesandt. Spendermotivation und Spendererfahrungen wurden für verschiedene Spendergruppen anhand von Chi-Quadrat-Statistiken verglichen und in einem Regressionsmodell Prädiktoren für die Rückkehrabsicht identifiziert. Mehr als die Hälfte der teilnehmenden Spender (56,9%) wollte mit Blutspenden zum Kampf gegen die Pandemie beitragen. Die meisten Spender fühlten sich während des Blutspendetermins sehr sicher (80,1%) und wollten sehr wahrscheinlich wiederkommen (89,8%). Einige Spendenden hätten sich jedoch mehr Informationen zum Umgang mit der Pandemie gewünscht (20,3%).

Ergebnis

Die Zufriedenheit der Spender mit der Blutspende waren der frühen Phase der Pandemie war hoch. Die Maßnahmen zur Sicherstellung der physischen Distanz wurden sehr positiv bewertet. Die Absicht, für weitere Spenden zurückzukehren war stark mit der Gesamtzufriedenheit und dem Gefühl der Sicherheit während der Blutspende verbunden.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. Harald Klüter,
Prof. Dr. Michael Müller-Steinhardt

Beteiligte Personen:

- Eberhard Weck
- Martin Oesterer

Kooperationen:

- Prof. Dr. Christian Weidmann und Marie Derstroff, Hochschule Furtwangen HFU

Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
03/2020 – 11/2020



EU-Förderprogramm für Plasmaspenden (DE-CAPACEPT)

Mobile Plasmapherese zur Gewinnung von Hyperimmunsenen im Plasmaspendebus

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Der nationale Bedarf an Hyperimmunsenen und an Rekonvaleszente-Plasma im Rahmen pandemischer Ereignisse lässt sich nur durch eine in der Bevölkerung breit verankerte Spende von Plasmen von gesunden und besonders geeigneten Spendewilligen decken (DE-CAPACEPT = Convalescent Plasma Collection from rEcovered PaTients in Germany). Die Plasmagewinnung durch maschinelle Apherese ist derzeit jedoch auf stationäre Plasmaspende-Einrichtungen begrenzt.

Gegenstand

Ausgewiesene Blut- und Plasmaspendezentren befinden sich überwiegend im großstädtischen Raum. Potentielle Spendende leben jedoch im Allgemeinen räumlich entfernt von diesen Plasmaspende-Zentren. In einem von der EU-geförderten Feldversuch wird erstmals geprüft, ob sich Plasma durch den Einsatz eines mobilen Plasmabusses auch abseits von Plasmapherese-Zentren sicher und quantitativ ausreichend gewinnen lässt. Auch die Wirtschaftlichkeit der Maßnahme soll überprüft werden.

In der Projektphase wurden alle Schritte in einem interdisziplinären Team abgestimmt. Ein bislang ausschließlich für Vollblutspenden genutzter Spendebus wurde entsprechend der Anforderungen einer mobilen Plasmaspende mit Apherese-Maschinen ausgestattet und umgebaut. Es erfolgt die Anpassung der EDV-Ausstattung auf die Bedürfnisse von Plasmaspende-Einheiten sowie die Rekrutierung und Schulung der benötigten Fachkräfte. Es erfolgte eine professionelle Auswahl möglicher Standorte, bei denen die erforderlichen lokalen Voraussetzungen bezüglich Standortgegebenheiten, Stromversorgung, LTE-Anbindung, Sanitäranlagen und weitere ausnahmslos erfüllt sind.

Ergebnis

Der Bus wurde in 2021 umgebaut, um die technischen Voraussetzungen für Plasmaspenden zu schaffen. Ebenso wurden die Anpassungen in arzneimittelrechtlich relevanten Dokumenten, wie Gerätebüchern, Arbeitsanweisungen, Herstellungsanweisungen und Protokolle aus dem Bereich Qualitätssicherung durchgeführt. Inzwischen wurde der Bus durch das RP Karlsruhe inspiziert und steht im Rahmen des Modellprojektes zur Realisierung von Spendeterminen zur Verfügung.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
Univ.-Prof. Dr. Harald Klüter
AG Plasmaspendebus

Beteiligte Personen:

- Rebecca Müller
- Marion Adler
- Dr. med. Thomas Burkhardt
- Dr. rer. nat. Gianni Capalbo
- Prof. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt
- Markus Masur
- Reinhard Novacek
- Martin Oesterer
- Michael Richter
- Christian Stadtmüller
- Kirsten Welle

Förderung:

PPPA-ECI-CCP-2020, European Commission, Health and Food Safety Directorate-General

Projektlaufzeit:

12/2020 – fortlaufend



Senkung von Bluthochdruck

Reduzierung des Blutdrucks bei Patienten mit arterieller Hypertonie durch Vollblutspende (DONATE)

Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ausgangslage

Ungefähr jeder Dritte in Deutschland im Alter zwischen 18 und 79 Jahren leidet an Bluthochdruck. Um den erhöhten Blutdruck auf ein gesundes Niveau zu bringen, werden häufig medikamentöse Blutdrucksenker eingesetzt. Viele Patienten suchen aus verschiedenen Gründen Alternativen. In Zusammenarbeit des Hypertoniezentrum mit der Transfusionsmedizin der Charité soll geprüft werden, ob regelmäßige Blutspenden den Blutdruck senken.

Gegenstand

Ziel dieser Studie ist es zu bestätigen, dass regelmäßige Blutspenden als komplementäre Therapiemöglichkeit für Patienten mit Hypertonie geeignet sind. Dazu sollen ca. 200 gut charakterisierte Studienteilnehmer eingeschlossen werden. Es sollen neben Blutdrucksenkungen auch die Therapie überwacht, Veränderungen kardiologischer und angiologischer Parameter untersucht und Blutdruckmess-Tagebücher (online) geführt werden. Die Dauer der Studie beträgt zwei Jahre. Vor dem Einschluss erfolgt eine Blutdruckmessung über 24-Stunden, die Spendereignungsprüfung sowie ein internistischer Basis-Checkup inkl. Elektrokardiogramm (EKG), Ergometrie, Pulswellenanalyse, Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Transthorakale Echokardiographie (TTE), Abdominal Sonographie, Carotis-/Vertebralsonographie und Schilddrüsenultraschall. Nach Einschluss in die Studie und hiernach fortlaufend wird ein Fragebogen zum aktuellen Gesundheitszustand (SF12) ausgefüllt. Die Teilnehmer werden in zwei Gruppen aufgeteilt. In der einen Gruppe erfolgen Blutspenden, in der anderen Gruppe wird Blut für die Laborparameter und Forschung abgenommen. Im zweiten Jahr werden alle Studienteilnehmer Blut spenden.

Ergebnis

In einer Vorstudie wurden zirka 150 Blutspender mit normalem Blutdruck und 150 Blutspender mit erhöhtem Blutdruck untersucht. Hypertensive Blutspender wiesen im Durchschnitt nach vier Spenden eine Minderung um systolisch 12,2 mmHg und um 6,9 mmHg diastolisch auf. Durch eine kontinuierliche Blutdruckmessung soll nunmehr in einer Folgestudie eine statistisch fundierte Auswertung des langfristigen Effekts der Blutspende auf den Blutdruck erfolgen.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Axel Pruß / Prof. Dr. med. Yvonne Dörrfel
AG DONATE/Aderlass-Studie

Beteiligte Personen:

- PD Dr. Ulrich Kalus
- Dr. Anke Aßmann
- Yvonne Tauchmann
- Heike Link

Kooperationen:

- Charité, Medizinische Poliklinik
- ZTB (Spende/Öffentlichkeitsarbeit)

Förderung:

intern, Charité

Projektlaufzeit:

01/2021 – 01/2024



Viren im Plasma der Blutspendenden

Untersuchung transfusionsmedizinisch relevanter Viren in Stammzellen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Der Nachweis von transfusionsmedizinisch relevanten Viren erfolgt in der Regel im Plasma. Die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) macht es jedoch erforderlich, dass speziell auch ein Nachweis in der zellulären Matrix erfolgt.

Gegenstand

Unser Blutspendedienst stellt aus einer Stammzellspende über den Zwischenschritt

der Mononukleären Zellen Mesenchymale Stromazellen her. Diese werden derzeit zur Behandlung einer Steroid-refraktären Graft-versus-Host Erkrankung eingesetzt. In Ergänzung zu den vorhandenen PCR Methoden zum Nachweis von HAV, HBV, HCV, HEV, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, Enteroviren, Mycoplasmen und HCMV wurde eine neue Methode zum Nachweis im Gewebe entwickelt. Mit Hilfe von caotropen Salzen wird zunächst die zelluläre Matrix aufgelöst. Die erfolgreiche Zell-Lyse wird durch den Nachweis von beta-Actin mit einer Realtime PCR-Methode belegt. Anschließend wird das Extrakt auf alle aufgeführten Viren untersucht.

Ergebnis

Die Zell-Lyse erfolgt mit Hilfe eines Extraktionsroboters der Firma Perkin Elmer (MSM I). Anschließend erfolgte die Durchführung der verschiedenen Realtime-PCR Verfahren durch die Verwendung eines Aliquots aus dem Zellextrakt. Mit dem Verfahren wurden zwei Mesenchymale Stromazellbanken untersucht und qualifiziert. Durch die Untersuchung der Viren im Blutprobe der Blutspender und in der finalen Zellmatrix wird die Sicherheit für die ATMPs erhöht. Die Vorgaben der Bundesoberbehörde werden auf diese Weise erfüllt.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt
AG Qualitätskontrolllabor

Beteiligte Personen:

· Dr. rer. nat. Kai Hourfar

Kooperationen:

· Univ.-Prof. Dr. med. habil. Dr. med. Halvard B. Bönig, M.A.

Förderung:

Medac GmbH

Projektlaufzeit:

01/2021 – 12/2021



Hepatitis E Viren bei Blutspendenden

Reduzierung der HEV Übertragung durch Blutprodukte

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Im Jahr 2004 berichtet Matsubayashi von einer Hepatitis E Virus (HEV) Übertragung durch Blutprodukte. Erste Untersuchungen in Deutschland zeigten eine um den Faktor 100 höhere Inzidenzrate bei Blutspendern im Vergleich zu HIV-1 Infektionen. Die hohe Inzidenzrate in Deutschland belegt ein hohes nutritives Infektionsrisiko. Im Jahr 2019 wurde durch ein Stufenplanverfahren der Bundesoberbehörde die Testung von allen Blutspenden angeordnet.

Gegenstand

Die Einführung von HEV in das Blutspenderscreening wurde im 96er Minipool-Verfahren etabliert. Dabei mussten die Vorgaben der Bundesoberbehörde bezüglich der analytischen Sensitivität (2000 IU/ml 95 % LOD) gewährleistet werden. Aufgrund der hohen Inzidenzrate, d.h. der häufig vorkommenden Infektion, muss eine tagesaktuelle Pool-Auflösung sichergestellt werden. In einer Studie wurden neben der Untersuchung auf HEV mit der PCR auch eine Untersuchung auf HEV Antikörper durchgeführt.

Ergebnis

Seit August 2019 werden in unserem Blutspendedienst alle Spenden auf HEV mit der Realtime-PCR untersucht. Die Inzidenzrate betrug im Jahr 2020 1:865 in Baden-Württemberg – Hessen und 1: 1.645 in Nord-Ost. Insgesamt ergab sich eine Inzidenzrate von 1:1.070. Eine Untersuchung

von HEV Antikörper zeigte, dass es sich in 74 % um Infektionen aus der frühen Infektionsphase handelt (PCR allein positiv). Bei 12 % der PCR positiven Spender konnten auch noch HEV IgM Antikörper nachgewiesen werden. Bei 6 % der Spender wurden IgM und IgG Antikörper nachgewiesen und bei 9 % der Spender nur IgG Antikörper. Durch die Einführung von HEV in das Routineblutspenderscreening, können somit HEV Übertragungen reduziert werden. Risikopatienten sollten gleichzeitig eine spezifische Ernährungsberatung erhalten und vor allem kein rohes Schweinefleisch (Mettbrötchen) verzehren.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt
AG Qualitätskontrolllabor

Beteiligte Personen:

· Dr. rer. nat. Kai Hourfar

Kooperationen:

· Dr. rer. nat. Knut Gubbe Institut Plauen

· Dr. med. Elke Pense Institut Ulm

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

08/2019 – 07/2021



West-Nil-Viren und Usutu-Viren

Nachweis durch Screening von Blutspendenden aus Endemiegebieten

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Neben Hepatitis C gehören zur Familie der Flaviviren auch weitere transfusionsmedizinisch relevante Viren wie das West-Nil-Virus (WNV) und das Usutu Virus. In den USA werden seit dem Jahr 2003 alle Blutspenden auf WNV mit einer PCR untersucht. Im Jahr 2019 hat die Bundesoberbehörde ein Stufenplanverfahren für die Einführung von WNV PCR Untersuchungen in das Spenderscreening initiiert.

Gegenstand

In unserem Blutspendedienst wurden für den Nachweis von WNV ein Minipool-Verfahren entwickelt, welches die Testung

im 96er Minipool Format ermöglicht. Um die erforderliche analytische Sensitivität von 250 Kopien/ml zu garantieren wurde das bestehende Verfahren durch eine Anreicherungs-zentrifugation ergänzt. Es erfolgte eine komplette Validierung in Anlehnung an die gemeinsame technische Spezifikation der In-Vitro-Diagnostika Richtlinie 98/79/EG. Da der WNV Assay sowohl WNV als auch Usutu Viren nachweist, erfolgt in Ergänzung noch die Entwicklung einer Differenzierungs-PCR die zwischen WNV und Usutu Viren differenziert.

Ergebnis

Die Validierung ergab eine analytische Sensitivität von 180,9 Kopien/ml für den Lineage 1 und 190,0 Kopien/ml für den Lineage 2 und erfüllt damit die Vorgaben des Stufenplans der Bundesoberbehörde. Im Jahr 2020 konnten 2 Spender mit einer WNV Infektion und im Jahr 2021 3 Spender mit einer WNV Infektion detektiert werden. Die Spender kamen jeweils aus den in Deutschland bekannten Endemiegebieten (Berlin und Leipzig). Eine Ausbreitung der Endemiegebiete konnte bisher nicht beobachtet werden. Im gleichen Zeitraum wurden insgesamt 8 Spender mit einer Usutu-Virus Infektion detektiert. Die Einführung der WNV PCR in das Spenderscreening verbessert zum einen die Sicherheit der Blutprodukte und ermöglicht es auch Spender, die sich in WNV Endemiegebieten aufgehalten haben (z.B. Ungarn, Griechenland, Türkei), zur Spende zuzulassen und damit die Versorgung der Patienten mit lebensnotwendigen Arzneimitteln zu verbessern.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt
AG Qualitätskontrolllabor

Beteiligte Personen:

· Dr. rer. nat. Kai Hourfar

Kooperationen:

· Dr. rer. nat. Knut Gubbe Institut Plauen
· Dr. med. Elke Pensel Institut Ulm

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:
2019 – 2021



Höhere Sicherheit bei der Bluttransfusion

Entwicklung einer generischen Bakterien-PCR

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Während das Restinfektionsrisiko für transfusionsmedizinisch relevante Viren wie HIV-1, HCV oder HBV mit weniger als 1:1.000.000 angegeben wird, liegt das Restinfektionsrisiko für Bakterien vermeintlich um den Faktor 100 höher. Ein besonderes Risiko bergen die bei Raumtemperatur gelagerten Thrombozytenkonzentrate. Daher hat die Bundesoberbehörde im Jahr 2008 die maximale Haltbarkeit dieser Blutpräparate von 5 Tagen auf 4 Tage reduziert. Zur Erhöhung der bakteriellen Sicherheit können bakterielle Schnelltestmethoden oder Pathogen-Reduktionsverfahren angewandt werden.

Gegenstand

In unserem Blutspendedienst wurde eine generische Bakterien-PCR mit dem Nachweis von bakteriellen ribosomalen Untereinheiten (s16 DNA) entwickelt. Durch eine Vorbehandlung mit DNAsen konnten die PCR Reagenzien gereinigt werden, so dass damit ein spezifischer und sensibler Nachweis ermöglicht wird. In der Validierung wurden Bakterienstämme des Paul-Ehrlich-Instituts verwendet, die nachweislich zu schwerwiegenden bakteriellen Übertragungen geführt haben. Das Verfahren ist sowohl zum Nachweis von Bakterien in Einzelproben als auch Mini-Pools bis zu 10 Proben pro Pool zugelassen. Ferner erfolgten spezielle Transportvalidierungen, so dass auch die Einsendung von Proben an die zentralen Testinstitute möglich ist. Nach der Entwicklung erfolgt eine Prüfung und Zulassung des Verfahrens durch die Bundesoberbehörde.

Ergebnis

Seit 2012 erfolgt nunmehr die zusätzliche Testung auf bakterielle Kontaminationen in Thrombozytenkonzentraten. Dabei konnten bislang in 23 von 281.637 Produkten Bakterien nachgewiesen und lebensbedrohliche Infektionen verhindert werden. Unter den nachgewiesenen Bakterienstämmen befanden sich *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalacticae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* und *Bacillus cereus*. Mit Hilfe dieser PCR-Methode sind die Thrombozytenkonzentrate in unserem Blutspendedienst auf höchstem Sicherheitsniveau.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt
AG Qualitätskontrolllabor

Beteiligte Personen:

· Dr. rer. nat. Kai Hourfar

Kooperationen:

· Dr. rer. nat. Knut Gubbe Institut Plauen
· Dr. med. Elke Pensel Institut Ulm

Förderung:

ISBT working party TTID subgroup
bacterial infections

Projektlaufzeit:
2012 – 2022



Kaltgelagerte Thrombozytenkonzentrate

Präklinische Evaluation einer neuen Strategie zur Lagerung

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TKs) ist eine Maßnahme zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Blutungen. Eine der klinisch wichtigsten Nebenwirkungen von TK-Transfusionen ist die Übertragung von Bakterien. Das liegt daran, dass nach bisherigen Erkenntnissen die TKs bei Raumtemperatur (RT) zum Qualitätserhalt gelagert werden müssen. Eine Kaltlagerung von TK könnte jedoch eine neue Strategie sein, um ein Bakterienwachstum während der Lagerung zu verhindern.

Gegenstand

Für die Studie wurden TKs für 10 Tage bei 4°C und RT gelagert. Am Lagerungstag 1, 4, 7 und 10 wurden Proben entnommen und die Thrombozytenfunktion über Plättchenaktivierung (nach TRAP Inkubation), Plättchenadhäsion (Kollagen und Fibrinogen) und Aggregation nach ADP, Kollagen und Ristocetin Inkubation getestet. Die Apoptose der Thrombozyten wurde mittels des Markers Phosphatidylserin mit der Durchflusszytometrie getestet. Das Thrombozytenüberleben wurde im NSG-Mausmodell analysiert. Am Lagerungstag 7 wurden die Proben entnommen (4°C vs. RT) und in die Maus (intravenös) transfundiert. Die Wiederfindungsrate und Eliminationskinetik wurden nach 0,5; 2; 5 und 24 Stunden mittels Durchflusszytometrie getestet und verglichen.

Ergebnis

Wir konnten eine verbesserte Thrombozytenfunktion wie Aktivierung, Aggregation und Adhäsion nach der Kaltlagerung im Vergleich zur RT zeigen. Wir konnten zeigen, dass die bei 4°C-gelagerten TKs bis zu 5 Stunden in der Maus-Blutzirkulation nachweisbar waren. Dies bedeutet, dass die Thrombozyten nicht verstärkt abgebaut werden. Interessant ist, dass die kalt-gelagerten humanen Thrombozyten gegenüber den RT-gelagerten humanen Thrombozyten eine verstärkte Apoptose aufweisen, wodurch sie schneller im in-vivo Mausmodell eliminiert werden. Wir konnten zeigen, dass die bei 4°C-gelagerten TKs eine bessere *in-vitro* Thrombozytenfunktion besitzen. Dies wäre bei Blutungen ein Vorteil gegenüber den bei RT gelagerten TKs.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Irene Marini - AG Bakchoul
Dr. rer. nat. Irene Marini

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Irene Marini
- Dr. rer. nat. Lisann Pelzl
- Wissam Abou-Khalel (MTA)
- Flavianna Rigoni (MTA)
- Yoko Tamamushi (MD Studentin)
- Chiara Tanita Maettler (MD Studentin)

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

2019 – 2021



Künstliche Intelligenz zur Vermessung roter Blutzellen

Kein Lagerungsschaden beim Einsatz von „HeliBlut“

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Es ist umstritten, ob rote Blutkörperchen (Erythrozyten) nach längerer Lagerung bei 4°C bei einer Transfusion weniger gut wirken, oder ob sie einen sogenannten Erythrozyten-Lagerungsschaden aufweisen. Wir untersuchten, ob die Vermessung des Aussehens der Erythrozyten (Morphologie) Aussagen zur Qualität eines Erythrozytenkonzentrates (EK) zulässt. Alternde Erythrozyten durchlaufen sehr charakteristische Veränderungen ihres Aussehens, sie verlieren ihre Diskusform und werden stachelig, bevor sie sich abrunden.

Gegenstand

In Kooperation mit externen Partnern untersuchten wir mittels eines speziellen Mikroskops das Aussehen/die Morphologie der Erythrozyten. Hierbei misst man nicht wenige einzelne Zellen, wie üblicherweise in einem Blutausschlag, sondern 100.000 Zellen gleichzeitig. Da man diese nicht mehr mit dem Auge auswerten kann, nutzten wir Künstliche Intelligenz, ein Teilgebiet der Informatik, um die verschiedenen Klassen der Erythrozyten zu differenzieren und damit einen Lagerungsschaden nachzuweisen. Zuletzt prüften wir mit Hilfe dieser Technik, ob sich der Transport in einem Rettungshubschrauber auf die Qualität der EK auswirkt. Um Patienten schnell helfen zu können, führt der an unserem Standort eingesetzte DRF-Hubschrauber Blutpräparate („HeliBlut“) mit.

Ergebnis

Mittels der Mikroskopie-Technik und der Analyse durch künstliche Intelligenz können wir ein exaktes Bild über das morphologische Alter der Erythrozyten in einem Blutbeutel liefern.

„Alte“ Zellen häufen sich erst an, wenn die zulässige Lagerzeit von 42 Tagen mindestens um das Doppelte überschritten ist. Wir fanden keine Hinweise darauf, dass EKs innerhalb der Haltbarkeit merklich altern. Schließlich zeigten wir, dass Erythrozyten während des Helikoptereinsatzes unter festgelegten und genormten Transportbedingungen keine Qualitätseinbußen erleiden. Im Vergleich zu Kontrollen zeigten sich, selbst nach mehrfachen Transporten, keine morphologischen und biochemischen Abweichungen.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Dr. Kathryn Melzak
- Dr. Nicole Sitzmann
- Diego Sierra, Clemens Böcker

Kooperationen:

- KIT - Karlsruher Institut für Technologie
- hs - Hochschule Mannheim

Förderung:

DFG: K.M: ME 4648/2-1; K.B: BI 1308/5-1

Albert-und-Anneliese-Konanz Stiftung

Karl-Völker-Stiftung

Projektlaufzeit:

2015 – 2021



Herstellung von Hämoglobin-Enzym-Komplexlösungen

Qualifizierte und stabilisierte Hämoglobin-Enzym-Komplexlösungen als Medizinprodukt

Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ausgangslage

Das Wundgewebe kann den Luftsauerstoff nicht oder kaum direkt aufnehmen, so dass verschiedene Ansätze für eine verbesserte Versorgung des Wundgewebes mit Sauerstoff existieren. Bei der hyperbaren Sauerstofftherapie wird versucht, die Sauerstoffsättigung im Blut und damit auch am Wundgewebe zu erhöhen. Diese Therapie ist allerdings aufgrund der Kosten und des Geräteaufwandes keine Standard-Behandlungsmethode.

Gegenstand

Hämoglobin (Hb) soll als Ausgangsstoff für Medizinprodukte verwendet werden, bei denen die Diffusion von Sauerstoff aus der Umgebung zum Gewebe verstärkt werden soll. Es muss den Sicherheitsanforderungen für pharmazeutische Ausgangsstoffe genügen und so stabilisiert werden, dass die Oxidation zu Methämoglobin signifikant verlangsamt wird. Dies soll durch eine Formulierung unter Verwendung der isolierten Enzyme erreicht werden.

Ergebnis

Im Rahmen des Vorhabens wurde eine Hämoglobin(Hb)-Enzymkomplexlösung aus qualifiziertem, zurück verfolgbar Rinderblut entwickelt. Die Sauerstoffbindungs- und -freisetzungsfunktionen der gewonnenen stabilisierten Hb-Lösung blieben erhalten. Die Hb-Enzymkomplexlösung kann somit als Wundheilungsmaterial verwendet werden und ist als Ausgangsstoff für Medizinprodukte, pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeignet.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Hans Bäuml
AG Forschungsabteilung ITM

Beteiligte Personen:

- Dr. Radostina Georgieva
- Wanit Chaisorn
- Dr. Yu Xiong
- Axel Steffen

Kooperationen:

- Biophyl GmbH, Dietersburg
- Serana Europe GmbH, Pessin

Förderung:

EFRE, Europäische Union

Projektlaufzeit:

03/2019 – 08/2021



Blood-Pharming

Ex vivo-Generierung von universell einsetzbaren Erythrozyten

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Noch immer stellt vor allem bei Patienten mit sehr seltenen Blutgruppenkonstellationen der Mangel an Blutprodukten ein wichtiges Gesundheitsproblem weltweit dar. Die Verfügbarkeit von „Universalblut“ würde die Versorgung von Patienten mit seltener Blutgruppe und kontinuierlichem Transfusionsbedarf erheblich erleichtern. Um diesem Problem entgegenzutreten, versucht man seit einiger Zeit künstlich rote Blutzellen u. a. aus immortalisierten Vorläuferzellen zu generieren.

Gegenstand

Im Rahmen dieses Projektes soll eine immortalisierte Zell-Linie von kernhaltigen Retikulozyten-Vorläufern hergestellt werden, um diese einfach und schnell zu reproduzierbaren und stabilen Retikulozyten-Populationen differenzieren zu können. Die Immortalisierung soll dabei durch die Überexpression verschiedener Onkogene induziert werden, welche mittels eines Antibiotika-induzierbaren lentiviralen Vektorsystems in die Zellen eingebracht werden. Dabei handelt es sich um ein Tet-On-System, das eine Expression der Onkogene nur bei Zugabe von Doxycyclin in das Kultivierungsmedium ermöglicht, während die Zellen in Abwesenheit dieses Antibiotikums ausdifferenzieren können. Eine der größten derzeitigen Hürden für die Verwendung von *in vitro* erzeugten RBCs stellt jedoch nach wie vor die ineffiziente E nukleation dieser Zellen dar. Aufgrund der Komplexität des E nukleationsprozesses soll, sowohl eine CRISPR-Aktivierungsbibliothek (CRISPRa) als auch eine CRISPR-Knockout-Bibliothek generiert werden. Diese Technologie ermöglicht es, Kandidaten zu identifizieren, die eine wesentliche Rolle am E nukleationsprozess von RBCs spielen.

Ergebnis

Wir haben eine immortalisierte erythroide Vorläuferzell-Linie generiert, welche in der Lage ist, Hämoglobin zu produzieren und in Richtung Retikulozyten zu differenzieren. Eine solche Zell-Linie könnte den Weg für die Herstellung eines „Universal-Blutes“, z.B. der Blutgruppe 0 Rhesus negativ ebnet, indem man mittels CRISPR/Cas9-Technologie häufige Blutgruppenantigene (RhDCE, RhAG, KELL) entfernt.

Projektleitung:

Dr. Romy Kronstein-Wiedemann
Univ.-Prof. Dr.med. Dr. h.c. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- M. Sc. Jessica Thiel
- Dipl.-Biol. Madeleine Teichert
- M. Sc. Justin Congtin Nguyen
- cand. med. Claudia Ruhland

Kooperationen:

- Prof. Frank Buchholz und Dr. Duran Sürün, UCC, Medical Systems Biology, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Förderung:

intern; DGTI-Stiftung
Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie

Projektlaufzeit:

06/2011 – fortlaufend



Neue Reagenzien für die Immunhämatologie

Lösungen für aktuelle Diagnostikprobleme in der Immunhämatologie

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Über 400 verschiedene Blutgruppenantigene bedingen, dass jede Schwangerschaft und jede Transfusion zu einer Sensibilisierung führen kann; Blutkörperchen, die das Antigen, gegen das sensibilisiert wurde, tragen, sind dann nicht mehr verträglich. Daher wird vor jeder Transfusion und in jeder Schwangerschaft untersucht, ob Blutgruppenantikörper vorliegen. Nicht nur rote Blutkörperchen, sondern auch Blutplättchen und weiße Blutkörperchen tragen Blutgruppenmerkmale, die gelegentlich, vor allem während Schwangerschaften, zu Sensibilisierungsereignissen führen.

Gegenstand

Exzellente Technologien für den Nachweis von „roten“ Blutgruppenantikörpern sind verfügbar, erreichen jedoch ihre Grenzen, wenn Antikörper gegen seltene, hochfrequente, mehrere oder nicht-polymorphe Antigene vorliegen, oder bei unspezifischer Aneinanderlagerung roter Blutkörperchen, denn als Antigenträger und Nachweissystem werden rote Blutkörperchen umfänglich charakterisierter Spender verwendet, von denen jedes mehrere hundert verschiedene Blutgruppenmerkmale trägt. Antikörper werden über ihre Fähigkeit erkannt, rote Blutkörperchen zu aggregieren. Weniger robust sind die Techniken für die Detektion und Spezifizierung von Blutplättchen- und Granulozyten-Blutgruppenantikörpern. Eine ganz neue Herausforderung sind therapeutische Antikörper, die mit der konventionellen Diagnostik interferieren. Wir haben eine Technologie erfunden und prototypisiert, die darauf beruht, dass im Regelfall nur ein einziges Antigen exprimiert wird, dafür in quasi beliebig hoher Dichte.

Ergebnis

Mit Hilfe der weltweit patentierten Technologie können wir Antigene aller Klassen exprimieren und Antikörper aller Klassen identifizieren. Insbesondere haben wir eine Technologie für die prädiagnostische Depletion des mit der immunhämatologischen Diagnostik interferierenden therapeutischen Antikörpers Daratumumab entwickelt und umfänglich validiert. Reagenzien für die analoge Depletion weiterer Immuntherapeutika sowie für den Nachweis problematischer Blutgruppenantikörper, u.a. Blutplättchenantikörper, wurden generiert und sollen ebenfalls validiert werden.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Bönig
AG Hämatopoietische Zellforschung, Bönig

Beteiligte Personen:

- Elisabeth Ehrend, M.Sc.
- Dr. med. Christof Geisen
- Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul
- Dr. med. Erwin Scharberg

Kooperationen:

- ZKT Tübingen
- Institut Baden-Baden

Förderung:

intern, Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Projektlaufzeit:

2016 – fortlaufend



Sicherheit bei der Erythrozyten-Transfusion

Evaluierung der elektronischen Kreuzprobe

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Vor der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wird im immunhämatologischen Labor jede Patientenprobe zunächst auf das Vorliegen von Antikörpern gegen Blutgruppenantigene überprüft, danach wird mit jedem einzelnen Konzentrat die Verträglichkeit noch mit der sog. Kreuzprobe überprüft. International werden Überlegungen angestellt, ob mit einer erweiterten Typisierung von Blutgruppenantigenen bei Patienten und bei Blutspendern die Auswahl optimal passender Erythrozytenkonzentrate und damit eine höhere Sicherheit bei der Transfusion erreicht werden kann.

Gegenstand

In der Abteilung Transplantationsimmunologie wurde eine kostengünstige Genotypisierungsmethode (Next Generation Sequencing, NGS) entwickelt, die in Spender- und Patientenblutproben die für die Transfusion wichtigen Blutgruppenantigene M, N, S, s, C^w, K, k, Kp^a, Kp^b, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, Lu^a, Wra typisiert und darüber hinaus eine Reihe seltener und daher schwer zu versorgenden Blutgruppensysteme und Phänotypen bestimmt. Damit sollen im Laufe von 5 Jahren 50.000 Spender typisiert werden. Damit wird zum einen die Routineversorgung von Patienten mit Antikörpern gegen Blutgruppenantigene einfacher und kostengünstiger. Zum anderen soll am Universitätsklinikum Ulm, sobald im täglichen Bestand ausreichend viele erweiterte typisierte Erythrozytenkonzentrate verfügbar sind, eine Studie begonnen werden, in der ebenfalls erweiterte typisierte Patienten optimal ausgewählte Erythrozytenkonzentrate erhalten. Ziel dieser

Studie ist eine verringerte Alloimmunisierung, also die Vermeidung der Bildung von Antikörpern gegen Blutgruppenantigene, und damit eine bessere Verträglichkeit und eine höhere Sicherheit bei Transfusionen.

Ergebnis

Bereits 2018 wurden mit diesem neu entwickelten Verfahren in einem Pilotprojekt 5000 Spender erweitert typisiert. Dabei wurde die Methode validiert und die Machbarkeit bestätigt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt befindet sich das Projekt in der Phase der erweiterten Spendertypisierung um eine Versorgung mit genotypisierten Produkten und Evaluation dieser Versorgungsstrategie zu ermöglichen.

Projektleitung:

Dr. med. Christof Weinstock
Abteilung Immunhämatologie und
Blutgruppenserologie

Beteiligte Personen:

- PD Dr. med. Daniel Fürst, Abteilung
Transplantationsimmunologie

Beteiligte Institute:

- IKT Ulm

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

2020 – 2024



Nicht-Invasive Pränataldiagnostik I

Nachweis von fetalen Blutgruppen- und Thrombozytenmerkmalen in einer mütterlichen Probe mittels Digital-PCR

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Merkmale auf den Oberflächen von roten Blutkörperchen (Rhesus-Merkmal) und Blutplättchen (humanes Plättchen Antigen, HPA) beim ungeborenen Kind, können bei Inkompatibilität zu einer Immunreaktion der Mutter führen. Bekannt ist die hämolytische Erkrankung des Neugeborenen (Neugeborenen Gelbsucht) verursacht durch das Rhesus-Merkmal (RhD) oder eine Alloimmun-Thrombozytopenie mit Blutungsneigung des Kindes bei Thrombozyten-Unverträglichkeit. Ziel muss es sein, diese Inkompatibilität möglichst früh im Verlauf der Schwangerschaft nachweisen oder ausschließen zu können.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert
AG Molekulare Immunhämatologie

Beteiligte Personen:

· Dr. sc. hum. Marion Eryilmaz

Kooperationen:

· Hahn-Schickard
· inno-train Diagnostik GmbH
· biotechrabbit GmbH

Förderung:

BMBF (13GW0088D und 13GW0494D), intern

Projektlaufzeit:

7/2017 – fortlaufend



Gegenstand

Blutgruppen- und Thrombozytenmerkmale des Kindes können durch einen nichtinvasiven Pränataltest (NIPT) aus dem Blut der Mutter bestimmt werden. Dies ist durch das Vorliegen von kindlicher zellfreier DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut möglich, die jedoch nur einen geringen Anteil der gesamten cfDNA ausmacht. Aufgrund des Überschusses an mütterlicher cfDNA ist es wichtig einen besonders sensitiven und spezifischen Nachweis zu entwickeln. Unser Verfahren basiert auf der digitalen PCR (dPCR), in der durch die Vereinzelung der cfDNA auf viele kleine Reaktionsgefäße eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität erreicht wird. Es wurde ein Protokoll für die Analyse der kindlichen cfDNA aus dem Blut der Mutter für den Nachweis von RhD sowie von Thrombozytenantigenen (HPA) erarbeitet und in zwei Phasen validiert. In der ersten Phase (technische Validierung) wurden Blutproben von freiwilligen Probanden mit bekannten RhD- und HPA-Merkmalen verwendet, um durch die Mischung von Plasmaproben definierte Anteile (0,1 % bis 5 %) der jeweiligen Merkmale zu erhalten. In der zweiten Phase (klinische Validierung) wurden Blutproben von Schwangeren verwendet.

Ergebnis

Die RhD- und HPA-Merkmale konnten auch bei einem Merkmalsanteil von nur 0,1 % zuverlässig nachgewiesen werden. Mit dem dPCR-Verfahren lassen sich somit die kindlichen Merkmale bereits in der Frühschwangerschaft sicher bestimmen. Die Ergebnisse bilden die Grundlage für die BMBF-geförderte Entwicklung eines vollintegrierten Analysesystems.

Nicht-Invasive Pränataldiagnostik II

Nachweis von fetalen Blutgruppen- und Thrombozytenmerkmalen in einer mütterlichen Probe mittels Next-Generation Sequencing

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Bislang bekam jede rhesusnegative Schwangere in der 28. Schwangerschaftswoche die Anti-D-Prophylaxe gespritzt, die dafür sorgt, dass in das mütterliche Blut übergetretene kindliche, rhesuspositive Erythrozyten abgefangen werden. Da der Rhesusfaktor des Ungeborenen nicht einfach bestimmt werden konnte, wurden alle Frauen damit behandelt. Neue Methoden erlauben die Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors aus mütterlichem Blut und können so Frauen, die ein rhesusnegatives Kind tragen, die Injektion ersparen.

Gegenstand

Nicht nur kindliche Erythrozyten, auch kindliche DNA tritt in das mütterliche Blut über und so kann eine mütterliche Blutprobe zur Genotypisierung des Feten verwendet werden. Die molekularbiologische Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors zur Entscheidung über die Anti-D-Prophylaxe wurde 2020 in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufgenommen. Wenn bei einer solchen Untersuchung Gene des Rhesusfaktors gefunden werden, kann man sicher sein, fetale DNA in der Probe untersucht zu haben. Findet man diese nicht, kann es daran liegen, dass der Fetus rhesusnegativ ist oder dass keine fetale DNA in der untersuchten Probe vorhanden war. Diese Unsicherheit ist bis heute nicht behoben. Deshalb soll in dem hier vorgestellten Projekt mittels der in Ulm etablierten Next-Generation-Sequencing (NGS)-Technologie ein Verfahren zur Untersuchung der Blutproben Schwangerer entwickelt werden, bei dem zusätzlich die HLA-Gene untersucht werden. Findet man drei Haplotypen, ist belegt, dass fetale DNA in der

Probe war und das Kind richtig als rhesusnegativ bestimmt wurde. Findet man nur zwei Haplotypen, muss vorsichtshalber davon ausgegangen werden, dass die Untersuchung nicht aussagekräftig ist.

Ergebnis

Die NGS-Methode wurde weiterentwickelt und angepasst, so dass sowohl der Rhesusfaktor als auch die HLA-Haplotypen nachgewiesen werden können. Damit soll die pränatale Rh-Diagnostik bei Schwangeren verbessert werden, um einen zielgerichteten Einsatz der Rhesus-Prophylaxe zu ermöglichen.

Projektleitung:

Dr. med. Christof Weinstock, Abteilung
Immunhämatologie und Blutgruppenserologie

Beteiligte Personen:

· PD Dr. med. Daniel Fürst, Abteilung
Transplantationsimmunologie

Beteiligte Institute:

· IKT Ulm

Projektlaufzeit:

2021 – fortlaufend



Entwicklung einer Anti-HPA-1a-Prophylaxe

Vorbeugung eines immunologischen Blutplättchen-Mangels bei Föten und Neugeborenen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Die fetale und neonatale Alloimmun-Thrombozytopenie (FNAIT) ist eine seltene Erkrankung, bei der das Immunsystem der Mutter die Blutplättchen ihres Fötus angreift, was zu einer potenziell katastrophalen fetalen und neonatalen Blutungsneigung führt. Mit einer Häufigkeit von etwa 1:10.000 kommt es zu Hirnblutungen. Die feto-maternale Inkompatibilität im HPA-1-System ist die häufigste (75-85 %) Ursache für die FNAIT.

Projektleitung:

Dr. med. Christof Geisen
AG Molekulare Hämostaseologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Erika Fleck
- Dr. med. Susanne Bräuninger
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried

Kooperationen:

- Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Frankfurt am Main, Deutschland
- Fa. Larix A/S, Herlev, Dänemark,
- Fa. Rallybio, New Haven, Connecticut, USA
- Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
- CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- UiT – the Arctic University of Norway, Tromsø, Norway,
- Finnmark Hospital Trust, Hammerfest, Norway
- Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, University and Regional Laboratories, Lund, Sweden
- Department of Laboratory Medicine, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway

Förderung:

EU, Fa. RallyBio, Farmington, USA

Projektlaufzeit:

2013 – 2024



Gegenstand

In Analogie zu der seit über 60 Jahren erfolgreich eingesetzten Anti-D-Prophylaxe zur Vorbeugung der RhD-Sensibilisierung bei RhD-negativen Schwangeren wurde eine Anti-HPA-1a-Prophylaxe entwickelt. Ziel der Behandlung ist, zuvor in den mütterlichen Kreislauf übergetretene fetale HPA-1a-positive Blutplättchen schnell aus dem Kreislauf der Mutter zu eliminieren und eine damit mütterliche Alloimmunisierung zu verhindern, um einer FNAIT vorzubeugen. Weltweit erstmals wurde ein, aus dem Plasma immunisierter Probanden gewonnenes Anti-HPA-1a-Antikörper-Präparat im Rahmen eines klinischen Studienprogramms angewendet. Hierbei wurde HPA-1a-negativen gesunden männlichen Freiwilligen eine geringe Menge eines HPA-1a-positiven Blutplättchenkonzentrates transfundiert, um den bei der Mehrzahl der normalen Geburten auftretenden Übertritt von kindlichem Blut in den mütterlichen Kreislauf nachzustellen. Im Anschluss erhielten die Versuchspersonen entweder ein Anti-HPA1a-Antikörperpräparat oder ein Scheinmedikament (Placebo).

Ergebnis

Die Verabreichung des Anti-HPA1a-Antikörperpräparats beschleunigte die Elimination von HPA1a-positiven Blutplättchen im Vergleich zu Placebo deutlich. Die Halbwertszeit der transfundierten Blutplättchen betrug 0,32 Stunden im Vergleich zu 65,29 Stunden nach Placebo. Die Verabreichung von Anti-HPA-1a-Antikörpern könnte daher eine erfolgversprechende Behandlung zur Prävention einer FNAIT bei Müttern mit hohem Risiko darstellen. In weiteren Studien wird die Wirksamkeit eines biotechnologisch hergestellten (monoklonalen) Anti-HPA-1a-Antiköpers getestet. Bei erfolgreichem Studienverlauf ist der Einsatz bei HPA1a-negativen Müttern nach der Geburt eines HPA1a-positiven Neugeborenen geplant.

Genregulatorische Netzwerke

Regulation der ABO-Blutgruppen-Antigen-Expression

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Die ABH-Blutgruppenantigene unterliegen physiologischen Veränderungen während der Differenzierung in die epitheliale und die erythroide Linie, als auch unter pathologischen Bedingungen. Zudem sind sie auch an der Entstehung einer Reihe humaner Erkrankungen beteiligt. Die Aufklärung der zugrundeliegenden regulatorischen Mechanismen ist daher von essenzieller Bedeutung.

Gegenstand

Trotz der zahlreichen bereits identifizierten regulatorischen Elemente innerhalb des ABO-Gens gibt es noch keinen kausalen Mechanismus zur Regulation der ABH-Antigene. Intensive Sequenzanalysen der Blutgruppenantigene haben ergeben, dass deren 3'-UTR zahlreiche Bindungssequenzen für verschiedene miRNAs aufweisen. miRNAs sind kleine endogene RNA-Sequenzen, die durch Bindung an die 3' untranslatierte Region der mRNA die Genexpression regulieren können. Im Rahmen dieses Projektes wurde neben dem Einfluss von Transkriptionsfaktoren auch der Einfluss verschiedener miRNAs auf die ABH-Blutgruppenantigenexpression im Verlauf der *in vitro* Erythropoese untersucht. Da die ABH-Expression zudem mit der terminalen Zelldifferenzierung von erythroiden Vorläufern verbunden ist, ist es sehr wahrscheinlich, dass die Expression der ABO-Gene durch ähnliche Faktoren gesteuert werden, wie die Erythropoese. Aus diesem Grund soll im Rahmen dieses Projektes ebenfalls der Einfluss der Regulation der Blutgruppen (BG)-Antigene auf die *in vitro* Erythropoese von hämatopoetischen Stammzellen untersucht werden.

Ergebnis

Wir identifizierten erste miRNAs welche direkt auf die mRNA der Glykosyltransferasen A und B abzielen. Wir fanden außerdem einen

Zusammenhang zwischen der Regulation der ABO-BG-Antigenexpression und der Erythropoese, was durch die Beteiligung der gleichen miRNAs und Transkriptionsfaktoren in beiden Prozessen belegt wird. Ein besseres Verständnis der genregulatorischen Netzwerke der BG-Expression und der Erythropoese unter Einbeziehung von Transkriptionsfaktoren und miRNAs könnte daher die Tür für therapeutische Interventionen bei Krankheiten öffnen, bei denen BG-Rezeptoren die Krankheitspathologie fördern.

Projektleitung:

Dr. Romy Kronstein-Wiedemann,
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- cand. med. Sarah Blecher
- M. Sc. Laura Schmidt
- Dipl.-Biol. Madeleine Teichert
- PD Dr. Richard Schäfer
- Prof. Dr. Peter Bugert

Beteiligte Institute:

- Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt/Main
- Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Kooperationen:

- Prof. Triantafyllos Chavakis, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

06/2011 – fortlaufend



Autoantikörper-vermittelte Blutungsstörung

Die Rolle der SYK-Hemmung bei Immnthrombozytopenie (ITP)

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoantikörper-vermittelte Blutungsstörung mit erhöhter Thrombozyten-Elimination und Megakaryozyten-Dysfunktion. Wir hatten gezeigt, dass die Antikörper-vermittelte Desialylierung eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der ITP spielt und zu einer gestörten Thrombozytenadhäsion und Megakaryozytendifferenzierung über den FcγRIIA-Rezeptor führt. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob eine Hemmung der SYK-Tyrosinkinase die Dysfunktion der Desialylierung von Blutplättchen bei ITP verbessern kann.

Gegenstand

Wir verwendeten Methoden der in-vitro-Zellkultur und Durchflusszytometrie, um die Auswirkungen der SYK-Inhibitoren R406 und PRT318 zu analysieren. Die Rolle des FcγRIIA wurde durch Quervernetzung von Anti-CD32-AT-10 mit dem sekundären F(ab)₂-Antikörper zur Stimulierung des Rezeptors untersucht. Die Thrombozytenfunktion wurde anhand der CD62P- und PAC1-Expression und die Apoptose anhand der Depolarisierung des mitochondrialen Transmembranpotenzials ($\Delta\psi$) und der Phosphatidylserin (PS)-Externalisierung bestimmt. Die durch ITP-Autoantikörper (AAb) induzierte Desialylierung der Blutplättchen wurde mit einem Lektinbindungsassay (LBA) nach Inkubation der Blutplättchen mit ITP- oder gesundem Spenderserum und mittels Durchflusszytometrie analysiert.

Ergebnis

Unsere Daten zeigten, dass die Aktivierung des FcγRIIA zu einem signifikanten Anstieg der Apoptose- und Desialylierungsmarker führte. Seren von ITP-Patienten induzierten eine Desialylierung in gesunden, gewaschenen Thrombozyten, die aber sowohl mit den SYK-Inhibitoren R406 als auch mit PRT318 gehemmt werden konnte. In weiterführenden Experimenten untersuchten wir die Möglichkeit, ob die gestörte Bildung von Blutplättchen aus Megakaryozyten durch SYK-Inhibitoren verhindert werden kann. In einem etablierten ex-vivo-Modell soll die Thrombopoese nach Inhibition der Desialylierung von Megakaryozyten untersucht werden. Unsere Daten deuten darauf hin, dass die SYK-Inhibition als potenzieller therapeutischer Ansatz dienen könnte, um Komplikationen bei der Pathogenese der ITP zu verhindern.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Anurag Singh
AG Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Anurag Singh
- Dr. rer. nat. Irene Marini
- Filip Toma (cand. med.)
- Karoline Weich (MTA)
- Flavianna Rigoni (MTA)

Kooperationen:

- Universitätsklinikum Tübingen

Förderung:

Interdisziplinäres Promotionskolleg
Medizin, Universität Tübingen

Projektlaufzeit:

2021 – fortlaufend



Blutplättchen und ihre Rezeptoren

Expression thrombozytärer Rezeptoren in der Megakaryopoese

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Blutplättchen (Thrombozyten) sind die kleinsten zellulären Bestandteile im Blut und werden im Knochenmark in der Megakaryopoese gebildet. Die Funktion der Thrombozyten in der Blutstillung (Hämostase) und anderen Prozessen ist maßgeblich von verschiedenen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche abhängig. Über die Rezeptoren wird die Aktivierung der Thrombozyten vermittelt und deren Adhäsion an Zellen oder Oberflächen ermöglicht.

Gegenstand

Während die Bedeutung vieler Rezeptoren für die Thrombozytenfunktion gut untersucht ist, gibt es bislang nur wenige Erkenntnisse zu deren Funktion in der Megakaryopoese. Um diesen Vorgang ausserhalb des blutbildenden Knochenmarks im Labor untersuchen zu können, wurden hämatopoietische Stammzellen aus Nabelschnurblut isoliert und in Zellkulturmedium mit bestimmten Wachstumsfaktoren gebracht. Während der Kultivierung der Zellen über einen Zeitraum von 21 Tagen wurden zu definierten Zeitpunkten Proben entnommen und mit Hilfe der Durchflusszytometrie auf die Expression von Markerproteinen der megakaryozytären Differenzierung untersucht. Gleichzeitig wurde die Expression des ADP-Rezeptors (P2Y₁₂), des Thromboxan A₂ Rezeptors (TXA₂R) und des C-Type Lektin-like-2 Rezeptors (CLEC-2) auf den Zellen gemessen. Die Expression der entsprechenden Gene wurde auf mRNA-Ebene mit Hilfe PCR-basierter Verfahren quantitativ analysiert.

Ergebnis

Die deutliche Zunahme der Expression der Markerproteine CD41 und CD61 bei gleichzeitiger Abnahme der CD34 Expression waren eindeutiger Beleg für die megakaryozytäre Differenzierung der Zellen. Die Expression von P2Y₁₂ und TXA₂R war erst zu einem späten Zeitpunkt der Differenzierung nachweisbar, während die CLEC-2 Expression bereits innerhalb der ersten Tage deutlich anstieg und über den gesamten Zeitraum der Zellkultur hoch blieb. Es ist daher zu vermuten, dass insbesondere CLEC-2 eine wichtige Funktion in der Megakaryopoese besitzt.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Catharina Gerhards
- Mani Etemad
- Foteini Christodoulou

Kooperationen:

- AG Experimentelle Zelltherapie Bieback

Förderung:

intern, Medizinische Fakultät
Mannheim der
Universität Heidelberg

Projektlaufzeit:

01/2018 – 12/2021



Qualifizierung von Inspektoren

Sicherheit und Qualität bei der Gewinnung von Blut- und Blutkomponenten

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Die Sicherheit der Therapie mit Blut- und Blutkomponenten ist ein zentraler Forschungsschwerpunkt innerhalb des DRK-Blutspendedienstes. Neben der Entwicklung diagnostischer Verfahren unterstützen wir im Kontext der Europäischen Union eine internationale Vernetzung von Inspektoren zur Festsetzung von Qualitätsstandards.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Christian Seidl - AG Seidl - Seifried und EuBIS Academy Members, Europäisches Qualitätsmanagement

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried
- Prof. Dr. med. Michael Schmidt
- Prof. Dr. med. Giancarlo Liumbruno
- Dr. med. Simonetta Pupella
- Dr. med. Fewzi Teskrat
- Dr. med. Alex Aquilina
- Dr. med. Margarida Amil
- Dr. med. Jose Manuel Cardenas
- Dr. Nigar Ertugrul Oruc
- Dr. Yan Qiu

Kooperationen:

- Centro Nazionale Sangue (CNS), Rom, Italien
- General Directorate of Health Services, MoH, Ankara, Türkei
- Beijing Red Cross Blood Center, Beijing, China

Förderung:

CNS

Projektlaufzeit:

2018 – fortlaufend



Gegenstand

Im Rahmen des Public Health Programmes der Europäischen Kommission wurde ein Projekt zur Entwicklung von Standards und Kriterien für das Qualitätsmanagement und die Schulung und Qualifizierung von Inspektoren und Mitarbeitern von Blutspendeeinrichtungen umgesetzt (EuBIS Project unter <http://www.eubis-europe.eu>). Die Weiterentwicklung erfolgte durch verschiedene Förderungen und Partnerschaften in EU Netzwerken (CATIE Project unter <http://www.catie-europe.eu>/<https://www.equal-blood.de/>) die unter anderem auch Gewebe und Zellen umfassten (Joint Action ‚Strengthening the Member States in the field of blood transfusion and cell transplantation‘ (VISTART)).

Ergebnis

In 2018 bis 2019 erfolgte die Koordination eines EuBIS Programmes gemeinsam mit der italienischen Regierung (Centro Nazionale Sangue – ISS) zur Qualifizierung von Inspektoren die auch europäischen und/oder internationale Teilnehmer umfasste (Contract Prot. N. 0208-2018 CNS). Hier wurden insgesamt drei EuBIS Academy Seminare / CNS organisiert. Bei der italienischen Gesundheitsbehörde in Rom, Region Latium, der Region Sizilien (Palermo) und der Region Toskana (Florenz). Das Projekt soll nach Beendigung der Corona-Pandemie weitergeführt werden. Entsprechende Projektplanungen sind bereits im November 2021 initiiert worden und sollen Anfang 2022 in einem Arbeits- und Finanzierungsplan abgestimmt werden. Weitere Seminare und Workshops erfolgten in Zusammenarbeit mit der International Society of Blood Transfusion (ISBT), dem Turkish Red Crescent, dem Chinesischen Roten Kreuz (Beijing) und der Chinesischen Fachgesellschaft für Bluttransfusion.

Stärkung der Blutsicherheit in Afrika

GMP/GPG Qualitätsstandards und harmonisierte Standards für Inspektionen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Ein umfassendes Qualitätsmanagement innerhalb der Blutspendeeinrichtung und deren Inspektion durch die Aufsichtsbehörde sind wesentliche Garantien dafür, dass Blutkonserven sicher und effektiv sind. EuBIS steht für European Blood Inspection System. Die Initiative setzt sich seit Jahren für europaweit und international harmonisierte Standards in Inspektionen ein und deren Academy führt dazu anerkannte Trainingsseminare durch.

Gegenstand

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) besetzt eine wichtige Rolle im Global Health Protection Programme (GHPP, Globales Gesundheitsschutz-Programm) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Expertinnen und Experten tragen in dem GHPP-Projekt BloodTrain dazu bei, nationale Gesundheitssysteme zu stärken und internationale Gesundheitsstandards umzusetzen. Das Projekt richtet sich vorrangig an regulatorische Behörden in Afrika, um dort den Zugang zu sicheren Arzneimitteln, insbesondere zu Blut und Blutprodukten zu fördern.

Ergebnis

Gemeinsam mit der EuBIS Academy in der das PEI als Partner mitwirkt wurde ein Teilprojekt innerhalb des BloodTrain zur Organisation von interaktiven Schulungen entwickelt. Dieses basiert auf den WHO Standards und den von EuBIS entwickelten Manual und Guide zur Umsetzung von GMP/GPG Qualitätsstandards in Blutspendeeinrichtungen. Das Projekt umfasst Virtuelle Online-Workshops in Kombination mit Vor-Ort Schulungen in Form

von Seminaren. In 2019 wurde hierzu eine umfassende zweitägige Online-Veranstaltung in Kooperation mit der Afrikanischen Fachgesellschaft für Bluttransfusion (AFSBT) veranstaltet an der über 250 Teilnehmende aus 25 Ländern in Afrika und dem Mittleren Osten teilnahmen. Durch die e-learning Plattform von BloodTrain konnte das Training mit einem ersten Teil digital stattfinden – mit einer weitaus größeren Teilnehmerzahl. Einen zweiten Teil mit mehr praktischen Übungen und mit „Case Works“ wird das BloodTrain zusammen mit EuBIS, AfsBT und dem Western-Cape-Bluttransfusionsdienst im Jahr 2022 in Südafrika verwirklichen.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Christian Seidl, Dr. rer. nat. Jens Reinhardt, PEI (BloodTrain) - AG Seidl - Seifried und EuBIS Academy Members

Beteiligte Personen:

- Dr. Jean Babtiste Tapko (AFSBT)

Kooperationen:

- BloodTrain, Paul-Ehrlich Institut, Langen, Deutschland
- African Society of Blood Transfusion (AFSBT), Yaounde, Cameroon, Afrika

Förderung:

PEI-BloodTrain Projekt

Projektlaufzeit:

2019 – fortlaufend



Pathogen-Reduktion von Blutpräparaten

Evaluierung und Weiterentwicklung in der Produktionsabteilung Frankfurt

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Durch die Etablierung von Technologien zur Pathogenreduktion soll das Risiko für Transfusions-assoziierte Infektionen weiter vermindert werden. Dabei ist es essentiell, neben einer effektiven Reduktion von möglichen Krankheitserregern im Blutpräparat auch die klinische Wirksamkeit der Blutkomponenten zu erhalten. Die in unserer Produktionsabteilung angewandten Verfahren zur Pathogen-Reduktion basieren entweder auf einer Verbindung von Wirksubstanzen mit den Nukleinsäuren (DNA oder RNA) von Pathogenen und Leukozyten oder auf einer Absorption von UV-Licht, wodurch die Vermehrung von Mikroorganismen im Blutpräparat sehr stark unterdrückt wird.

Gegenstand

Wir untersuchen Systeme zur Pathogen-Reduktion in verschiedenen Entwicklungsstufen, jeweils in Kooperation mit den Herstellerfirmen. Dabei vergleichen wir verschiedene Pathogen-Reduktionsverfahren im Sinne eines Best-Practice und erheben Labor-Parameter zur fortlaufenden Überwachung der Qualität der anzuwendenden Blutprodukte. Abschließend wenden wir die Blutpräparate in randomisierten klinischen Studien an und erstellen daraus eine Dokumentation für die arzneimittel-rechtliche Zulassung.

Ergebnis

Die mit diesen Verfahren behandelten Blutprodukte zeigten sehr gute Ergebnisse. Die Qualitätsanforderungen der nationalen Richtlinien wurden sogar über die Routine-Lagerungsdauer hinaus erfüllt. Dies ermöglicht es uns, eine Zulassung für die Herstellung pathogenreduzierter Blutpräparate zu erhalten und gleichzeitig auf eine verlängerte Laufzeit hinzuarbeiten. Diese fortlaufenden Entwicklungen in unserer Produktionsabteilung dienen der höchsten Sicherheit bei der Transfusion und der Sicherstellung der Versorgung mit Blutpräparaten mit sehr kurzer Haltbarkeitsdauer.

Leitung Projektmanagement:
Dr. med. Veronika Brixner,
M. Sc. Clinical Trial Management, AG Brixner

Beteiligte Personen:

- Sarah Dombos
- Mesut Karatas
- Sebastian Haase

Kooperationen:

- Macopharma
- TerumoBCT
- CERUS

Förderung:

DRK-Forschungsverbund; Hersteller der Pathogenreduktionssysteme

Projektlaufzeit:

bis 6/2022



Wir kommen zu Ihnen

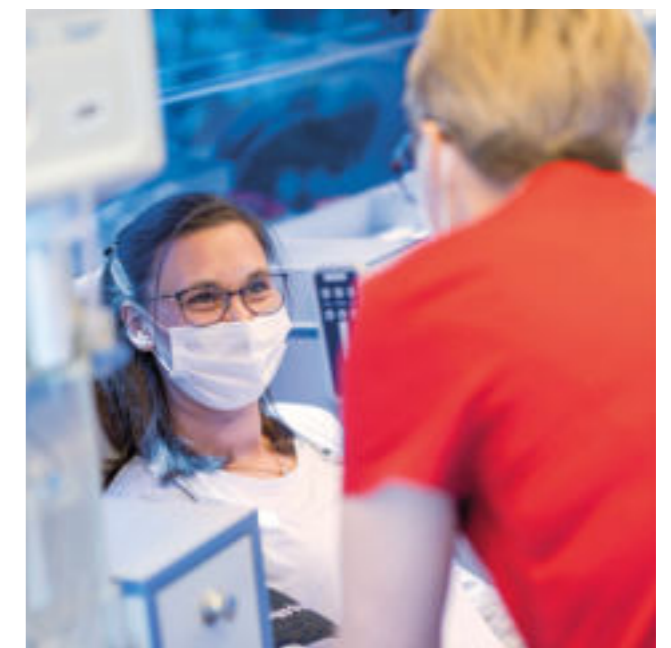
Der DRK-Plasma-Spendebus im Rahmen des EU-Förderprogrammes DE-CAPACEPT

Der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gemeinnützige GmbH und seine Tochter- und Beteiligungsgesellschaften stellen landesweit in den Bundesländern Baden-Württemberg, Hessen, Berlin, Brandenburg, Sachsen, Hamburg und Schleswig-Holstein den reibungslosen medizinischen Ablauf der öffentlichen Blutspende-Termine des Deutschen Roten Kreuzes sicher. Diese mobilen Termine werden durch die mobilen Einsatzteams gemeinsam mit ehrenamtlichen Helfern der DRK-Gliederungen durchgeführt.

Zur Unterstützung der mobilen Blutspendeaktionen dient ein über 12,5-Meter langer, eigens konzipierter Blutspendebus. Diese mobile Blutspende-Zentrale ist voll ausgestattet mit einer Entnahme-Station, einem Untersuchungsraum, Imbiss und hochmoderner Transport-Lagerung der entnommenen Blutprodukte. Damit wurden in unserem Blutspendedienst Nord-Ost vor der Corona-Pandemie regelmäßig Vollblutspenden entnommen. Zwischenzeitlich wurde der Bus im Rahmen des von der EU-geförderten Entwicklungsprojektes DE-CAPACEPT zur Versorgung mit Blutspender-Plasma technisch auf- und umgerüstet.

Das DE-CAPACEPT Projekt im Rahmen des EC Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programmes (PPPA-ECI-CCP-2020) dient dem europaweiten Ausbau der Plasmaspende. Ziel ist die Verbesserung der Versorgung der Bevölkerung mit therapeutischem Plasma für die Transfusion, die Gewinnung von Hyperimmun-Plasma und Immunglobulinen für die Herstellung von Immunpräparaten und die Gewinnung von Plasmaeiweißen für die Hämophilie- und Gerinnungsbehandlung. Die EU unterstützt dieses Europa-weit einmalige Projekt des Plasmaspende-Bus mit Fördermitteln.

Der DE-CAPACEPT Plasmaspende-Bus ist in Mannheim stationiert und unterstützt die Standorte bei der Rekrutierung von Plasmaspenden.



Ausgewählte Publikationen zum Thema Hämotherapie

- Portegys J, Rink G, Bloos P, Scharberg EA, Klüter H, Bugert P. Towards a regional registry of extended typed blood donors: molecular typing for blood group, platelet and granulocyte antigens. *Transfus Med Hemother* 2018;45:331-340.
- Marini I, Aurich K, Jouni R, Nowak-Harnau S, Hartwich O, Greinacher A, Thiele T, Bakchoul T. Cold storage of platelets in additive solution: the impact of residual plasma in apheresis platelet concentrates. *Haematologica* 2019;104:207-214.
- Prapan A, Suwannasom N, Kloypan C, Chaiwaree S, Stefen A, Xiong Y, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäuml H. Surface Modification of Hemoglobin-Based Oxygen Carriers Reduces Recognition by Haptoglobin, Immunoglobulin, and Hemoglobin Antibodies Coatings. 2019;9:1-16.
- Althaus K, Pelzl L, Hidiatov O, Amiral J, Marini I, Bakchoul T. Evaluation of a flow cytometer-based functional assay using platelet-rich plasma in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2019;180:55-61.
- Kamhieh-Milz J, Tauchmann Y, Kamhieh-Milz S, Pruss A, Doerffel Y, Michalsen A. Donating blood on a regular basis reduces blood pressure (in hypertensives): appearances are not deceiving. *Transfusion* 2019;59:1405-1406.
- Brixner V, Bug G, Pohler P, Krämer D, Metzner B, Voss A, Casper J, Ritter U, Klein S, Ala-kel N, Peceny R, Derigs HG, Stegelmann F, Wolf M, Schrezenmeier H, Thiele T, Seifried E, Kapels HH, Döscher A, Petershofen EK, Müller TH, Seltsam A. Efficacy of UVC-treated, pathogen-reduced platelets versus untreated platelets: a randomized controlled non-inferiority trial. *Haematologica* 2020;106:1086-1096.
- Kronstein-Wiedemann R, Nowakowska P, Milanov P, Gubbe K, Seifried E, Bugert P, Chavakis T, Tonn T. Regulation of ABO blood group antigen expression by miR-331-3p and miR-1908-5p during hematopoietic stem cell differentiation. *Stem Cells* 2020;38:1348-1362.
- Eryilmaz M, Müller D, Rink G, Klüter H, Bugert P. Introduction of noninvasive prenatal test-ing for blood group and platelet antigens from cell-free plasma DNA using digital PCR. *Transfus Med Hemother* 2020;47:292-301.
- Melzak K, Spouge J, Boecker C, Kirschhöfer F, Brenner-Weiss G, Bieback K. Hemolysis Pathways during Storage of Erythrocytes and Inter-Donor Variability in Erythrocyte Morphology. *Transfus Med Hemother* 2021;48:39-47
- Ehrend E, Manns P, Harenkamp S, Seifried E, Geisen C, Bonig H. Pre-analytic depletion of medicinal anti-CD38 antibody from patient plasma for immunohematology testing. *Blood* 2021;138:814-817
- Marini I, Zlamal J, Faul C, Holzer U, Hammer S, Pelzl L, Bethge W, Althaus K, Bakchoul T. Autoantibody-mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet lifespan. *Haematologica* 2021;106:196-207.
- Weidmann C, Derstroff M, Klüter H, Oesterer M, Müller-Steinhardt M. Motivation, blood donor satisfaction and intention to return during the COVID-19 pandemic. *Vox Sang* 2021 doi: 10.1111/vox.13212
- Pruß A, Chandrasekar A, Sánchez-Ibáñez J, Lucas-Samuel S, Kalus U, Rabenau HF. Algorithms for the Testing of Tissue Donors for Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, and Hepatitis C Virus. *Transfus Med Hemother* 2021;48:12-22.



Transplantations- Immunologie

Die Transplantation von soliden Organen oder von blutbildenden Stammzellen ist häufig die einzige Option, das Leben eines Menschen zu bewahren. Seit vielen Jahren beschäftigen sich Forschungsgruppen beim DRK-Blutspendedienst mit der Gewinnung, der Aufbereitung und Lagerung und den immunologischen Zusammenhängen bei der Transplantation von blutbildenden Stammzellen. Besonders hervorzuheben ist die Einrichtung des *Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD)* in Ulm als Tochtergesellschaft des DRK-Blutspendedienstes vor 30 Jahren. Das ZKRD operiert national und international und garantiert so die bestmögliche Zuordnung und Verteilung von Stammzellspenden aus den weltweiten Registern an die Transplantationszentren.

Wie bei der klassischen Blutspende stellt sich bei der allogenen (Fremdspender-) Stammzelltransplantation eine Person altruistisch für eine erkrankte Person zur Verfügung. Bei der Auswahl und der medizinischen Betreuung dieser Spender können die Fachabteilungen im DRK-Blutspendedienst auf ihre langjährigen Erfahrungen mit Blutspenden und den damit einhergehenden Qualität-sichernden Laboruntersuchungen zurückgreifen. Gleichzeitig müssen alle Spendenden individuell auf die Stammzellgewinnung vorbereitet werden. Neue Erkenntnisse über das Knochenmark, dem Sitz der blutbildenden Stammzellen und über deren Mobilisierung in den Blutstrom dienen sowohl der Sicherheit bei der Spende, als auch dem Erfolg bei der Transplantation. Die mit speziellen Zellseparationsverfahren gewonnenen Stammzell-Präparate werden entweder frisch oder nach Gefrierlagerung (Kryokonservierung) angewendet. Durch unterbrochene Transportwege infolge der Corona-Pandemie mussten diesbezüglich Ausweichstrategien für eine sichere Versorgung entwickelt werden.

Der Erfolg einer allogenen Stammzelltransplantation hängt entscheidend von der richtigen Auswahl der spendenden Person ab. Hierzu werden im Vorfeld umfangreiche immungenetische Laboruntersuchungen durchgeführt. Die Typisierung der humanen Leukozytenantigene (HLA) ist eine bewährte Methode, um die größtmögliche Übereinstimmung von Spender und Empfänger im hoch-polymorphen HLA-System auszumachen. Forschende im DRK-Blutspendedienst arbeiten an der Aufdeckung der immungenetischen Zusammenhänge, die Einfluss auf den Erfolg der Stammzell-Transplantation nehmen.

Bei einer Transplantation werden aber nicht nur die blutbildenden Stammzellen übertragen, sondern es befinden sich im Präparat auch T-Lymphozyten und NK-Zellen (natürliche Killerzellen). Durch die Übertragung dieser Immunzellen entsteht einerseits der gewünschte Effekt einer gegen die Krebszellen des Patienten gerichteten Immunantwort (Graft-versus-Leukämie-Effekt), andererseits besteht aber auch die Gefahr einer gefürchteten Immunreaktion mit den Zellen des Empfängers (Graft-versus-Host-Effekt). Arbeitsgruppen im DRK-Blutspendedienst arbeiten an Verfahren um den hämatopoetischen Chimärismus, also das Nebeneinander von Immunzellen verschiedener Individuen, möglichst präzise erkennen und überwachen zu können.

Unsere hochtechnisierten und gemäß Standards der European Federation for Immunogenetics (EFI) bzw. DIN ISO 15189 (DAkkS) akkreditierten Labore bieten das gesamte Spektrum an transplantationsdiagnostischen Untersuchungen vor und nach Transplantationen an. Fortwährendes Ziel ist es, die gewonnenen Erkenntnisse aus der Forschung auf die klinische Situation zu übertragen und die Therapie mit Stammzellen und bei der Organ-Transplantation stetig zu verbessern.

Mobilisierung von Stammzellen

Aktuelle Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Blutstammzellen residieren im Knochenmark, wo sie mit Hilfe einer stabilen Hohlnadel bei einem in Vollnarkose liegenden Spender aspiriert werden können. Die bevorzugte Form der Stammzellspende ist jedoch die „mobilisierte Apherese“. Hierbei werden Spender oder Patienten mit Medikamenten behandelt, um Knochenmarks-residente Stammzellen in den Blutstrom umzuverteilen, von wo sie mittels Apherese, der Technologie, die auch zur Blutplättchen- oder Plasmaspende verwendet wird, extrahiert werden. Die molekularen

Mechanismen der Mobilisierung sind weiterhin weitgehend unbekannt, was einer Optimierung im Wege steht.

Gegenstand

Seit vielen Jahren beschäftigt sich die Forschungsgruppe mit Mechanismen der Mobilisierung von Stammzellen, Entwicklung von Substanzen für die Mobilisierung und Vorhersage des (höchst variablen) Mobilisierungserfolgs. Hierbei verwenden wir im Wesentlichen murine Modelle, z.B. von Krankheiten, die die Mobilisierung negativ beeinflussen, analysieren aber auch retrospektiv klinische Mobilisierungsdaten. Im aktuellen Berichtszeitraum identifizierten wir kooperative Mobilisierungssignale von CXCR2 Agonisten und $\alpha 4$ -Integrin-Blockern, beschrieben die von der „inneren Uhr“ angetriebene, tageszeitlich stark schwankende physiologische Mobilisierung, die die pharmakologische Mobilisierung weiter verstärkt, und kritische Beiträge des abundanten Plasmaproteins Albumin auf die Mobilisierung mit klinisch relevanten Mobilisierungsmedikamenten. Die Annahme einer genetischen Determinierung des Ansprechens auf klinisch relevante Mobilisierungsmedikamente wurde in systematischen Analysen bestätigt, die Suche nach diesen Determinatoren dauert an.

Ergebnis

Neue Substanzen bzw. Substanzkombinationen identifizieren die molekularen Mediatoren der Stammzellmobilisierung, erklären im Gegenzug die Mechanismen, über die die Retention von Stammzellen im Knochenmark vermittelt wird. Die genetische Determinierung der Mobilisierungseffizienz könnte in Zukunft die Identifizierung von Prädiktoren des Mobilisierungserfolgs erlauben.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Bönig
AG Hämatopoietische Zellforschung, Bönig

Beteiligte Personen:

- Prof. Dr. phil. nat. Darja Karpova
- Prof. Dr. John DiPersio, MD, PhD
- Prof. Dr. Jean-Pierre Levesque
- Dr. med. Miriam Stenzinger
- Dr. med. Soo-Zin Kim-Wanner
- Dr. phil. nat. Eva Danner
- Prof. Dr. rer. nat. Jan Münch
- Dr. med. Andrea Gilg

Kooperationen:

- Washington University, St. Louis, MO
- Mater Research Institute, University of Queensland, Australien
- IKTZ Heidelberg
- Institut für Virologie des Universitätsklinikum Ulm

Förderung:

intern, Olympia Morata Stiftung,
DFG, Land Hessen

Projektlaufzeit:

2007 – fortlaufend



Autologe und allogene Stammzellpräparate

Charakterisierung hämatopoetischer Subpopulationen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Autologe Stammzellpräparate werden nach Sammlung bis zur Transplantation kryokonserviert. Der maßgebliche Stammzellmarker ist seit vielen Jahren CD34, der mittels standardisierter Methodik bestimmt wird (sog. ISHAGE-Protokoll). Bedingt durch die SARS-CoV-2-Pandemie werden vermehrt auch allogene Blutstammzellpräparate kryokonserviert. Bislang existiert keine valide Methodik zur quantitativen Erfassung der CD34⁺-Zellzahl nach Kryokonservierung. Es ist jedoch von erheblicher Bedeutung, die Qualität dieser Stammzellprodukte mit standardisierten Methoden sicherzustellen.

Gegenstand

Evaluation neuer Methoden zur Bestimmung der CD34⁺-Zellzahl und deren Vitalität in Stammzellprodukten vor und nach Kryokonservierung und Auftauen. Ergänzt durch die funktionelle Untersuchung der Präparate mittels Colony Forming Assay (CFA). Zusätzlich zu durchflusszytometrischen Untersuchungen kommen Vitalitätsfärbungen zum Einsatz, um die Zellzahl (CD34-recovery) sowie die Zellvitalität und Funktionalität mittels Spezialfärbungen und CFA festzustellen. Es werden HSC-Subpopulationen durchflusszytometrisch charakterisiert und deren relatives Verteilungsmuster mit dem klinischen Outcome nach autologer Stammzelltransplantation korreliert. Geplant ist eine komparative Analyse dieser Subpopulationen bei allogenen Stammzellpräparaten. Bei allogenen (Fremd-)Stammzellspenden erfolgt die Untersuchung mittels eines standardisierten durchflusszytometrischen Panels der frischen Zellen mit Vergleich der Zellen nach der Kryokonservierung und Auftauen.

Ergebnis

Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass die CD34⁺ Fraktion durchschnittlich eine höhere Vitalität nach Einfrieren und Auftauen zeigt als die Gesamtzellpopulation. Aus technischer Sicht ist das Timing der durchflusszytometrischen Messung anspruchsvoll. Es konnte durch Einfügen einer einstündigen Erholungsphase nach dem Auftauen eine höhere Vitalitätsrate nachgewiesen werden. Übereinstimmende Messungen mit mehreren Geräten und unterschiedlichen Färbeprotokollen zeigten eine hohe Variabilität der CD34-recovery. Weder die Höhe noch die Variabilität der Vitalität korrelierte mit der Dauer der Kryokonservierung. Weitergehende Untersuchungen insbesondere an definierten HSC-Subpopulationen laufen derzeit.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Patrick Wuchter

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. Dr. Sonja Loges
- Dr. med. Melanie Janning
- Anke Diehlmann
- Britta Pflästerer
- Doktorandinnen: Anabel Heuer, Svea Löwhagen

Kooperationen:

- Mannheim Cancer Center UMM; Abteilung Personalisierte Onkologie
- DKFZ-Hector Krebsinstitut
- DKFZ; Abteilung Personalisierte Medizinische Onkologie (A420)

Förderung:

intern, Verbundprojekt DGTI,
Stiftung Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie

Projektlaufzeit:

2020 – fortlaufend



Hämatopoetische Stammzellen

Interaktion mit der Knochenmarknische

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die Knochenmarknische reguliert durch zelluläre und lösliche Faktoren das Gleichgewicht zwischen Stammzellendifferenzierung und Selbsterneuerung humaner hämatopoetischer Stammzellen (HSC). Humane mesenchymale Stromazellen (MSC) stellen das zelluläre Korrelat für die hämatopoetische Stammzellnische im Knochenmark dar. Die Interaktion wird durch direkten zellulären Kontakt und bestimmte Chemokine, insbesondere die CXCR4-SDF-1-Achse, reguliert.

Gegenstand

Gegenstand dieses Projektes ist die funktionelle Analyse der Interaktion humaner HSC und MSC in vitro in einem 3D-Kokulturmodell. Die zelluläre

Interaktion von HSC und MSC ist durch eine Vielzahl von Verbindungsproteinen wie α -/ β -Catenin sowie N-Cadherin gekennzeichnet. Die Mobilisierung sowie das Homing von HSC aus der und in die Knochenmarknische erfolgt entlang eines SDF1-Gradienten den HSC mittels ihres CXCR4-Rezeptors wahrnehmen können. In Versuchen am KIT Karlsruhe, wurden HSCs und MSCs in 3D-Chips eingesetzt und in einem Mikrobioreaktor kokultiviert. Dadurch wurde ein Mediumfluss mit definierten Scherkräften möglich. In Mikrokavitäten mit 300 μ m Kantenlänge ließen sich sowohl HSC als auch MSC in einem dreidimensionalen Wachstumsgeflecht kokultivieren. Mittels immunfluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen konnten charakteristische Verbindungsproteine wie α - und β -Catenin sowie N-Cadherin nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte die differentielle Expression relevanter Zellmarker im Vergleich zum 2D-Kokulturmodell demonstriert werden. In den 3D-Kokulturmodellen zeigte sich, dass MSCs eine Tendenz zur Ausbildung einer intrinsischen Hypoxie aufwiesen. Diese stellt möglicherweise das Korrelat für die physiologische Hypoxie der Knochenmarknische dar.

Ergebnis

Humane MSC interagieren mit HSC über direkte Zellkontakte und über Chemokine. Sie stellen ein ideales Milieu für die HSC parat, welches auch lokal hypoxische Areale umfasst. In Modellsystemen konnten diese Zellfraktionen in vitro (ko-)kultiviert und funktionell analysiert werden. Weiterhin gelang es in geeigneten Kulturmodellen die Auswirkungen radioaktiver Strahlung auf MSC und somit eine Strahlenfolgenabschätzung auf das hämatopoetische System zu erfassen. Mögliche Anwendungsgebiete finden sich in der Onkologie und sogar in der Raumfahrt-Forschung.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
AG Stammzellforschung, Wuchter

Beteiligte Personen:

- Dr. Rainer Saffrich [†]
- Anke Diehlmann
- Britta Pflästerer

Kooperationen:

- Prof. Dr. Dr. Nils Nicolay, Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. Dr. rer. nat. Eric Gottwald, KIT - Karlsruhe Institut für Technologie, Karlsruhe

Förderung:

intern; CORA-IBER-Programms der European Space Agency

Projektlaufzeit:

2016 – fortlaufend



CMV-IgG Bestimmung aus Wangenabstrichen

Mundschleimhautabstriche für Antikörperbestimmung bei Registerstammzellspendern

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Jenseits der HLA-Kompatibilität ist die Übereinstimmung des CMV-Serostatus (Antikörper gegen CMV durch vergangene Infektion) zwischen Spender und Empfänger ein weiterer wichtiger Faktor für den Erfolg einer Blutstammzelltransplantation. In der Vergangenheit erfolgte die Bestimmung aus einer Blutprobe. Die Untersuchung der Transplantationsmerkmale (HLA-Merkmale) geschieht inzwischen jedoch in der Regel aus einem Mundschleimhautabstrich, d.h. ohne Blutentnahme. Daher ergab sich die Aufgabenstellung auch für die Bestimmung des CMV-Serostatus eine Methode zur Untersuchung aus Mundschleimhautabstrichen zu entwickeln. Die Information über den CMV-Status kann den Spenderauswahlprozess erheblich beschleunigen.

Gegenstand

Wir etablierten eine im Handel verfügbare Methode zum Nachweis von CMV-IgG-Antikörpern (Abs) aus Wangenabstrichproben. Wir haben die Spezifikationen unseres Protokolls mittels Blut- und Speichelproben von 300 Blutspendern validiert. Der CMV-Serostatus im Blut wurde mit einem kommerziellen ELISA Kit der Firma DRG Instruments GmbH gemäß den Anweisungen des Herstellers bestimmt. Die Bestimmung des CMV-Serostatus in den FloqSwabs®-Proben wurde unter Verwendung eines speziellen Kits für Speichelproben durch Implementierung und Optimierung eines internen Testprotokolls durchgeführt.

Ergebnis

Die Blut- und Speichelergebnisse wurden auf Übereinstimmung mit dem CMV-Serostatus im Blut, der als Referenz diente, überprüft. Die Ergebnisse waren in 90,8 % der Fälle

übereinstimmend. Zusammenfassend wies der bei uns etablierte Speichel-CMV-Test eine sehr hohe Spezifität (96,4 %), eine hohe Sensitivität (81,4 %) und demzufolge eine Gesamtgenauigkeit von 91,5 %. Unseres Wissens nach, gehört die Leistung unserer CMV-Nachweismethode in der Mundschleimhaut zu den besten, die bisher erzielt wurden. Diese vielversprechenden Ergebnisse bildeten die Grundlage für die routinemäßige Implementierung der Methode für alle Stammzellspender, die in unserem Labor für HLA Merkmale typisiert werden.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou,
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel,
- Dr. biol. hum. Elisa Amann,
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode,
- Anita Richter,
- Sowmya Gowdavalley

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm, Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen, Transplantationskliniken

Förderung:

Wilhelm Sander-Stiftung (7/2019-07/2021),
DFG (11/2021)

Projektlaufzeit:

07/2019 – 11/2021



Stammzelltransplantation in COVID- Zeiten

Logistische Herausforderungen und Lösungen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Die SARS-CoV-2 Pandemie verdeutlicht in einzigartiger Weise die Globalisierung dieser Welt, führt aber auch deren Vulnerabilitäten unmittelbar vor Augen. Blutstammzellpräparate von Stammzellspendern werden spendernah entnommen, designierte Kuriere transportieren die soeben entnommenen Präparate zu den ausgewählten Empfängern in aller Welt.

Gegenstand

Die schweren Disruptionen des internationalen Flugverkehrs, Einreisebeschränkungen, sowie das Risiko einer interkurrenten COVID-Infektion bei Spender oder Patient machten erforderlich, die Transplantate, die in Europa für den australisch-pazifischen Raum entnommen werden, einzufrieren und per Sammeltransport nach Sydney zu fliegen, von wo die Transplantate auf die lokalen Transplantationszentren verteilt wurden. Das Institut Frankfurt diente als zentrales Einfrierlabor für alle europäischen Transplantate für die Region. Aus der Aufgabe ergab sich die Möglichkeit, internationale Labors bezüglich der Stammzellzählung zu vergleichen, Verluste durch Cryokonservierung und, unter Berücksichtigung dieser, erforderliche Transplantatdosen zu ermitteln.

Ergebnis

Messplattformen für Stammzellen sind sehr robust, mit über den gesamten Konzentrationsbereich fast identischen Messwerten zwischen Referenz (Frankfurt) und Entsenderlabor. Ein relativ konstanter Zellverlust von im Mittel 42% wurde beobachtet; im Bereich transplantierte Dosen, welche sich an den Anforderungen für frische Präparate orientierten, war kein stammzelldosisabhängiger Effekt auf Geschwindigkeit oder Wahrscheinlichkeit des Anwachsens des Transplantats zu beobachten. Länderspezifische Unterschiede bei der erzielten Stammzelldosis und der Wahrscheinlichkeit, eine zweite Entnahme durchführen zu müssen, wurden beobachtet.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Böniig
AG Hämatopoietische Zellforschung Böniig

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Eliza Wiercinska
- PD Dr. med. Gesine Bug, KGU
- Univ.-Prof. Dr. med. Peter Bader, KGU
- Prof. Dr. med. Mareike Verbeek, TU München,

Kooperationen:

- Goethe Universität,
- Klinikum der Goethe Universität, Kinder- und Jugendmedizin, Hämato-Onkologie
- TU München, Medizinische Klinik, Hämato-Onkologie

Förderung: intern

Projektlaufzeit:
2020 – 2022



MICB Matching für die Spenderselektion

Ein möglicher zusätzlicher Parameter in der Blutstammzelltransplantation

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

MICA-Polymorphismen wurden in früheren Studien mit einer erhöhten Inzidenz akuter GvHD-Reaktionen sowie schlechterem Überleben bei allogener hämatopoetischer Stammzell-transplantation (HSCT) in Verbindung gebracht. MICB ist ein weiteres exprimiertes Mitglied der MHC-class I related chain Gene. Ihr Einfluss auf das Ergebnis der HSCT ist weniger gut erforscht. Wir typisierten eine große Kohorte von Patienten und Spendern auf MICB-Polymorphismen und untersuchten die Auswirkungen von MICB-Matching auf das Ergebnis einer nicht verwandten HSZT.

Gegenstand

Insgesamt wurden 3031 Patienten in dieser Studie analysiert. Davon waren 2098 (69,2 %) 10/10-HLA-kompatibel und 933 (30,8 %) 9/10-HLA-kompatibel. Die MICB-Typisierung wurde unter Verwendung eines auf kurzen Amplikons basierenden NGS-Typisierungsassays mittels Illumina MiSeq-Plattform unter Sequenzierung der Exone 2–5 durchgeführt. Unterschiede in den Proteinen wurden als different betrachtet. MICA-Polymorphismen wurden als mögliche Konfounder identifiziert und als Parameter in die multivariate Analyse aufgenommen. Aufgrund des starken Kopplungsungleichgewichts mit klassischen HLA-Genen war eine Substratifizierung für den HLA-Matchingstatus erforderlich, und es wurde keine Auswirkung von MICB-Unterschieden in der 10/10 HLA-übereinstimmenden Gruppe im Vergleich zu MICB-übereinstimmenden Fällen beobachtet. In der 9/10 HLA-matched-Gruppe zeigten MICB-differente Fälle jedoch ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie GvHD und rezidivfreies Überleben (GRFS) als MICB-gematchte Fälle (DFS: HR 1,23, CI 1,05-1,45, p=0,013; GRFS: HR 1,26, KI 1,08-1,46, p = 0,003). MICA-Mismatches hatten keinen Einfluss auf die Endpunkte.

Ergebnis

Effekte, die MICA-Differenzen zugeschrieben wurden, könnten durch MICB-Polymorphismen mitbeeinflusst sein. Nach unseren Daten tragen MICB-Unterschiede zu einem kleinen, aber relevanten Effekt bei 9/10 HLA-differenten Transplantationen bei. Hier kann die MICB-Typisierung für die Spenderauswahl unter ähnlich geeigneten 9/10 passenden Spendern nützlich sein, insbesondere wenn HLA-B-Mismatches nicht vermieden werden können. Die Ergebnisse sind für die weitere Optimierung der Spenderauswahl zur Verbesserung der Stammzelltransplantation relevant.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou,
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel,
- Dr. biol. hum. Elisa Amann,
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode,
- Anita Richter,
- Sowmya Gowdavally

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm, Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen, Transplantationskliniken

Förderung:

Wilhelm Sander-Stiftung (7/2019-07/2021), DFG (11/2021)

Projektlaufzeit:

07/2019 – 11/2021



Analyse des HLA-DRB3/4/5 Matching

HLA-DRB3/4/5 Kompatibilität verbessert die unverwandte Blutstammzelltransplantation

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Die HLA-DRB3/4/5-Genorte sind eng mit dem HLA-DRB1-Gen verbunden. Differenzen in diesen Kompatibilitätsmerkmalen treten mit einer Häufigkeit von etwa 8–12 % bei ansonsten 10/10 HLA-übereinstimmenden Transplantatpaaren auf. Es gibt erste Hinweise darauf, dass diese Unterschiede mit erhöhten Raten an akuten Graft-versus-Host-Disease (GvHD) einhergehen können. Diese entsteht, wenn transplantierte Zellen einen Angriff auf gesunde Wirtszellen ausführen, weil sie diese als fremd erkennen.

Gegenstand

Ziel dieser Studie war es, eine große Kohorte von deutschen Patienten und ihren Spendern auf HLA-DRB3/4/5-Kompatibilität zu analysieren und den HLA-DRB3/4/5-Matching-Status mit dem Ergebnis einer nicht verwandten Blutstammzelltransplantation zu korrelieren. Zu diesem Zweck wurden die HLA-DRB3/4/5 und HLA-DPB1 Merkmale durch Next Generation Sequencing (NGS) bei 3410 Patienten und ihren jeweiligen Spendern bestimmt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten in den Jahren 2000 bis 2014 wegen bösartiger hämatologischer Erkrankungen ein unverwandtes Blutstammzelltransplantat. Diskrepanzen in der klinisch relevanten Antigenbindungsdomäne (ARD) der HLA-DRB3/4/5-Gene wurden mit dem klinischen Ergebnis korreliert. Eine HLA-DRB3/4/5-Inkompatibilität wurde bei 12,5 % bzw. 18 % der optimal (10/10) bzw. suboptimal (9/10) HLA-übereinstimmenden Fälle beobachtet. Die Analyse des Transplantationsausgangs im Hinblick auf die HLA-DRB3/4/5-Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender zeigte, dass HLA-DRB3/4/5-Mismatches in der ARD mit einem schlechteren Gesamtüberleben in der ansonsten 10/10 HLA-kompatiblen Untergruppe verbunden waren. Das schlechtere Ergebnis war hauptsächlich auf eine höhere rezidivfreie Sterblichkeit zurückzuführen. In den 9/10 HLA-kompatiblen Fällen war der Effekt zwar angedeutet aber statistisch nicht signifikant.

Ergebnis

Inkompatibilitäten innerhalb der ARD von HLA-DRB3/4/5-Genen können das Ergebnis einer ansonsten vollkompatiblen Blutstammzelltransplantation signifikant beeinträchtigen. Eine Berücksichtigung bei der Spenderauswahl ist deshalb in Zukunft sinnvoll.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou,
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel,
- Dr. biol. hum. Elisa Amann,
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode,
- Anita Richter,
- Sowmya Gowdavally

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm
- Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen
- Transplantationskliniken

Förderung:

Wilhelm Sander-Stiftung (7/2019-07/2021),
DFG (11/2021)

Projektlaufzeit:

07/2019 – 11/2021



Marker bei Blutstammzelltransplantation

Spender rs2204985 AA Genotyp kann das Transplantationsergebnis nachteilig beeinflussen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Es wurde festgestellt, dass rs2204985, ein häufiger Polymorphismus im T-Zell Rezeptor Genbereich, die Funktion des menschlichen Thymus beeinflusst. Insbesondere wurde im Mausmodell gezeigt, dass die Transplantation humaner Blutstammzellen mit Genotyp rs2204985 AA in immundefiziente Mäuse zu eingeschränkter T-Zell Diversität führt.

Gegenstand

Ziel der Studie war die Auswirkung der rs2204985-Genotypen des Spenders nach unverwandter Blutstammzelltransplantation zu untersuchen. Zu diesem Zweck analysierten wir retrospektiv 2.016 erwachsene Patienten, die zwischen 2000 und 2013 in Deutschland zum ersten Mal unverwandt transplantiert wurden. Die Bestimmung des rs2204985 Genotyps erfolgte durch Next Generation Sequencing (NGS). Klinische Ergebnisse wie z.B. Gesamtüberleben, Rückfallinzidenz, rückfallfreie Sterblichkeit wurden als Studienendpunkte festgelegt und der rs2204985 GG/AG-Genotyp des Spenders wurde als Referenz gegenüber dem AA-Genotyp festgelegt. Die Genotypisierung des rs2204985 zeigte eine ähnliche Prävalenz der zwei Allele (A und G). Obwohl in der gesamten Kohorte kein signifikanter Effekt festgestellt werden konnte, zeigte die Subanalyse im Hinblick auf die HLA-Inkompatibilität, d.h. bei Patienten, die suboptimal (9/10) HLA-kompatible Transplantate erhielten, eine Assoziation zwischen dem AA-Genotyp des Spenders und einem signifikant schlechteren Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben im Vergleich zu den Referenz Genotypen (AG/GG). Dieser Effekt wirkte sich als ein kombiniert höheres Risiko für Rückfallinzidenz und rückfallfreie Sterblichkeit aus.

Ergebnis

Dies ist die erste Studie, welche die Rolle dieses Thymus-relevanten Polymorphismus in einem menschlichen Blutstammzelltransplantations-Kontext untersucht. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der rs2204985 AA-Genotyp des Spenders in Kombination mit einzelnen HLA-Inkompatibilitäten das Transplantationsergebnis nachteilig beeinflussen kann. Weitere Studien sind erforderlich, um den zugrundeliegenden Mechanismus zu klären.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou,
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel
- Dr. biol. hum. Elisa Amann
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode
- Anita Richter
- Sowmya Gowdavally

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm, Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen, Transplantationskliniken

Förderung:

Wilhelm Sander-Stiftung
(7/2019-07/2021), DFG (11/2021)

Projektlaufzeit:

07/2019 – 11/2021



Chimärismusanalyse mit Amplikon NGS

Quantifizierung von Patienten und Spenderanteilen im Blut nach Stammzelltransplantation

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Die Bestimmung des Chimärismus nach HSZT (hämatopoetische Stammzelltransplantation) wird routinemäßig durchgeführt, um den Verlauf der Blutneubildung aus Spenderzellen nach Transplantation zu beurteilen. Hierzu werden die Anteile von Spender und Patientenzellen im Blut gemessen. Methoden wie STR-Analyse und qPCR werden häufig hierzu verwendet. Wir haben ein Protokoll basierend auf der NGS-Panel-Sequenzierung für genetische Polymorphismen (SNPs) evaluiert.

Gegenstand

SNPs mit günstigen Allelfrequenzen wurden von dbSNP heruntergeladen und ein Panel von insgesamt 30 PCR-Primerpaaren wurde entwickelt, um diese genetischen Varianten zu vervielfältigen. Diese verteilen sich über alle Chromosomen außer chr13, chr15, chr21. Geschlechtschromosomen können anhand des Amelogenin-Markers unterschieden werden. Nach der Vervielfältigung mittels PCR werden die entsprechenden Produkte mit dem Illumina MiSeq NGS Gerät sequenziert. Zur Evaluierung wurden Chimärismusproben unter Verwendung von DNA-Mischungen mit bekannten Mengen von Spenderproben simuliert. Die Anzahl der sequenzierten PCR Fragmente der Allele jedes SNPs korreliert mit dem quantitativen Anteil der entsprechenden Allele. Errechnet werden können Spender- und Patientenanteile von Proben nach Transplantation, wenn die Genotypen von Patient (P) und Spender (D) bekannt und nicht identisch sind.

Ergebnis

Die Ergebnisse von 2 Läufen mit jeweils 7 Proben. P-D-Anteile lagen im Bereich von 0,01/0,99 bis 0,7/0,3. Im Durchschnitt waren 12 SNPs pro Probe (40 %) informativ. Die mittlere Abweichung von den erwarteten Spender-/Patientenverhältnissen betrug 1,22 % (im Bereich 0,01/0,99–0,1/0,9: 0,72 %, im Bereich 0,1/0,9–0,7/0,3: 1,73 %). Diese Daten legen nahe, dass die NGS-basierte SNP-Beurteilung des Patienten/Spender-Chimärismus machbar und wahrscheinlich ein ausreichend präziser Ansatz ist. Theoretisch könnte die Empfindlichkeit durch Erhöhen der Lesetiefe verbessert werden.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel
- Dr. biol. hum. Elisa Amann
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode
- Anita Richter
- Sowmya Gowdavally

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm, Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen, Transplantationskliniken

Förderung:

Wilhelm Sander-Stiftung (7/2019-07/2021), DFG (11/2021)

Projektlaufzeit:

2019 – 2021



HLA-G Matching bei GvHD

Der Einfluss von HLA-G Matching auf das Überleben nach Blutstammzelltransplantation

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) ist eine schwerwiegende Komplikation nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-HSCT) und wird stark vom Grad der HLA-Übereinstimmung beeinflusst. Es wurde gezeigt, dass das HLA-Klasse-Ib-Molekül HLA-G die Bildung von Tolerogenität durch Wechselwirkung mit hemmenden Rezeptoren auf unterschiedlichen Immunzellen beeinflusst. HLA-G ähnelt klassischen HLA-Klasse-I-Molekülen aufgrund seiner polymorphen allelischen Struktur und darin, dass HLA-G in der Lage ist, Peptidantigene so wie klassische HLA-Merkmale zu präsentieren. Bei der allo-HSCT könnten HLA-G-Differenzen die Bildung einer tolerogenen Immunantwort bei den Empfängern negativ beeinflussen.

Gegenstand

Daher analysierten wir die Auswirkung von HLA-G-Mismatches bei 2083 10/10-gematchten allo-HSCT-Transplantaten. Das Risiko für chronische GvHD war bei Transplantaten mit HLA-G Differenz signifikant höher als in der HLA-G-gematchten Kontrollgruppe (HR: 1,46, 95 % KI = 1,11–1,91, p = 0,006). Eine Subanalyse der Richtung des Mismatches ergab, dass dieser Effekt nur in der Spender- gegen Empfänger-Richtung (HR: 1,89, 95 %-KI 1,39–2,57, p < 0,001), nicht jedoch in der Empfänger- gegen Spender-Richtung (HR: 1,01, 95 %-KI = 0,63–1,63) nachweisbar ist, p=0,967). Darüber hinaus war die negative Auswirkung von HLA-G-Mismatches auf die chronische GvHD nur bei jüngeren Patienten signifikant (< 30 Jahre HR: 3,02, 95 % KI = 1,25–7,28, p = 0,014; > 29 Jahre HR: 1,28, 95 % KI = 0,94–1,72, p=0,113).

Ergebnis

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass HLA-G-Differenzen in GvH-Richtung zum Ausbruch einer chronischen GvHD beitragen können, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou,
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel,
- Dr. biol. hum. Elisa Amann,
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode,
- Anita Richter,
- Sowmya Gowdavally

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm
- Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen
- Transplantationskliniken

Förderung:

Wilhelm Sander-Stiftung (7/2019-07/2021), DFG (11/2021)

Projektlaufzeit:

07/2019 – 11/2021



Ausgewählte Publikationen zum Thema

Transplantations-Immunologie

- Holstein M, Mesa-Nuñez C, Miskey C, Almarza E, Poletti V, Schmeer M, Grueso E, Ordóñez Flores JC, Kobelt D, Walther W, Aneja MK, Geiger J, Bonig HB, Izsvák Z, Schleef M, Rudolph C, Mavilio F, Bueren JA, Guenechea G, Ivics Z. Efficient Non-viral Gene Delivery into Human Hematopoietic Stem Cells by Minicircle Sleeping Beauty Transposon Vectors. *Mol Ther* 2018;26:1137-1153.
- Kriegsmann K, Schmitt A, Kriegsmann M, Bruckner T, Anyanwu A, Witzens-Harig M, Müller-Tidow C, Klein S, Wuchter P. Orchestration of chemomobilization and G-CSF administration for successful hematopoietic stem cell collection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1281-1288.
- Herkt SC, Kuvardina ON, Herglotz J, Schneider L, Meyer A, Pommerenke C, Salinas-Riester G, Seifried E, Bonig H, Lausen J. Protein arginine methyltransferase 6 controls erythroid gene expression and differentiation of human CD34+ progenitor cells. *Haemato-logica* 2018;103:18-29.
- Karpova D, Rettig MP, Ritchey J, Cancilla D, Christ S, Gehrs L, Chendamarai E, Evbuom-wan MO, Holt M, Zhang J, Abou-Ezzi G, Celik H, Wiercinska E, Yang W, Eissenberg LG, Heier RF, Arnett SD, Meyers MJ, Prinsen MJ, Griggs DW, Trumpp A, Ruminski PG, Morrow DM, Bonig H, Link DC, DiPersio JF. Targeting CXCR2 and VLA4 to mobilize hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 2019;129:2745-2759.
- Kriegsmann K, Wack M, Pavel P, Schmitt A, Kriegsmann M, Bruckner T, Müller-Tidow C, Wuchter P. Collection, cryostorage, transplantation and disposal of hematopoietic stem cell products. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:382-390.
- Roy DC, Walker I, Maertens J, Lewalle P, Olavarria E, Selleslag D, Lachance S, Buyse M, Wang K, Rovers J, Santi I, Bonig H, Sandler A, Velthuis J, Mielke S. ATIR101 administered after T-cell-depleted haploidentical HSCT reduces NRM and improves overall survival in acute leukemia. *Leukemia* 2020;34:1907-1923.
- Wirth F, Lubosch A, Hamelmann S, Nakchbandi IA. Fibronectin and Its Receptors in Hema-topoiesis. *Cells* 2020;9. DOI: 10.3390/cells9122717.
- Kriegsmann K, Pavel P, Bochtler T, Schmitt A, Sauer S, Kriegsmann M, Bruckner T, Klein S, Klüter H, Müller-Tidow C, Wuchter P. Cryostorage to what end? – Autologous stem cell products in Burkitt lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, and myeloproliferative neoplasm patients. *Transfus Med Hemother* 2021;48:91-98.
- Mytilineos D, Tsamadou C, Neuchel C, Platzbecker U, Bunjes D, Schub N, Wagner-Drouet E, Wulf G, Kröger N, Murawski N, Einsele H, Schaefer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Kaufmann M, Dürholt M, Hertenstein B, Klein S, Ringhoffer M, Mueller CR, Frank S, Schrezenmeier H, Fuerst D, Mytilineos J. The Human Leukocyte Antigen-DPB1 Degree of Compatibility Is Determined by Its Expression Level and Mismatch Permissiveness: A German Multicenter Analysis. *Front Immunol* 2021;11:614976.
- Tsamadou C, Engelhardt D, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, Wagner-Drouet E, Wulf G, Kröger N, Murawski N, Einsele H, Schäfer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Kaufmann M, Dürholt M, Hertenstein B, Klein S, Ringhoffer M, Frank S, Neuchel C, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Fürst D. HLA-DRB3/4/5 Matching Improves Outcome of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2021;12:771449.





Zelltherapie

Zelltherapien nutzen neuartige Arzneimittel aus lebenden Zellen, die vorwiegend aus dem „flüssigen Organ“ Blut gewonnen werden. Diese Zellen verbleiben nach der Übertragung lange, zum Teil lebenslang, im Körper des Empfängers und erfüllen dort ihre Funktionen. So können die Zellen zum Beispiel andere kranke Zellen ersetzen oder als Immunzellen Viren oder Krebszellen aufspüren und abtöten. Außerdem können sie als „lebende Medikamente“ auf pathologische Prozesse einwirken und gezielt Substanzen zur Unterstützung der Körper-eigenen Reparatur freisetzen. Grundsätzlich stehen Therapieverfahren nebeneinander bei denen die Ausgangszellen vom Patienten selbst stammen (autolog) oder bei denen ein anderer Spender die Ausgangszellen spendet (allogen). Die meisten Zelltherapien werden heute im Kontext der (Blut-) Stammzelltransplantation angewendet. Daneben wird weltweit versucht, in der Onkologie und zur Gewebereparatur („Regenerative Therapie“) neue Indikationen für innovative Zelltherapeutika zu erschließen.

Die Zelltherapie findet in der Transfusionsmedizin, die den Umgang mit den empfindlichen und außerhalb des Körpers kurzlebigen Blutzellen auch unter strenger Beachtung der Regeln der Arzneimittelherstellung beherrscht, ihre natürliche Heimat. Der DRK-Blutspendedienst ist bereits seit vielen Jahren Entwickler und Hersteller verschiedener Zelltherapeutika, wie z.B. den Konzentraten aus weißen Blutkörperchen oder den Stammzellen aus Blut, Knochenmark und Nabelschnurblut. Diese Zellen werden in unseren Instituten mit speziellen Zellseparationsverfahren entweder von einem allogenen Spender oder direkt vom Patienten autolog gewonnen. In hoch-technisierten Herstellungsanlagen („Reinräumen“) wird das Ausgangsmaterial danach unter strengen arzneimittelrechtlichen Auflagen weiterverarbeitet. So können

wir entweder erwünschte Zellen an-, und unerwünschte Zellen abreichern, oder die Eigenschaften der Zellen durch Kultivierung in speziellen Kulturmedien im gewünschten Sinne verändern.

Mesenchymale Stromazellen (MSC) gelten als Hoffnungsträger für regenerative Therapien. Der DRK-Blutspendedienst hat sich von Beginn an bei der Erforschung dieser Zellen aktiv beteiligt, und wendet die dabei gewonnenen Erkenntnisse nunmehr in Therapiestudien an. MSC werden unter anderem in der Behandlung der Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion, von Wundheilungsstörungen, von neurodegenerativen Erkrankungen und Knochen- und Knorpeldefekten klinisch erprobt. Im Bereich der zellulären Immuntherapie zielen moderne Verfahren darauf ab, die Körper-eigenen Immunzellen zu aktivieren, damit Krebszellen auf immunologischem Wege erkannt und abgetötet (eradiziert) werden. Eine Klasse dieser innovativen Zelltherapeutika sind die sogenannten CAR-T-Zellen. Forschende im DRK-Blutspendedienst haben mehrere dieser CAR-T-Zell-Medikamente entwickelt und für klinische Studien verfügbar gemacht.

Wie andere Medikamente unterliegen Zelltherapeutika der behördlichen Überwachung und sind europaweit zulassungspflichtig. Als grundlagennahe Entwickler legen wir den Schwerpunkt unserer Aufgabe auf die Etablierung von Prozessen zur Herstellung und Prüfung der pharmakologischen Wirkeigenschaften von diesen Zelltherapeutika für klinische Therapiestudien und mit dem Ziel einer Zulassung. Hier bestehen regionale, nationale und internationale Partnerschaften mit Universitäten und Kliniken, aber auch Kooperationen mit Pharma- und Biotechnologieunternehmen.

Mesenchymal Stromale Zellen

Wie wirken Sie eigentlich?

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Mesenchymal stromale Zellen (MSZ) sind erfolgsversprechende Kandidaten für die Zelltherapie. In drei drittmittelgeförderten Promotionskollegs widmen wir uns der Frage der therapeutischen Wirksamkeit: Sind es die Zellen, ihre trophischen Faktoren oder freigesetzte extrazelluläre Vesikel?

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback

Beteiligte Personen:

- Susanne Elvers-Hornung
- Stefanie Uhlig
- Corinna Thielemann
- Doktoranden: Agnese Fiori, Adriana Torres Crigna, Heiner Kremer, Julian Gebauer, Hélène Willer, Erika, Eleonora Scaccia
- Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert

Förderung:

DFG: DIAMICOM International Research Training Group 1874/2

Land Baden-Württemberg: Kooperatives Promotionskolleg: Gewebeanalytik für die stammzell-basierte Diagnostik und Therapie

EU: RenalToolBox Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 813839

HeiKA-Projektförderung



Projektlaufzeit:

2017 – 2023

Gegenstand

Im Projekt „Diabetische Mikrovasculäre Komplikationen“ postulieren wir, dass MSZ das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie verzögern können. Wir untersuchen, ob MSZ die Gefäßbildung in der Retina beeinflussen und ob anti-entzündliche Effekte eine Rolle spielen. Im Projekt „Gewebeanalytik für die stammzell-basierte Diagnostik und Therapie“ untersuchen wir, wie MSZ, ihre trophischen Faktoren und extrazellulären Vesikel T-Zellen, Zellen des erworbenen Immunsystems, beeinflussen. In einem dritten Projekt „RenalToolBox“ beantworten wir die Frage, ob und wie MSZ, oder ihre extrazellulären Vesikel, die Heilung bestimmter Nierenzellen beeinflussen. Wir vermuten, dass MSZ den Zelltod bestimmter Nierenzellen direkt oder indirekt aufhalten können, indem sie schützende Botenstoffe aussenden.

Ergebnis

Wir konnten zeigen, dass MSZ sehr effektiv die Gefäßbildung beeinflussen. In einem präklinischen Modell führte dies zu einem Aufhalten des Erkrankungsfortschrittes der diabetischen Retinopathie. In einem anderen Modell beobachteten wir jedoch eine Verschlechterung der Erkrankung. Offensichtlich sind die Zellen nur in bestimmten Stadien der Erkrankung nützlich, in anderen aber sogar schädlich. Weiterhin konnten wir belegen, dass MSZ die Antwort von Immunzellen - abhängig vom Kontext - stark beeinflussen. So ist zum Beispiel entscheidend für den jeweiligen therapeutischen Effekt, ob eine Entzündung vorliegt, oder nicht. Vor allem lösliche Faktoren der MSZ beeinflussen das Überleben der Nierenzellen. Wir untersuchen jetzt, ob wir den Cocktail an sezernierten Faktoren weiter verbessern können.

Gezielte Manipulation des MSC-Metabolismus

Einfluss von Kulturmedien auf mesenchymale Stroma-/Stammzellen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Die *ex vivo* Expansion von mesenchymalen Stroma- /Stammzellen wird standardmäßig in α MEM, supplementiert mit humanem Plättchenlysate (PL), durchgeführt. Obwohl PL aufgrund seines xenogenfreien (XF) Ursprungs als sicherer Zellkulturzusatz gilt, wäre eine Expansion der MSC in definierteren, serum- und xenogenfreien (SF/XF) Medien für klinische Anwendungen von Vorteil.

Gegenstand

Um den Einfluss verschiedener Kulturmedien (XF oder SF/XF) auf die Expansion und Charakteristika von MSC zu untersuchen, wurden verschiedene Parameter analysiert. Nach Expansion der Zellen im SF/XF Medium zeigte sich eine veränderte Morphologie und eine veränderte Expression von Oberflächenantigenen. Daneben konnte eine verstärkte Proliferation der Zellen im SF/XF Medium sowie veränderte Muster im Glukoseverbrauch und der Laktatproduktion beobachtet werden. Eine Analyse von verschiedenen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und anderen löslichen Faktoren in den Kulturmedien zeigte signifikante Unterschiede auf. Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit dieser Faktoren wirkte sich auf das Sekretionsprofil der MSC aus. In Abhängigkeit vom verwendeten Kulturmedium konnten signifikante Unterschiede in der Freisetzung bestimmter Faktoren beobachtet werden. Diese Beobachtungen könnten auf einen veränderten Metabolismus der Zellen hindeuten. Die Wirksamkeit der MSC sowie der sekretierten

Faktoren wird aktuell in verschiedenen Funktionstests untersucht.

Ergebnis

Das, für die MSC-Expansion verwendete Kulturmedium, hat nicht nur einen wichtigen Einfluss auf die Proliferation der Zellen, sondern auch auf deren Charakteristika und Sekretionsprofil. Durch Auswahl von Kulturmedien mit bestimmter Zusammensetzung könnten die Eigenschaften und der Metabolismus der MSC für bestimmte therapeutische Anwendungsbereiche gezielt manipuliert werden. Dies ist ein wichtiger Schritt für die Optimierung und Standardisierung der Herstellung MSC-basierter Therapeutika.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
AG Innovative Zelltherapie

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. medic. Markus Rojewski, Diplombiologe
- Viktoria Hüfner (M.Sc.)
- Martina Winkelmann (MTLA)

Kooperationen:

- Institut für Radiobiologie der Bundeswehr

Förderung:

Sanitätsakademie der Bundeswehr

Projektlaufzeit:

2020 – 2023



Therapie mit natürlichen Killer-Zellen

Interaktionen zwischen NK und Tumorzellen für eine effektive Krebsimmuntherapie

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Zelltherapien mit natürlichen Killer (NK)-Zellen stellen eine vielversprechende Strategie für Patienten mit aggressivem Brustkrebs dar, bei denen konventionelle Therapien versagen. Das volle Potenzial der Zytotoxizität von NK-Zellen zur Krebsbekämpfung hängt von der richtigen Aktivierung der NK-Zellen ab, die an der immunologischen Synapse (IS) stattfindet. Ein genaueres Verständnis der NK-Zellaktivierung könnte zu einer besseren Nutzung dieser Zellen führen und verhindern, dass Krebszellen der NK-Zellabtötung entgehen.

Gegenstand

Mithilfe von Live-cell-Imaging untersuchten wir die IS und Granula-vermittelte NK-Zell-Zytotoxizität. Für unsere Analysen nutzten wir die ErbB2-positive Brustkrebszelllinie MDA-MB-453, sowie die NK-Zelllinie NK-92. Durch die Resistenz der MDA-MB-453 Zellen gegenüber NK-92 vermittelter Zytotoxizität, wurden die NK-92 Zellen mit einem ErbB2-gerichteten chimären Antigenrezeptors (CAR) (NK-92/5.28.z) modifiziert oder FcR-transgene NK-92-Zellen (haNK) mit dem ErbB2-gerichteten Antikörper Trastuzumab kombiniert.

Ergebnis

Unmodifizierte NK-92-Zellen, die mit resistenten Krebszellen ko-kultiviert wurden, zeigten eine stabile Konjugatbildung und Granula-Clustering, konnten aber keine Granula zur IS polarisieren. Im Gegensatz dazu ermöglichte die Modifikation durch CAR oder FcR+Trastuzumab gegen die MDA-MB-453-Zellen die Polarisierung der Granula zur IS, was zu einer hochwirksamen Zytotoxizität führte. Wir konnten zeigen, dass in NK-92 der PI3K-Signalweg nach dem Kontakt mit resistenten MDA-MB-453 aktiviert wurde, PLC β und MEK/ERK hingegen nicht. Die Modifikationen der NK-92 Zellen durch CAR oder durch den Fc-Rezeptor plus Trastuzumab allerdings ermöglichten die Aktivierung und lieferten so die fehlenden PLC β - und MEK/ERK Signale. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass NK-Zellen Konjugate mit resistenten Krebszellen bilden können und mit Granula-Clustering reagieren, die Aktivierungssignale jedoch nicht ausreichen, um eine Granula-Polarisierung und somit die Freisetzung lytischer Enzyme zu bewirken. Die Modifikation mit CAR und/oder die Expression des Fc-Rezeptors plus Trastuzumab liefern die notwendigen Signale, die zu einer Granula-Polarisierung nötig sind und ermöglichen das Überwinden der NK-Zellresistenz in Tumorzellen.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Tonn
Dr. Jiri Eitler

Beteiligte Personen:

- Wiebke Rackwitz
- Natalie Wotschel
- Thomas Gutbrod
- Dr. Paola Ortiz Montero
- Erik Zenker

Kooperationen:

- Prof. Dr. Winfried Wels (Georg-Speyer-Haus, Institute for Tumor Biology and Experimental Therapy; Frankfurt am Main)
- Prof. Dr. Johannes B. Huppa (Medical University of Vienna, Austria)
- ImmunityBio, Culver City, (CA) USA

Förderung:

Eise Kröner Promotionskolleg
Carus Promotionskolleg Dresden

Projektlaufzeit:

01/2018 – 12/2022



Genkorrektur blutbildender Stammzellen

Therapie von angeborenen hämatopoetischen Erkrankungen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Es wird angenommen, dass über 10.000 Krankheiten des Menschen eine monogenetische Ursache haben. Davon betreffen etwa 1000 bis 2000 Erkrankungen Gene, die für die Entwicklung und die Funktion von Blutzellen essentiell sind. Als mögliche Therapie ist heute eine Transplantation von allogenen hämatopoetischen Stammzellen (Fremdspender-HSZs) oder, in ausgesuchten Fällen, eine Gensatztherapie verfügbar.

Gegenstand

Eine Alternative zu den Virusvektor-basierten Gensatztherapie Protokollen ist der Einsatz künstlicher Nukleasen bzw. DNA-bindender Proteine. Als ein vielversprechendes molekulares Werkzeug erweist sich seit einigen Jahren das CRISPR/Cas9-System (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated System). In einer Weiterentwicklung dieser Technik, dem sogenannten „Prime Editing“, wird eine zielgerichtete genomische Reversion von Genvarianten zum Wildtyp, d.h. eine exakte Genkorrektur, mit Hilfe von pegRNAs möglich, ohne eine hohe Zahl von zytotoxischen Nebenwirkungen zu provozieren. Im vorliegenden Projekt soll dieses Verfahren auf humane CD34+ Blutstammzellen am exemplarischen Ziel-Gen *IL2RG* übertragen werden. Unbehandelt verursacht eine Vielzahl bekannter Mutation des *IL2RG* Gens einen meist im ersten Lebensjahr tödlichen Immundefekt. Wir wollen die Bedingungen für eine optimierte Genkorrektur ausarbeiten, die Effizienz des Verfahrens verbessern und unerwünschte Nebenwirkungen beschreiben und reduzieren. Ebenso soll das Entwicklungspotential der genkorrigierten Blutstammzellen analysiert werden.

Ergebnis

Basierend auf den Arbeiten von Liu und Mitarbeitern (Nature 576:149-157; 2019) wurde ein Expressions-Plasmid für das 'Prime-Editing'-Enzym generiert. Erste Expressionsanalysen ergaben für die Jurkat-Zelllinie knapp 4 % und für periphere humane CD34+-HSZ ~45 % positive Zellen. Um eine breitere Basis für die Auswahl der Korrektur induzierenden pegRNAs zu haben, wurden 95 über den *IL2RG*-Locus verteilte sgrNAs ausgewählt und in humanen CD34+-HSZ (Apherese-Präparate und iPSC-Derivate) funktionell getestet.

Projektleitung:

Dr. med. Klaus Schwarz

Beteiligte Personen:

- Dr. phil. Frank Radecke
- Sarah Radecke (TA)
- Melanie Riecker (TA)

Kooperationen:

- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm (Prof. Dr. A. Schulz; PD Dr. M. Hönig, Dr. K. Felgentreff)

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

01/2021 – fortlaufend



GMP-konforme Herstellung von MSC

Multipotente mesenchymale Stromazellen (MSC) als Therapieform von ARDS

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

Das akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist eine lebensbedrohliche, entzündliche Lungenverletzung, die sich durch Hypoxie und steife Lungen manifestiert und eine mechanische Beatmungsunterstützung erfordert. Trotz Fortschritten im Verständnis von Pathogenese, Risikofaktoren und der pathophysiologischen Kaskade gibt es keine spezifischen pharmakologischen Therapien. Mesenchymale multipotente Stromazellen (MSC) können intravenös verabreicht werden und haben das Potenzial, die Pathologie von ARDS positiv zu beeinflussen und sind für zahlreiche weitere therapeutische

Anwendungen einsetzbar. Zu den Eigenschaften von MSC gehören immunmodulatorische Effekte, regenerative Eigenschaften und ihre Fähigkeit zur Differenzierung in verschiedene Zelllinien. Eine weitere wichtige Funktion ist die Sekretion von Faktoren, die die Wundheilung unterstützen, indem sie Apoptose verhindern und die endogene Zellreparatur stimulieren. Hierzu sollte eine GMP-konforme Herstellung von MSC als Prüfpräparate in den verfügbaren Reinräumen des ZKT Tübingen etabliert werden.

Gegenstand

MSC wurden aus frischem Knochenmark gesunder Spender mittels automatisiertem Zell-Expansionsgerät im Zwei-Stufen System in einer weitestgehend funktionell geschlossenen Umgebung zunächst isoliert und anschließend expandiert. Die daraus resultierenden MSC wurden im Rahmen der ebenfalls entwickelten Qualitätskontrolle auf Reinheit, Sterilität, Vitalität, Differenzierungspotential und Koloniebildung analysiert.

Ergebnis

Die GMP-konforme Etablierung und Optimierung des Herstellprozesses wurde erfolgreich abgeschlossen. Die für die Herstellerlaubnis des Prüfpräparates erforderlichen Validierungen der relevanten Prozessschritte konnten umgesetzt werden. Die Qualitätskontrolle wurde erfolgreich etabliert. Das Erstellen von relevanten Standard-Herstellungsanweisungen ist erfolgt. Für eine Beantragung der Herstellerlaubnis nach §13 AMG sind alle Bedingungen erfüllt. Nach Erhalt der Erlaubnis sollen die Prüfpräparate als Zelltherapeutikum im Rahmen einer Studie mit ARDS-Patienten klinisch angewendet und untersucht werden, inwieweit aus Knochenmark expandierte MSC Lungenverletzungen signifikant reduzieren können.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Chihab Klose
AG Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Christina Celik,
- Ahmad Khawaja,
- Jennifer Schnitzer,
- Nadine Söldner

Kooperationen:

- Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, UKT Tübingen (Prof. Dr. med. Peter Rosenberger)
- Medizinische Klinik, Abteilung II, UKT Tübingen (Prof. Dr. med. Claudia Lengerke)
- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKT Tübingen (Prof. Dr. med. Peter Lang)

Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
2021 – fortlaufend



Bioreaktor-basierte Expansion von MSC

Eine Zelltherapie für Erkrankungen mit Überaktivierung des Immunsystems

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Mesenchymale Stroma-/Stammzellen (MSC) haben sich in Studien als vielversprechende Zelltherapie für Erkrankungen mit Überaktivierung des Immunsystems oder Gewebedefekten gezeigt. Aufgrund ihrer geringen Verfügbarkeit im menschlichen Organismus müssen MSC vor dem therapeutischen Einsatz ex vivo expandiert werden. Diese Expansion erfolgt standardmäßig in klassischer Zellkultur in Reinräumen der Klasse A in B und ist geprägt von vielen individuellen, offenen Arbeitsschritten. Durch den Einsatz von (halb-) automatisierten Systemen wie Bioreaktoren könnte der Herstellungsprozess von MSC standardisiert werden.

Gegenstand

Die Expansion von MSC wurde im Hohl-faser-Bioreaktor „Quantum® Cell Expansion System“ untersucht. Dieses umfasst eine *single-use* Einheit, welche aus dem Bioreaktor und einem Schlauchsystem zur Versorgung der Zellen mit Flüssigkeiten bzw. Entsorgung von Flüssigkeiten besteht. Die Einheit wird in einen Inkubator mit verschiedenen Pumpen, Ventilen und Gaseinlassventil gesetzt. Die Benutzeroberfläche des Inkubators erlaubt die Einstellung verschiedener „Tasks“, durch die die Expansion der Zellen (halb-) automatisiert gesteuert werden kann. Der Bioreaktor selbst besteht aus zirka 11.000 Hohlfasern und wird durch eine semipermeable Membran in den intra- und extrakapillaren Bereich unterteilt (Gesamtoberfläche 21.000cm²). Für die MSC-Expansion im intrakapillaren Bereich muss die Kapillaroberfläche zunächst mit Protein-Lösungen beschichtet werden. Hierzu eignen

sich definierte Proteine (z.B. Fibronectin, Vitronectin) oder Proteingemische (z.B. Plättchenlysate, Kryopräzipitat). Die Zellernte erfolgt in den Erntebeutel, aus dem die Zellen anschließend für die weitere Verwendung entnommen werden können.

Ergebnis

Der Quantum® Hohl-faser-Bioreaktor eignet sich für die Expansion von MSC. Die vielversprechendsten Ergebnisse bezüglich der Quantität und Qualität der MSC wurden nach Beschichtung der Kapillaroberfläche mit Kryopräzipitat erzielt. Mithilfe der (halb-) automatisierten Expansion können die individuellen und offenen Schritte minimiert und die Expansion standardisiert werden.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
AG Innovative Zelltherapie

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. medic. Markus Rojewski, Diplombiologe
- Viktoria Hüfner (M.Sc.)

Kooperationen:

- Institut für Radiobiologie der Bundeswehr

Förderung:
Sanitätsakademie der Bundeswehr

Projektlaufzeit:
2020 – fortlaufend



Protein-Nanocarrier auf Hämoglobinbasis

Tumoroxygenierung für effektivere photodynamische Therapie

Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ausgangslage

Ein Hauptnachteil der photodynamischen Therapie (PDT) und anderer Therapien zur Krebsbehandlung ist der begrenzte Sauerstoffgehalt im Tumorgewebe. Bei der PDT

wird ein photosensibilisierendes Molekül an bösartiges Gewebe abgegeben, um radikale Sauerstoffspezies (ROS) zu erzeugen. Das Vorhandensein von Sauerstoff ist grundlegend für die ROS-Erzeugung und verursacht letztendlich den Tod von Tumorzellen.

Gegenstand

Ziel dieses Projekts ist die Entwicklung von Hämoglobin-Nanocarriern im Nano- und Submikrometerbereich zur Arzneimittelabgabe sowie gleichzeitigen Abgabe von Sauerstoff und Photosensibilisatoren an Tumorgewebe für eine effizientere photodynamische Therapie. Hämoglobin-basierte Nanocarrier (HOBCs) werden durch Co-Präzipitation von Hämoglobin mit Carbonaten und Oberflächenbeschichtung mit Rinder Serumalbumin hergestellt. Die Carrier transportieren mit Hämoglobin komplexierten Sauerstoff, während Photosensibilisatormoleküle im Kern eingeschlossen werden. Sie werden mit Homing-Peptiden modifiziert, um sie auf Krebszellen auszurichten. In-vitro-Studien werden durchgeführt, um die Aufnahme von HOBCs durch Zellen, ihren intrazellulären Verbleib, ihre Toxizität und die Zufuhr von Sauerstoff und Photosensibilisatoren zu untersuchen. Der In-vivo-Verbleib von Carriern wird in Mäusen mit radioaktiv markierten Carriern durch Positronen-Emissions-Tomographie und Einzelemissions-Computertomographie untersucht.

Ergebnis

Die Effizienz der HOBCs für die Sauerstoffzufuhr und für die PDT wird in vitro und in vivo in Brust- und Hautkrebsmodellen quantifiziert und damit der therapeutische Einsatz der Carrier vorbereitet.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Hans Bäumler

Beteiligte Personen:

- Dr. Radostina Georgieva
- Lara Heil
- Maxine Müller-de-Ahna
- Pichayut Rerkshanandana
- Wanit Chaisorn
- Xiaotong Zhao
- Dr. Saranya Chaiwaree
- Dr. Chiraphat Kloypan
- PD Dr. Ulrich Kalus

Kooperationen:

- CIC biomaGUNE, Donostia-San Sebastian, Spanien
- Tartu Ulikool, Lab. Of Cancer Biology, Estland
- Fundacao Universidade de Brasilia, Brasilien
- Universidad Nacional de General San Martin, Argentinien
- Universidad Nacional de Sur, Argentinien
- Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand

Förderung:

H2020-MSCA-RISE-2016,
Europäische Union

Projektlaufzeit:

06/2019 – 06/2024



MSC-Therapie für chronische Wundheilungsstörungen

Vorbereitung einer klinischen Studie

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main
Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Mesenchymale Stromazellen (MSC) sind interessante Kandidaten für die Zelltherapie und werden bereits am Institut Frankfurt für die Behandlung von Komplikationen (Graft-versus-Host-Erkrankung) nach Stammzelltransplantation eingesetzt. Das Institut Ulm stellt zudem MSC für die Traumabehandlung und zur Knochenheilung her. Ein weiteres vielversprechendes Einsatzgebiet sind schlecht heilende Wunden, etwa offene Stellen an Füßen und Unterschenkeln bei Diabetes.

Gegenstand

In Vorbereitung einer klinischen Studie und zur Erlangung einer Herstellungserlaubnis für ein neuartiges MSC-Produkt, erfolgte ein Beratungsgespräch (Scientific Advice) beim Paul-Ehrlich-Institut. Unter anderem empfahlen die Experten dort, die wundheilungsfördernden Eigenschaften des neuen MSC-Produkts in einem geeigneten präklinischen Modell zu belegen. Neben zahlreichen Zellkulturtesten, führten wir Studien bei diabetischen Ratten durch, deren Wundheilung ähnlich gestört ist, wie bei Patienten mit chronischen Wundheilungsstörungen. Entsprechend eines genehmigten Tierschutzantrages wurden die MSC lokal auf die Wunden der Tiere aufgebracht und dann die Wundheilung über 14 Tage verfolgt.

Ergebnis

Das neuartige MSC-Produkt konnte im gewählten präklinischen Modell die Wundheilung nicht nur im Vergleich zu

nicht-behandelten Wunden, sondern auch zu Kontroll-behandelten Wunden, verbessern. Somit konnten wir bestätigen, dass unser neuartiges MSC-Produkt zur Behandlung von Wundheilungsstörungen grundsätzlich geeignet ist. In Vorbereitung auf die klinische Studie werden wir nun in einem nächsten Schritt die Erlangung einer Herstellungserlaubnis für das neuartige Produkt beantragen.

Projektleitung:

PD Dr. med. Richard Schäfer
Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback

Beteiligte Personen:

- Dr. Gabriele Spohn
- cand. Dr. med. vet. Hélène Willer
- Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert

Förderung:

intern, DFG: DIAMICOM International
Research Training Group 1874/2

Projektlaufzeit:

2018 – 2024



Regenerative Therapien mit Stammzellen

Klinische Prüfungen von mesenchymalen Stroma-/Stammzellen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Mesenchymale Stroma-/Stammzellen (MSC) zeichnen sich durch ein hohes regeneratives und immunmodulatorisches Potential aus. Mit Partnern aus mehreren europäischen Ländern wurden Protokolle zur Isolierung und Vermehrung

adulter MSC aus Knochenmark und Fettgewebe etabliert und optimiert, um deren klinische Anwendbarkeit zu testen.

Gegenstand

Nach Abschluss der ersten Phase I und II Studien zur Sicherheit und Anwendbarkeit bei Frakturen langer Röhrenknochen, Osteoarthritis des Kniegelenks, Osteonekrose des Hüftkopfs sowie bei Kieferaufbau vor Zahnimplantation laufen aktuell klinischen Phase I bis III Studien - teilweise unter Verwendung einer Kombination von MSC mit anorganischen Biomaterialien. In diesen Studien wird u.a. auch die Effektivität der Stammzell-Therapie mit der jeweils für das Einsatzgebiet konventionellen Standard-Therapie verglichen. Das IKT Ulm stellt in seinen Reinräumen MSC für diese Studien her. Die im europäischen Konsortium etablierten Protokolle für die Herstellung eines biologisch bearbeiteten Gewebeprodukts sollen für eine Stammzelltherapie mit breitem Wirkungsspektrum geprüft und eine Zulassung als Arzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur soll erzielt werden.

Ergebnis

Durch den Einsatz von MSC konnte eine beschleunigte Heilung der Fraktur langer Röhrenknochen beobachtet werden. Knochen mit über mehrere Jahre nicht durch konventionelle Intervention therapierbaren Frakturen waren 12 Monate nach einer Stammzelltherapie mit MSC in über 92 % der Fälle voll belastbar. Die Ergebnisse der oben genannten laufenden Studien, welche die MSC-Zelltherapie mit Standardtherapie vergleichen, werden für die weitere Entwicklung wegweisend sein.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
AG Mesenchymale Stromazellen

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. medic. Markus Rojewski, Diplombiologe
- Prof. Dr. med. Lotfi, MSc Clinical Research
- Thomas Becker, MTLA
- Tobias Heinrich, B.Sc.
- Claudia Hintze, BTA
- Brigitte Korte, MTLA
- Jennifer Schliekau, BTA
- Martina Winkelmann, MTLA

Kooperationen:

- REBORNE-Konsortium
- Maxibone-Konsortium
- OrthoUnion-Konsortium
- Department of Clinical Dentistry, Universitetet i Bergen, Norwegen
- Department of Clinical Medicine, Universitetet i Bergen, Norwegen

Förderung:

- European Commission, HORIZON2020
- Projekt Maxibone, grant agreement number 779322
 - Projekt OrthoUnion, grant agreement number 733288



Projektlaufzeit:

2016 – fortlaufend

Mesenchymale Stromazellen zur Behandlung der GvHD

Progress Report

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Nach Stammzelltransplantation von einem nicht mit dem Patienten genetisch identischen Spender erkennen Spenderimmunzellen den Patienten als fremd und lösen eine Spender-gegen-Empfänger Krankheit (GvHD) aus. Ungefähr 10% der Transplantatempfänger, bei denen die GvHD auf Cortison nicht anspricht, müssen fast alle sterben. Ein an der Goethe Universität erfundenes und entwickeltes zellbasiertes Medikament wird inzwischen in einer europäischen Phase III Studie (Zulassungsstudie) geprüft; es verspricht die nebenwirkungsarme Therapie eines Teils der Cortison-refraktären GvHD-Patienten.

Gegenstand

Die Herausforderung für den BSD als alleinigen Hersteller des Präparates, ist eine Vielzahl von erforderlichen Modifizierungen des Herstellungsprozesses, um das Medikament in zulassungsfähiger und konstanter Qualität sowie ausreichender Menge verfügbar zu machen. An diesen Modifizierungen wird ebenso gearbeitet wie an der Ausweitung der Herstellungskapazität durch Aufbau einer zweiten Produktionsstätte am Institut Ulm, sowie der Entwicklung von aussagekräftigen, sensiblen Qualitätsassays, die auch subtile Auswirkungen der Veränderungen des Herstellprozesses auf die pharmakologische Wirkung nachweisen können. Mehrere hundert Prüfmuster wurden in jedem Jahr des Berichtszeitraumes hergestellt, geprüft und für die seit Sommer 2021 laufende multinationale randomisiert-kontrollierte Zulassungsstudie freigegeben.

Ergebnis

Bis heute ist der BSD alleiniger Hersteller eines einzigartigen Zelltherapeutikums, das möglicherweise eine derzeit meist tödliche Komplikation der allogenen

Stammzelltransplantation kurieren kann. Das Zelltherapeutikum wird auf Vorrat ungerichtet hergestellt und in Flüssigstickstoff gelagert, so dass es für eine Patientenbehandlung unmittelbar zur Verfügung stehen kann. Der BSD positioniert sich mit diesem Projekt als Entwickler weiterer Zelltherapeutika in Partnerschaft nicht nur akademischer Zelltherapieprojekte.

Projektleitung:

Dr. phil. nat. Lisa-Marie Pfeffermann
AG Hämatopoietische Zellforschung, Bönig

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Bönig
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
- Prof. Dr. med. Peter Bader
- Dr. med. Zyrafete Kuci
- Dr. med. Selim Kuci
- Dr. rer. nat. Tom Appl

Kooperationen:

- Goethe Universität, Klinikum der Goethe Universität,
- Medac, IDUNN Prüfzentren
- Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, Universität Ulm,
- Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Hämato-Onkologie, KGU, Frankfurt a.M.
- Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, KGU, Frankfurt a.M.

Förderung:

WIPANO, Else-Kröner-Fresenius
Stiftung, Medac

Projektlaufzeit:

Seit 2013 – fortlaufend



Mesenchymale Stroma-/Stammzellen (Obnitix®)

für die klinische Anwendung

GMP-konforme Produktion an zwei Herstellungsstätten

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt (FFM) wurde ein GMP konformer Herstellungsprozess entwickelt, um aus dem Knochenmark gesunder Spender das marktfähige Gewebeprodukt Obnitix®, bestehend aus Mesenchymalen Stroma-/Stammzellen (MSC), herzustellen. Initial als MSC-FFM entwickelt, besitzt jetzt die Firma Medac GmbH als Pharmazeutisches Unternehmen die §4b Genehmigung zur Behandlung von Patienten mit schwerer Graft versus Host Erkrankung nach einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Präparat Obnitix. Die Medac GmbH erwartet mit

Beginn der Durchführung der Klinischen Studie „IDUNN“ neben der laufenden Klinikversorgung einen zusätzlichen Bedarf.

Gegenstand

Aus diesem Grund haben wir uns Anfang 2021 entschieden, mit einem Technologie Transfer die Obnitix GMP Herstellung in FFM zusätzlich an den Standort Ulm zu transferieren, um dort in Zukunft auch das Gewebeprodukt Obnitix herstellen zu können. Hierzu mussten die infrastrukturellen - technischen Voraussetzungen geschaffen werden, damit das Produkt mit derselben pharmazeutischen Qualität an beiden Standorten produziert werden kann. Ein Team aus GMP Operatoren aus beiden Instituten hatten die Aufgabe, den Technologie Transfer innerhalb eines Jahres von der Planung bis zur Erlangung der Herstellerlaubnis für Ulm umzusetzen. Zum Herstellungsprozess gehören das Auftauen der Vials aus der MSC Zellbank, die kontrollierte Expansion der Zellen, die Ernte, Formulierung und Abfüllung im Reinraum und der kontrollierte Einfrierprozess des Produktes mit anschließendem Transport nach FFM und die Lagerung im Kryotank in FFM (Depot).

Ergebnis

Die GMP Herstdokumentation wurde angepasst, die räumlichen Voraussetzungen mit Geräteausstattung und deren Qualifizierung umgesetzt, Materialien qualifiziert, Mitarbeiter in Trainings unter GMP Bedingungen in Reinräumen trainiert. Für die Qualitätskontrolle wurden produktspezifisch Analytische Methoden validiert und der Herstellprozess in Ulm validiert. Plangemäß erhielt die Herstellungsstätte Ulm mittlerweile im Februar 2022 die GMP Herstellerlaubnis für Obnitix. Seither können wir im Auftrag der Medac GmbH Obnitix für die Patientenversorgung innerhalb der §4b Genehmigung herstellen.

Projektleitung:

Dr. phil. nat. Lisa-Marie Pfeffermann
Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
AG Immunzelltherapeutika

Beteiligte Personen:

- Anna Hofmann,
- Dr. Eva-Maria Kuhn
- Silvia Hopfensitz
- Stefanie Nagel
- Aline Grepels
- Bettina Wistuba
- Dr. Immanuel Rode
- Dr. Dzenan Kilalic
- Dr. Thomas Appl
- Christine Jordan

Kooperationen:

- Beauftragtes Kundenprojekt der Medac GmbH

Projektlaufzeit:

02/2021 – 02/2022



Chimärische Antigenrezeptoren gegen Krebs

Zelltherapeutika für die klinische Versorgung

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Chimärische Antigenrezeptoren (CARs) sind molekulare Werkzeuge, die Immuneffektorzellen in die Lage versetzen, Zellen, die ein Krebsantigen auf der Oberfläche tragen, spezifisch zu erkennen und abzutöten. CARs werden gentherapeutisch in Immuneffektorzellen eingebaut (somatische Gentherapie). Auch wenn bisher die Zahl der als geeignet identifizierten Krebsantigene sehr begrenzt ist, haben mehrere Sorten CAR-modifizierter patienteneigener T-Zellen bereits Eingang in die klinische Versorgung gefunden.

Gegenstand

Zellbasierte Therapeutika werden regulatorisch als Medikamente behandelt. Der BSD hat spezielle Expertise in der Entwicklung derartiger Medikamente, die sich in vielerlei Hinsicht von konventionellen Medikamenten unterscheiden. Diese Expertise bringt der BSD regelhaft in klinisch-experimentelle Projekte von akademischen und industriellen Partnern ein. So haben wir bereits drei genetisch veränderte (mit CARs ausgestattete) Immuneffektorzellprodukte entwickelt und zur Unterstützung klinischer Prüfungen verfügbar gemacht. Wir achten hierbei darauf, bei jedem Projekt innovative Elemente einzubauen, um den Wissenszugewinn für die wissenschaftliche Gemeinschaft zu maximieren. Ein voll durchautomatisierter Herstellprozess für eine „konventionelle“ Zielstruktur (CD20), ein völlig neuartiger, virusvektorfreier Herstellprozess für ein CAR-T-Zell-Projekt gegen eine innovative Zielstruktur (SLAMF7) und eine unsterbliche Killerzelllinie, die mit Hilfe eines CARs für das Antigen Her2Neu spezifisch gemacht wurde, stellen das derzeitige Portfolio klinischer CAR-Effektorpräparate dar.

Ergebnis

Das CD20-CAR-T-Präparat hat der AG sehr frühzeitig den Zugang zur CAR-Ära ermöglicht, die klinische Studie (bi-zentrisch/national) wurde allerdings im Frühjahr 2021 wegen

Rekrutierungsschwäche eingestellt. SLAMF7-CAR-T und Her2Neu-NK92 werden in klinischen Prüfungen in den Indikationen Multiples Myelom (multi-zentrisch in vier EU-Ländern) bzw. Glioblastom (monozentrisch) geprüft. Entwicklung von fünf weiteren CAR-basierten Medikamenten in malignen und regenerativen Indikationen ist derzeit in Planung. Gleichzeitig arbeitet die Forschergruppe präklinisch an der Generierung neuer CARs und Untersuchung der potenziellen Eignung von CAR-Effektorzellen bei nicht-malignen Krankheiten.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Böning
AG Hämatopoietische Zellforschung, Böning

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn
- Univ.-Prof. Dr. med. Michael Hudecek
- Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Winfried Wels
- Prof. Dr. rer. nat. Zoltan Ivics
- PD Dr. med. Eva Rettinger

Kooperationen:

- Universität Carl Gustav Carus Dresden
- DRK-BSD Nord-Ost
- Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Paul-Ehrlich-Institut, Langen
- Georg-Speyer-Haus, Goethe-Universität Frankfurt am Main
- Klinikum der Goethe-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Hämato-Onkologie
- Universität Lille - Université Lille Nord de France
- Universität Mailand - Università degli Studi di Milano
- Universität Navarra - Universidad de Navarra

Förderung:

Europäische Union Horizon 2020,
BMBF, Else-Kröner-Fresenius Stiftung,
Industriemittel (Miltenyi)

Projektlaufzeit:

Seit 2013 – fortlaufend



Zytokin-induzierte Killerzellen gegen Krebs

Behandlung refraktärer Viruserkrankungen und solider Tumore

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Die Fähigkeit im Transplantat enthaltener T-Lymphozyten, residuelle Krebszellen aufzuspüren und auf immunologischem Wege zu eradizieren, wurde bereits von den Pionieren der Stammzelltransplantation erkannt und von Kolb und Kollegen als „Spenderlymphozyteninfusion“ (DLI) therapeutisch nutzbar gemacht. In Frühstadien des Rezidivs nach Stammzelltransplantation kann so in vielen Fällen eine dauerhafte Remission erzielt werden. Allerdings ist eine gefürchtete, nicht selten tödliche Komplikation der DLI die Spender-gegen-Empfänger Krankheit (GvHD),

insbesondere bei nicht optimal HLA-gematchten Spender-Empfänger-Konstellationen, welche in den vergangenen Jahren dank Verbesserungen der peri-Transplantations-Medikation in die Routine eingegangen sind.

Gegenstand

Die Kultivierung von DLI in bestimmten Zytokincocktails verbessert deren Fähigkeit, Leukämiezellen zu identifizieren, und vermindert gleichzeitig deren Allo-Reaktivität, d.h. sie verursachen weniger GvHD. Wir haben in den vergangenen Jahren optimierte Protokolle für die Herstellung von klinischen CIK-Zell-Präparaten entwickelt, u.a. im Hinblick auf Skalierung und Stabilisierung. Im Sinne einer kontinuierlichen Weiterentwicklung der CIK-Zellen als Immuntherapieplattform haben wir weiterhin virusantigen-spezifische CIK-Zellen mit dualer anti-leukämischer und anti-viraler Wirkung sowie CAR-modifizierte CIK-Zellen mit Zielstrukturen auf hoch refraktären soliden Tumoren des Kindesalters entwickelt, welche in den nächsten Jahren in klinische Prüfungen gebracht werden sollen (Vollantrag beim BMBF wurde im Februar 2022 eingereicht). Unser CIK-Zell-Präparat ist mit einer „Krankenhausaussnahme“ gem. §4b AMG in Deutschland zum Inverkehrbringen genehmigt, wovon wir allerdings mangels regelhafter Kostenübernahme durch die Krankenkassen derzeit nicht Gebrauch machen können.

Ergebnis

Die Herstellbedingungen für CIK-Zellen wurden substanziell verbessert, das Produkt zunehmend höher auflösend charakterisiert. Die Rekrutierung in eine Phase I/II-Studie bei Kindern und Erwachsenen wurde Ende 2021 abgeschlossen. CIK-Zellen wurden als Therapieplattform weiterentwickelt zur Behandlung refraktärer Viruserkrankungen und solider Tumoren.

Projektleitung:

PD Dr. med. Eva Rettinger
AG Rettinger

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Bönig
- Univ.-Prof. Dr. med. Peter Bader
- Dr. phil. nat. Sabine Hünecke
- PD Dr. med. Michael Merker
- Dr. phil. nat. Melanie Bremm

Kooperationen:

- Goethe Universität, Klinikum der Goethe Universität
- Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Hämatologie, KGU, Frankfurt a.M.
- Johannes-Gutenberg Universität Mainz
- Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Förderung:

Else-Kröner-Fresenius Stiftung,
Sander-Stiftung

Projektlaufzeit:

Seit 2013 – fortlaufend



Phase I-Studie mit CAR-modifizierten NK-Zellen

(CAR2BRAIN)

Intrakranielle Injektion bei Patienten mit HER2-positivem Glioblastom

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Die Expression von chimären Antigenrezeptoren (CARs) in zytotoxischen Lymphozyten ist eine vielversprechende Strategie für die adoptive Krebsimmuntherapie mit Effektorzellen definierter Spezifität. CARs sind Transmembranproteine, die aus einem extrazellulären, tumorspezifischen Antikörperfragment (scFv) bestehen. Dieses ist mit einer oder mehreren intrazellulären Signaldomänen verknüpft, die nach Erkennung des Zielantigens die Aktivierung der Effektorzelle auslösen. Neben T-Lymphozyten stellen auch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) eine wertvolle Effektorzellpopulation dar. Basierend auf der klinisch einsetzbaren humanen NK-Zelllinie NK-92 wurde der kontinuierlich expandierende Zellklon NK-92/5.28.z abgeleitet, der einen CAR mit Spezifität für das Tumor-assoziierte Antigen HER2 (ErbB2) enthält. Dieses liegt bei einem hohen Anteil an Glioblastomen und vielen anderen soliden Tumoren überexprimiert vor.

Gegenstand

Es wurden GMP-konforme Verfahren zur Herstellung von klinischen Dosen von NK-92/5.28.z-Zellen entwickelt und die Investigator-initiierte klinische Phase-I-Studie CAR2BRAIN (NCT03383978, clinicaltrials.gov) als monozentrische Studie am Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt begonnen, um die Durchführbarkeit und Sicherheit dieses Ansatzes bei Patienten mit rezidiviertem, HER2-positivem Glioblastom zu prüfen. Im abgeschlossenen ersten Teil der Studie zur Dosiseskulation wurden die Patienten während einer Rezidivoperation durch direkte Injektion einer Einzeldosis von NK-92/5.28.z-Zellen in die Wand der Resektionshöhle behandelt.

Ergebnis

Die maximal tolerierte Dosis für eine intrakranielle Applikation der NK-92/5.28.z Zellen wurde identifiziert, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind. Aktuell werden erste Patienten mit wiederholten, wöchentlichen Injektionen von NK-92/5.28.z behandelt. Es zeigt sich weiterhin eine sehr gute Verträglichkeit.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- Prof. Dr. Halvard Bönig
- Dr. Elizabeth Ehrend
- Dr. Stefanie Herkt
- Patricia Manns
- Dr. Annette Romanski
- Lee, Seo-Youn

Beteiligte Institute:

- Institut für Transfusionsmedizin Dresden

Kooperationen:

- Institut für Tumorbologie und experimentelle Therapie, Frankfurt (Prof. Dr. Winfried Wels)
- Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie (PD Dr. med. Michael Burger, Prof. Dr. med. Joachim Steinbach, Prof. Dr. med. Christian Senft)
- Edinger Institut, Universitätsklinikum Frankfurt (Prof. Dr. med. Karl Plate)

Förderung:

BMBF Cluster für individualisierte Immunintervention (Ci3), LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT) Frankfurt, Else-Kröner Fresenius Stiftung

Projektlaufzeit:

06/2018 – fortlaufend



Passive Immunisierung gegen CMV

Phase I Studie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Infektionen durch das Cytomegalovirus (CMV) stellen im Rahmen von Stammzelltransplantation ein erhebliches medizinisches Problem dar. Der Einsatz antiviraler Medikamente ist aufgrund von Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen sowie teilweise durch Begleiterkrankungen der Patienten limitiert. Unter 10.000 Blutspendern

identifizierten wir 20 „Elite“-Spender mit Antikörpern außergewöhnlich hoher Neutralisationskapazität und breiter Wirksamkeit gegen unterschiedliche CMV-Stämme. Diese Antikörper wurden im Rahmen einer klinischen Studie als Plasmatransfusion an Patienten verabreicht.

Gegenstand

Im Rahmen einer Dosis-Findungsstudie erfolgte bei 12 Patienten die Transfusion von Plasmen mit hochpotenten Anti-CMV-Antikörpern. Unmittelbar vor Transfusion, 30min, 2, 4 und 7 Tage nach Transfusion wurde das Patientenblut hinsichtlich Konzentration transfundierter Antikörper untersucht. Zudem wurde die Wirksamkeit transfundierter Antikörper untersucht.

Ergebnis

Mit der wöchentlichen Transfusion von jeweils 2 Plasmapräparaten konnte die Zieldosis erreicht werden. Es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Während in der Kontrollgruppe 30 % der Patienten eine CMV-Reaktivierung zeigten, blieben die Patienten mit optimaler Dosierung von Anti-CMV-Plasmen infektionsfrei.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Ramin Lotfi (M.Sc. Clinical Research),
Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Prof. Dr.
med. Christian Sinzger

Beteiligte Personen:

- Prof. Dr. med. Donald Bunjes
- Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Döhner
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- PD Dr. Adalbert Krawczyk
- Dr. med. Elisa Sala
- Mira Alt
- Dagmar Stohr
- Martina Winkelmann

Kooperationen:

- Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen
- Insitut für Virologie, Universitätsklinikum Ulm

Förderung:

Else-Kröner Fresenius Stiftung
(2019 - 2021)

Projektlaufzeit:

2018 – 2020



CAR-T Zellquantifizierung

Bestimmung der Expansion von CAR-T Zellen unter CAR-T Therapie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Die Behandlung mit CAR-T Zellen ist in den letzten Jahren durch Zulassung einiger CD19 spezifischer Präparate (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagene Maraleucel, Brexucabtagen autoleucel) zur klinischen Routine geworden. Das Monitoring der Expansion von CAR-T Zellen nach Infusion wird von klinischen Anwendern als Verlaufsbeobachtung gewünscht und kann bei Therapieentscheidungen unterstützen.

Gegenstand

Wir haben quantitative PCR assays basierend auf dem Taqman Realtime-PCR Prinzip für die vier CD19 spezifischen CAR-T Zellpräparate etabliert. Wir können damit intraindividuell und semiquantitativ die Expansion und die Präsenz von CAR-T positiven Zellen indirekt durch Nachweis der CAR-T Konstrukt-DNA durchführen. Zur Quantifizierung wird das CAR-T spezifische Signal auf ein Housekeeping-Gen (ASMA) normalisiert. Hieraus können wir die relative Anzahl an CAR-T Kopien im Vergleich zur Gesamtzahl der kernhaltigen Zellen im Blut bestimmen. Als Einheit geben wir CAR-T Kopien pro 1000 Zellen bzw. CAR-T Kopien pro µg DNA an. Da das Verhältnis zwischen CAR-T Zellen und nicht CAR-T Zellen individuell bei Behandlung unterschiedlich ist, sind die Ergebnisse der Messungen zwischen Patienten nur bedingt vergleichbar, jedoch im individuellen Verlauf aussagekräftig.

Ergebnis

Wir führen aktuell für 2 Kliniken regelmäßige CAR-T Zellbestimmungen durch. Zeitpunkte für die Messung von CAR-T Zellen sind in der Regel nach 1, 2 und 4 Wochen, danach nach Bedarf z.B. monatlich. Häufig ist ein gutes klinisches Ansprechen mit einer signifikanten CAR-T Zellexpansion verbunden. Umgekehrt ist schlechtes Ansprechen häufig mit einer schwachen oder fehlenden CAR-T Zellexpansion verbunden. Ein positiver Nachweis von CAR-T Zellen aus Liquorflüssigkeit ist bei Patienten mit neurologischen Komplikationen ebenfalls gelungen.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel
- Dr. biol. hum. Elisa Amann
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode
- Anita Richter
- Sowmya Gowdavalley

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm, Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen, Transplantationskliniken

Förderung:

Wilhelm-Sander-Stiftung
(7/2019-07/2021), DFG (11/2021)

Projektlaufzeit:

2019 – 2021



Ausgewählte Publikationen zum Thema Zelltherapie

- Nowakowska P, Romanski A, Miller N, Odendahl M, Bonig H, Zhang C, Seifried E, Wels WS, Tonn T. Clinical grade manufacturing of genetically modified, CAR-expressing NK-92 cells for the treatment of ErbB2-positive malignancies. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:25-38
- Amann EM, Rojewski MT, Rodi S, Fürst D, Fiedler J, Palmer A, Braumüller S, Huber-Lang M, Schrezenmeier H, Brenner RE. Systemic recovery and therapeutic effects of transplanted allogenic and xenogenic mesenchymal stromal cells in a rat blunt chest trauma model. *Cytotherapy* 2018;20:218-231.
- Matko S, Manderla J, Bonsack M, Schmitz M, Bornhauser M, Tonn T, Odendahl M. PRAME peptide-specific CD8(+) T cells represent the predominant response against leukemia-associated antigens in healthy individuals. *Eur J Immunol* 2018;48:1400-1411.
- Gómez-Barrena E, Rosset P, Gebhard F, Hernigou P, Baldini N, Rouard H, Sensebé L, Gonza-lo-Daganzo RM, Giordano R, Padilla-Eguiluz N, García-Rey E, Cordero-Ampuero J, Rubio-Suárez JC, Stanovici J, Ehrnthaller C, Huber-Lang M, Flouzatz-Lachaniette CH, Chevallier N, Donati DM, Ciapetti G, Fleury S, Fernandez MN, Cabrera JR, Avendaño-Solá C, Montemurro T, Panaitescu C, Veronesi E, Rojewski MT, Lotfi R, Dominici M, Schrezenmeier H, Layrolle P. Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial. *Biomaterials* 2019;196:100-108.
- Prapan A, Suwannasom N, Kloypan C, Chaiwaree S, Stefen A, Xiong Y, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäuml H. Surface Modification of Hemoglobin-Based Oxygen Carriers Reduces Recognition by Haptoglobin, Immunoglobulin, and Hemoglobin Antibodies Coatings. 2019;9:1-16.
- Bieback K, Fernandez-Muñoz B, Pati S, Schäfer R. Gaps in the knowledge of human platelet lysate as a cell culture supplement for cell therapy: a joint publication from the AABB and the International Society for Cell & Gene Therapy. *Transfusion*. 2019;59:3448-3460.
- Rojewski MT, Lotfi R, Gjerde C, Mustafa K, Veronesi E, Ahmed AB, Wiesneth M, Körper S, Sensebé L, Layrolle P, Hellem S, Schrezenmeier H. Translation of a standardized manufacturing protocol for mesenchymal stromal cells: A systematic comparison of validation and manufacturing data. *Cytotherapy* 2019;21:468-482.
- Burger MC, Zhang C, Harter PN, Romanski A, Strassheimer F, Senft C, Tonn T, Steinbach JP, Wels WS. CAR-Engineered NK Cells for the Treatment of Glioblastoma: Turning Innate Effectors Into Precision Tools for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* 2019;10: 2683.
- Kremer H, Gebauer J, Elvers-Hornung S, Uhlig S, Hammes HP, Beltramo E, Steeb L, Harmsen MC, Sticht C, Klueter H, Bieback K, Fiori A. Pro-angiogenic Activity Discriminates Human Adipose-Derived Stromal Cells From Retinal Pericytes: Considerations for Cell-Based Therapy of Diabetic Retinopathy. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:387.
- Kronstein-Wiedemann R, Klop O, Thiel J, Milanov P, Ruhland C, Vermaat L, Kocken CHM, Tonn T, Pasini EM. K562 erythroleukemia line as a possible reticulocyte source to culture Plasmodium vivax and its surrogates. *Exp Hematol* 2020;82:8-23.
- Torres Crigna A, Uhlig S, Elvers-Hornung S, Klüter H, Bieback K. Human Adipose Tissue-Derived Stromal Cells Suppress Human, but Not Murine Lymphocyte Proliferation, via Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity. *Cells* 2020;9:2419.
- Matko S, Akgün K, Tonn T, Ziemssen T, Odendahl M., Antigen-shift in varicella-zoster virus-specific T-cell immunity over the course of Fingolimod-treatment in relapse-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2020;38:101859.
- Fiori A, Uhlig S, Klüter H, Bieback K. Human Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cells Inhibit CD4+ T Cell Proliferation and Induce Regulatory T Cells as Well as CD127 Expression on CD4+CD25+ T Cells. *Cells* 2021;10:58. doi:10.3390/cells10010058
- Eitler J, Wotschel N, Miller N, Boissel L, Klingemann HG, Wels W, Tonn T. Inability of granule polarization by NK cells defines tumor resistance and can be overcome by CAR or ADCC mediated targeting. *J Immunother Cancer* 2021;9:e001334. doi:10.1136/jitc-2020-001334
- Jetani H, Navarro-Bailon A, Maucher M, Frenz S, Verbruggen C, Yeguas-Bermejo A, Vidrales-Vicente B, Gonzales M, Rial Saborida J, Kraus S, Mesterann K, Thomas S, Bonig H, Luu M, Monjezi R, Mouggiakakos D, Sauer M, Einsele H, Hudecek M. Siglec-6 is a novel target for CAR T-cell therapy in acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2021;138:1830-1842.
- Schäfer R, Spohn G, Bechtel M, Bojkova D, Baer PC, Kuci S, Seifried E, Ciesek S, Cinatl J. Human Mesenchymal Stromal Cells Are Resistant to SARS-CoV-2 Infection under Steady-State, Inflammatory Conditions and in the Presence of SARS-CoV-2-Infected Cells. *Stem Cell Reports* 2021;16:419-427



COVID

Als sich zum Jahresbeginn 2020 innerhalb kürzester Zeit COVID-19 zu einer weltweiten Pandemie entwickelte, galt es die Bevölkerung vor einer SARS-CoV-2 Infektion zu schützen. Dies geschah durch Einschränkungen im öffentlichen Leben und durch sogenannte Lock-Downs. Gleichzeitig erfolgte eine Priorisierung innerhalb des Gesundheitswesens zur Aufrechterhaltung der Notfall- und Intensiv-medizinischen Versorgung. Von diesen Maßnahmen waren die transfusionsmedizinischen Einrichtungen stark betroffen. Der DRK-Blutspendedienst musste fortan unter nie zuvor praktizierten Kontaktbeschränkungen die regionale Versorgung mit Blut- und Plasmaspenden zu jeder Zeit sicherstellen. Gleichzeitig wurden innovative Konzepte zur Überwindung der Pandemie von den wissenschaftlichen Arbeitsgruppen in den Instituten entwickelt, erforscht und erfolgreich angewendet.

Der DRK-Blutspendedienst war maßgeblich in enger Kooperation mit universitären Forschungsabteilungen, u.a. den Instituten für Virologie an der Goethe Universität Frankfurt, der Charité Berlin und der Universität Ulm beteiligt an der Entwicklung spezifischer PCR-Pool-Testverfahren und der Aufschlüsselung von SARS-CoV-2 Varianten. Das PCR-Pool-Testverfahren wurde zur Massen-Testung der Bevölkerung eingesetzt, kam aber auch den Mitarbeitenden im DRK-Blutspendedienst zu Gute, die fortan regelmäßig mehrmals wöchentlich eine Virus-PCR-Testung durchführen konnten. In kurzer Zeit wurden außerdem neue Antikörper-Nachweisverfahren etabliert, und gemeinsam mit dem Robert-Koch Institut wurden großräumige epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz dieser Antikörper in der Bevölkerung durchgeführt.

Ein kurzfristig verfügbares Therapeutikum zur Behandlung von COVID-19 ist das Rekonvaleszenten-Plasma. Dabei handelt es

sich um Blutplasma von Personen, welche die COVID-19-Infektion überstanden und eine Immunität gegen den Erreger entwickelt haben. In ihrem Blutplasma befinden sich Antikörper, die das Virus gezielt bekämpfen können. Forschungsgruppen etablierten bereits innerhalb der ersten Wochen nach Ausbruch der Pandemie wissenschaftliche Studien nach dem Arzneimittelgesetz zur Überprüfung des Wirkprinzips. Hierfür wurde in den Instituten Plasma von Rekonvaleszenten gewonnen. Bei der erfolgreichen Umsetzung des Forschungsprojektes arbeiteten die Institute im DRK-Blutspendedienst eng mit den örtlichen Universitätsklinika zusammen.

Mit Beginn der Impfungen gegen SARS-CoV-2 wurden Berichte über zwar sehr seltene, aber schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen bekannt. In einigen Fällen kam es zu lebensbedrohlichen thrombotischen Ereignissen, die als Vakzin-induzierte thrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet werden. Forschenden im DRK-Blutspendedienst gelang es, die Ursache dieser Arzneimittel-Nebenwirkung aufzuklären.

Schweregrad und Sterblichkeit der COVID-19 Erkrankung korrelieren stark mit dem Auftreten von Koagulopathien. Die immunologischen Arbeitsgruppen erforschten erfolgreich die Pathophysiologie dieser COVID-19-Antikörper-vermittelten Thrombusformation und entdeckten Zusammenhänge zwischen einer SARS-CoV-2 Infektion und dem Erythrozyten- und Hämoglobinstoffwechsel.

Die schnelle Neu-Ausrichtung der wissenschaftlichen Arbeiten der Forschungsgruppen im DRK-Blutspendedienst auf eine hoch-dynamische gesellschaftliche Herausforderung wurde ermöglicht durch die Einwerbung von öffentlichen Fördermitteln im zweistelligen Millionen-Euro-Bereich. Diese Einwerbung spiegelt die hohe Akzeptanz der Forschung im DRK-Blutspendedienst wider.

Entwicklung der SARS-CoV-2 PCR

Früherkennung von Corona-infizierten Mitarbeitenden im PCR Minipool-Verfahren

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Seit dem Ausbruch der SARS CoV-2 Pandemie im Frühjahr 2020 besteht ein Risiko für unseren Blutspendedienst als Versorgungs-kritische Einrichtung, dass die Blut-Versorgung durch einen erhöhten Krankenstand der Mitarbeiter gefährdet werden könnte.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt
AG Qualitätskontrolllabor

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Kai Hourfar
- Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Erhard Seifried

Kooperationen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Sandra Ciesek und Prof. Dr. med. Annemarie Berger, Institut für Virologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

03/2020 – fortlaufend



Gegenstand

Wir entwickelten ein SARS Pool-PCR Verfahren, bei dem bis zu 50 Abstrich-Proben in einem Ansatz analysiert werden können, ohne dass die diagnostische Sensitivität beeinträchtigt wird. Die Abstrich-Proben werden dabei zunächst für 5 Minuten in ein Archivgefäß mit Guanidinhydrochlorid inaktiviert. Dabei wird ein Teil der Viren von der Inaktivierungslösung aufgenommen. Anschließend werden die Abstrich-Proben erneut für 5 Minuten in ein Gefäß gegeben und dort ebenfalls von einer Lösung aufgenommen. Die Validierung ergab sowohl für die primären Röhrchen als auch für die Pool-Röhrchen vergleichbare CT-Werte.

Ergebnis

Mit der entwickelten SARS CoV-2 Minipool Methode können bis zum 5.000 Proben pro Tag untersucht werden. Neben dem Tragen von Masken, dem Einhalten eines Mindestabstandes wurden die Mitarbeiter in unserem Blutspendedienst zwei bis drei Mal pro Woche mit der SARS CoV-2 PCR untersucht. Durch das regelmäßige PCR Screening konnten Mitarbeiter in einer frühen SARS Infektionsphase identifiziert und anschließend isoliert werden. Diese Maßnahmen trugen dazu bei, dass Infektionsübertragungen verhindert wurden und der Krankenstand niedrig war. Der Versorgungsauftrag war dadurch zu keiner Zeit gefährdet.

SARS-CoV-2-Varianten

Gesamtgenom-Sequenzierung von SARS-CoV-2 Varianten

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Seit Dezember 2019 breitet sich das SARS-CoV-2 Virus aus und entwickelte sich innerhalb kürzester Zeit zu einer weltweiten Pandemie. Um neue Virusvarianten schnell zu entdecken und adäquat handeln zu können, beschloss die Bundesrepublik Deutschland am 19. Januar 2021 die Coronavirus-Surveillanceverordnung (CorSurV). Aufgrund dieser sollten Labore, die SARS-CoV-2 Proben untersuchen, Gesamtgenom Sequenzierdaten von SARS-CoV-2 erheben und diese Daten dem Robert-Koch-Institut (RKI) übermitteln.

Gegenstand

Basierend auf der Nanopore Sequenzierungs Technologie etablierten wir eine Methode zur schnellen Sequenzierung des kompletten SARS-CoV-2 Genoms. Dabei werden zur PCR Analyse von SARS-CoV-2 Testungen entnommene nasopharyngeale Abstriche als Ausgangsmaterial weiterverwendet. Diese neuentwickelte Analyse, beginnend mit der viralen RNA-Isolation bis zur Varianten Klassifikation und Befunderstellung, kann innerhalb von drei Arbeitstagen durchgeführt werden. Die gesammelten Daten wurden sowohl an das RKI gemeldet, als auch intern zur Beobachtung des Infektionsgeschehens (Aufretung/Häufung einzelner Mutationen, zeitliches Auftreten neuer Virusvarianten lokal in der Region Ulm) genutzt.

Ergebnis

- 1) Die Sequenzierungs-Ergebnisse sind abhängig vom verwendeten Puffer, in dem die Abstrich-Tupfer aufbewahrt werden, und dem zuvor bestimmten Ct Wert der Abstrich-Probe.
- 2) Nach erstmaligem Auftreten einer neuen lokal beobachteten Virusvariante (Alpha, Delta, bzw.

Omikron), übernahm diese binnen einer Woche das komplette Infektionsgeschehen.
3) Während bei der Alpha und Delta Variante 50-70 % der untersuchten Isolate zusätzliche Mutationen (neben den stammdefinierenden Mutationen) im S-Gen zeigten sind diese bei der Omikron Variante im S-Gen bisher selten.
4) Während Mutationen in den ORF6-8 Genen des Virus sowohl bei der Alpha als auch der Delta Variante sehr häufig waren, sind diese bei der Omikron Variante ebenfalls selten bis nicht beobachtbar. Dies könnte mit dem milderen Verlauf der Omikron Variante korrelieren, da die ORF6-8 Gene wahrscheinlich eine Rolle im Zusammenspiel zwischen Virus und Wirtsimmunsystem spielen.

Die Diagnostik der SARS-CoV-2 Varianten wird auch im Rahmen der COVID-19 eingesetzt, um die Bedeutung eines „Immune Escape“ für die passive Immuntherapie zu untersuchen.

Projektleitung:

Dr. med. Klaus Schwarz

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Marita Führer
- Sarah Radecke (TA)

Förderung:

COVID-19 Projekt (BMBF)

Projektlaufzeit:

02/2021 – 2023



SARS-CoV-2 Antikörpertestung

Neue Technologien schaffen Testkapazitäten

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Die SARS-CoV-2-Pandemie erforderte in kürzester Zeit sowohl PCR-Teste zur Diagnose der Infektion selbst als auch Antikörperteste zur Überwachung der Immunität nach Infektion oder Impfung. Wir untersuchten eine neue Technologie, die modifizierte Reagenzien und Methoden der Blutgruppenlabore für den Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern benutzt, auf ihre Tauglichkeit und auf Automatisierbarkeit.

Gegenstand

Die Kode-Technologie beruht auf synthetisierten kurzen Peptiden, hier des SARS-CoV-2-Spikeproteins, die über ein Lipid-Konstrukt in die Zellmembran von Testerythrozyten integriert

werden. Derartig präparierte Testerythrozyten tragen ein Teil des Spike-Proteins wie ein neues Blutgruppenantigen auf ihrer Oberfläche und reagieren mit antikörperhaltigen Blutproben positiv. Das Verfahren wurde validiert mit 130 Proben von rekonvaleszenten Plasmaspendern, die mit verschiedenen ELISA und im biologischen Plaque-Reduktions-Neutralisations-Test (PRNT) voruntersucht waren. Im Vergleich zu diesen etablierten Methoden zeigte die Kode-Technologie eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern. Anschließend wurde diese neue Technologie auf den Blutgruppenautomaten ERYTRA portiert, wo sie sich problemlos in die Routine des Blutgruppenlabors integrieren ließ. Es konnten bisher über 400 Proben von 65 Teilnehmern an der Impfstudie VACCID untersucht werden. Mit diesem neuen Verfahren konnte bei den Probanden semiquantitativ der Titeranstieg nach Impfung, der Titerabfall im Verlauf der nachfolgenden Monate und die anschließende erfolgreiche Boosterung im Herbst des Jahres 2021 dargestellt werden.

Ergebnis

Die Kode-Technologie zum Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern erwies sich als leistungsfähig und zuverlässig. Sie wurde erfolgreich in die Routine des immunhämatologischen Labors integriert und erlaubt die kostengünstige Untersuchung von Blutproben der SARS-CoV-2-Impfstudie VACCID. Die Kode-Technologie eröffnet kleineren Einrichtungen, oder auch Ländern mit schwächer entwickelten Gesundheitssystemen, die Möglichkeit des Antikörper-Screenings in einer Pandemie.

Projektleitung:

Dr. med. Christof Weinstock

Beteiligte Personen:

- Sabine Kaiser
- Dr. med. Chrysanthi Tsamadou

Kooperationen:

- Stephen Henry, Centre for Kode Technology Innovation, School of Engineering, Computer and Mathematical Sciences, Auckland, New Zealand



Projektlaufzeit:

03/2021 – 03/2023

MuSPAD Studie

Multilokale und Serielle Prävalenzstudie zu Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Institut für Transfusionsmedizin, Plauen

Ausgangslage

Der Nachweis der tatsächlichen Seroprävalenz gegen COVID-19 in der Bevölkerung ist entscheidend, um eine mögliche Untererfassung von Infizierten besser zu verstehen und dadurch Entscheidungen für mögliche Weiterführungen oder Beendigung von Interventionen abzuleiten. Sie ist auch notwendig, um eine präzise Bestimmung von Sterblichkeitsraten und schweren Krankheitsverläufen zu ermöglichen. Darüber hinaus erlauben Seroprävalenzstudien die Charakterisierung einer spezifischen Antikörperantwort, als ein essentieller Indikator für das Vorliegen eines Immunschutzes gegen SARS-CoV-2 ist.

Gegenstand

Ziel der Untersuchung war die deutschlandweite Ermittlung der Seroprävalenz im Pandemieverlauf mit einer sequenziellen multi-lokalen Seroprävalenzstudie (MuSPAD). Für diese vom Helmholtz-Zentrum in Braunschweig koordinierte nationale Studie wurde unser Institut als zentrales Labor für das SARS-CoV-2-Antikörper-Screening ausgewählt. Hier erfolgte neben dem Antikörper-Screening auch die Aliquotierung von Rückstellproben für die zentrale Biobank an der MHH Hannover.

Nach dem Zufallsprinzip wurden Teilnehmende in sieben Stadt- bzw. Landkreisen, jeweils zu zwei Zeitpunkten im Abstand von 3 bis 5 Monaten, rekrutiert. Anhand der Untersuchung von Blutproben auf SARS-CoV-2-AK wurden die Untererfassung gemeldeter Infektionen, die Infektionssterberate (IFR) und der Zusammenhang zwischen Seropositivität und demografischen, sozioökonomischen und gesundheitlichen Faktoren bestimmt, sowie selbstberichtete SARS-CoV-2-PCR-bzw. Antigen-Testergebnisse ausgewertet.

Ergebnis

Die Seroprävalenz bei Ungeimpften lag von Juli bis Dezember 2020 bei 1,3 bis 2,8 % und stieg zwischen Februar und Mai 2021 auf 4,1 bis 13,1 %

an. Bei Ungeimpften (35 %) lag die Seroprävalenz in Chemnitz bei 32,4 % (07/2021). Die Surveillance-Sensitivitäts-Ratio (SDR, Ratio angenommener Infektionen auf Grundlage der Seroprävalenz und der gemeldeten Infektionen) differierte zwischen den Studienorten zwischen 2,2 bis 5,1 bis 12/2020 und 1,3 bis 2,9 bis Juni 2021 und nahm im Studienverlauf ab. Die Infektionssterberate (IFR) reichte von 0,8 bis 2,4 % in allen Regionen, außer in Magdeburg, wo im November 2020 ein Wert von 0,3 % ermittelt wurde. Geringere Bildung war mit höherer, Rauchen mit geringerer Seropositivität assoziiert. Von 8,5 Personen in Quarantäne war im Durchschnitt eine Person infiziert. Die Seroprävalenz war nach der ersten Welle niedrig, stieg aber in der zweiten und dritten Welle erheblich an. Die Untererfassung nahm tendenziell im Verlauf der Pandemie ab.

Projektleitung:

DBC Kerstin Frank,
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- Dr. Knut Gubbe
- Dr. Andreas Karl
- Nadine Hildebrandt, Tina Scholze, Grit Ginzel, Daniel Dietzsch (Labor Plauen)

Kooperationen:

- Hannover Unified Biobank (HUB) Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
- Prof. med. Gérard Krause; Dr. Daniela Gornyk; Dr. Monika Strengert; Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig

Förderung:

Drittmittel der Helmholtz Gemeinschaft,
des MWK und der EU

Projektlaufzeit:

06/2020 – 08/2021



Nachweis von Antikörper gegen SARS-CoV-2

Bedeutung für die Qualifikation von Spendenden von Rekonvaleszenten-Plasma

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Die Pandemie mit SARS-CoV-2 hat weltweit die Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen gestellt. Die resultierende Entwicklungsaktivität im Bereich serologischer Testsysteme erwies sich als sehr wichtig nicht nur für Untersuchungen der Seroprävalenz in der Bevölkerung, sondern auch für das Screening und Monitoring der Antikörpertiter nach Infektion und/oder Impfung, etwa bei potentiellen Spendenden von Rekonvaleszenten-Plasma (RKP).

Gegenstand

Die Entwicklung serologischer Testsysteme mit hoher Sensitivität und Spezifität wurde

dadurch kompliziert, dass zunächst vor allem Probenmaterial hospitalisierter Patienten zur Verfügung stand, deren ernsterer Krankheitsverlauf mit einem anderen Verlauf der Serokonversion und der Antikörpertiter assoziiert war als mildere Verläufe von COVID-19. Letztere waren zumeist in der Bevölkerung anzutreffen. Andererseits stellten sich Patienten mit moderateren Verläufen als wichtige Spender für RKP zur Behandlung schwerer Verläufe von COVID-19 heraus (CAPSID; Eudra-CT2020-001310-38). Für die Testung der für diese Studie herangezogenen RKP-Spendenden wurden parallel Testplattformen verschiedener Hersteller (Abbott, EUROIMMUN, Roche, Snibe) herangezogen und mit dem Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) des Instituts für Virologie der Charité verglichen. Dabei stellten sich große Unterschiede in der Performance der kommerziellen Plattformen bezüglich Sensitivität und Spezifität heraus, wobei die Testparameter teils deutlich hinter den Angaben der Hersteller zurückblieben.

Ergebnis

In der vorliegenden Studie wurden vier Anti-SARS-CoV-2-Plattformen verglichen und validiert. Alle Plattformen korrelierten signifikant mit dem PRNT, wobei die Plattformen von EUROIMMUN und Roche die höchsten Sensitivitäten aufwiesen. Dies ist Anlass, die CE-markierten und für die klinische Diagnostik zugelassenen quantitativen Assays der beiden Firmen (Quantivac, Elecsys) für das Screening und die Qualifikation der RKP-Spendenden im Rahmen der Folgestudie (COVIC-19; Eudra-CT2021-006621-22) einzusetzen.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
Abteilung Immunzelltherapeutika

Beteiligte Personen:

- Carolin Ludwig
- Christiane Vieweg

Kooperationen:

- Charité Universitätsmedizin Berlin (Dr. Victor Cormann, Univ.-Prof. Christian Drosten)
- Molekulare Virologie, Universität Ulm (Prof. Jan Münch)

Förderung:

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Projektlaufzeit:

04/2020 – 12/2021



COVID-19 Rekonvaleszenten-Plasma I

Immunstatus und Thrombozytenfunktion bei COVID-19 Rekonvaleszenten

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die SARS-CoV-2 Infektion verursacht COVID-19, eine Erkrankung die meist die Lungenfunktion mit unterschiedlichem Schweregrad beeinträchtigt. Das Immunsystem reagiert u.a. mit der Bildung von Antikörpern gegen das Virus, die auch nach der Genesung im Blutplasma noch vorhanden sind. Rekonvaleszenten-Plasma (RKP) könnte eine Therapieoption zur Behandlung von COVID-19 darstellen. Im Rahmen der CORE-Studie (COVID-19 Rekonvaleszenten-Plasma) wurden wesentliche Merkmale des Immunsystems und der Thrombozytenfunktion untersucht.

Gegenstand

Das Studienkollektiv besteht aus Plasmaspender im Alter von 18 bis 60 Jahren, die COVID-19 durchgemacht haben sowie aus Kontrollspendern, die nicht an COVID-19 erkrankt waren. Die Verlaufsstudie sah vor, bei den Probanden im Abstand von etwa 4 Wochen jeweils eine 2. und 3. Blutentnahme vorzunehmen. Aus den Blutproben erfolgten Laboranalysen verschiedener Parameter des Immunsystems und der Thrombozytenfunktion sowie der Aufbau einer Biobank. Aus den archivierten Proben wurden Antikörpertiter und Plasmaproteine gemessen und molekulargenetische Untersuchungen vorgenommen. Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte in einer REDCap® Datenbank.

Ergebnis

Für die CORE-Studie wurden 152 RKP-Spender und 113 Kontrollspender rekrutiert, von denen überwiegend auch eine 2. und 3. Probe zur Verfügung steht. Die Analysen des erworbenen

Immunsystems und der Thrombozytenfunktion zeigten keine Unterschiede zwischen den RKP- und den Kontrollspendern. Bei RKP-Spendern wurde jedoch eine erhöhte Konzentration von P-Selektin festgestellt, ein Protein, das von aktivierten Thrombozyten ins Plasma abgegeben wird. Die P-Selektin Konzentration nimmt im Verlauf ab. Die Untersuchung von Monozyten deuten auf Veränderungen im Bereich der angeborenen Immunität bei den Rekonvaleszenten hin. Bei Personen, die Long-COVID-Symptome entwickelten war der initiale Antikörpertiter niedriger, als bei nicht an Long-COVID Erkrankten.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter

Beteiligte Personen:

- Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback
- Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska
- Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert
- Rebecca Müller

Kooperationen:

- Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen
- Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Förderung:

Sonderfördermaßnahme COVID-19 des Landes Baden-Württemberg

Projektlaufzeit:

07/2020 – 12/2021



SARS-CoV-2 Rekonvaleszenten-Plasma II

Plasmapheresen für die klinische CAPSID-Studie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Zur Durchführung einer multizentrischen klinischen Studie zur Anwendung von Rekonvaleszenten-Plasma bei schwerem COVID-19 initiierten wir bereits im März 2020 ein Programm zur Entnahme von Plasma von genesenen Spendern. In die CAPSID-Studie sollten 106 Patienten eingeschlossen werden. Insgesamt sollten 53 Patienten je 3 Plasmaeinheiten bekommen.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier,
Dr. med. Sixten Körper, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Erhard Seifried – AG COVID-19

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Thomas Appl
- Prof. Dr. med. Michael Schmidt
- Dr. rer. nat. Kai Hourfar
- Dr. rer. medic. Markus Rojewski, Diplombiologe
- Prof. Dr. med. Lotfi, MSc Clincial Research
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- Dr. med. Dzenan Kilalic
- Univ.-Prof. Dr. med. T. Bakchoul
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
- Rebecca Müller
- PD Dr. med. Richard Schäfer
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn
- Dr. med. Thomas Burkhardt
- Frau M. Holl

Kooperationen:

- Universitätskliniken in Homburg, Hannover, Greifswald, Lübeck.
- Institut für Virologie der Charité
- Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm.

Förderung:

Bundesministerium für Gesundheit

Projektlaufzeit:

2020 – 2022



Gegenstand

Spender wurden in 8 Entnahmezentren in Deutschland rekrutiert. Die Spender konnten frühestens 14 Tage nach Ausheilung einer SARS-CoV-2-Infektion zur Spende zugelassen werden. Voraussetzung für die Anwendung der Plasmen in der Studie war der Nachweis von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern. Der Antikörper-Nachweis erfolgte mit einem aufwändigen Test der Neutralisation von lebendem Virus in der Zellkultur.

Ergebnis

Insgesamt konnten 144 Spender (41 % Frauen, 59 % Männer; mittleres Alter 40 Jahre) rekrutiert werden, bei denen 319 Plasmapherese-Spenden durchgeführt wurden. Die Mehrheit der Spender hatten eine leichte oder mittelschwere COVID-19 Erkrankung. Die Titer der neutralisierenden Antikörper variierten stark zwischen den Spendern (von < 1: 20 bis > 1: 640). Die Spenderfaktoren (Geschlecht, Alter, AB0-Blutgruppe, Körpergewicht) korrelierten nicht signifikant mit dem Antikörpertiter. Wir beobachteten eine signifikante positive Korrelation der Neutralisationstiter mit der Anzahl der berichteten COVID-19-Symptome und mit der Zeit von der SARS-CoV-2-Diagnose bis zur Plasmapherese. Neutralisierende Antikörperspiegel waren bei 58 % der Wiederholungsspender über die Zeit hinweg stabil. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Antikörpertiter und der Anzahl der Symptome. Im Rahmen der CAPSID-Studie konnten alle Patienten mit Plasmen gemäß Studienprotokoll versorgt werden. Wir zeigten die Machbarkeit der Sammlung einer großen Anzahl von Plasmaprodukten von Rekonvaleszenten nach einem harmonisierten Studienprotokoll für eine randomisierte klinische Studie. Diese Erfahrungen waren wegberetend für die weitergehende klinische Prüfung COVIC-19.

Die CAPSID-Studie

Klinische Anwendung von Rekonvaleszenten-Plasma

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Zu Beginn der COVID-19 Pandemie initiierten wir eine klinische Studie zur Anwendung von Plasma von genesenen Spendern nach einer SARS-CoV-2-Infektion (Rekonvaleszenten-Plasma, RKP) bei Patienten mit schwerem COVID-19. Grundlage für den Einsatz von Plasma von Genesenen bildeten ältere Studien zum Einsatz von Plasma, u.a. bei der Spanischen Grippe oder bei der SARS-1 und MERS-Epidemie.

Gegenstand

In 13 deutschen Krankenhäusern wurden Patienten zufällig entweder zur Kontrollgruppe (n=52) oder zur RKP-Gruppe zugeteilt (n=53). Die Studie hat untersucht, ob Patienten mit RKP weniger häufig an Tag 21 nach Beginn der Behandlung noch eine schwere COVID-19 Erkrankung hatten. Weiterhin wurden das Überleben und die Dauer der intensivmedizinischen und stationären Behandlung untersucht.

Ergebnis

An Tag 21 hatten in der Kontrollgruppe noch 43,4 % der Patienten eine schwere Erkrankung und in der RKP-Gruppe nur 32,7 % der Patienten. Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,32). In der Plasmagruppe zeigte sich auch ein Trend zu kürzeren Zeiten bis zur klinischen Besserung (40 Tage, p=0,27) und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (20 Tage, p=0,24). Bei den Patienten in der Plasmagruppe, die eine höhere oder niedrigere kumulative Menge neutralisierender Antikörper erhielten, trat ein Behandlungserfolg bei 56,0 % bzw. 32,1 % der Patienten ein. Die Gruppe mit den hohen Titern wies signifikant kürzere Intervalle bis zur klinischen Besserung oder bis zur Krankenhausentlassung und ein besseres Gesamtüberleben auf (nach 60 Tagen 92 % in der Hochdosis-Plasmagruppe versus 68 % in der Kontrollgruppe; p=0,02). Die Gabe von

RKP zusätzlich zur Standardbehandlung führte zu keinem signifikanten Unterschied beim Behandlungserfolg. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch einen Hinweis auf einen Nutzen von RKP bei den Patienten, die eine größere Menge neutralisierender Antikörper erhielten. Diese Erkenntnisse wurden im Design der weiteren Therapiestudie COVIC-19 berücksichtigt.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier,
Dr. med. Sixten Körper, Univ.-Prof.
Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried – AG COVID-19

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Thomas Appl
- Prof. Dr. med. Michael Schmidt
- Dr. rer. nat. Kai Hourfar
- Dr. rer. medic. Markus Rojewski, Diplombiologe
- Prof. Dr. med. Lotfi, MSc Clincial Research
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- Dr. med. Dzenan Kilalic
- Univ.-Prof. Dr. med. T. Bakchoul
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
- Dr. med. Rebecca Müller
- PD Dr. med. Richard Schäfer
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn
- Dr. med. Thomas Burkhardt

Kooperationen:

- Klinische Studienzentren: Universitätskliniken Ulm, Berlin (Charite CVK), Marburg, Frankfurt, Homburg, Freiburg, Tübingen, Greifswald, Dresden, Mannheim, Klinikum Stuttgart, Klinikum Karlsruhe, Klinikum Landshut. Institut für Virologie der Charité. Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm.

Förderung:

Bundesministerium für Gesundheit

Projektlaufzeit:

2020 – 2022



Nachbeobachtung der CAPSID-Studie

Untersuchungen zu Long-COVID nach mildem und schwerem Verlauf

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Bislang gibt es wenige Untersuchungen zum Einfluss von Rekonvaleszenten-Plasma (RKP) auf Long-COVID-19. Die Plasmaspender der initialen CAPSID-

Studie hatten zumeist einen milden bis moderaten und die Studienpatienten einen schweren Verlauf der Erkrankung. Spender und Patienten decken daher ein breites Spektrum der Erkrankung ab. Die Patienten wurden im Rahmen der CAPSID-Studie zur Hälfte mit RKP behandelt. Die verlängerte Nachbeobachtung ist dazu geeignet Erkenntnisse zum Langzeitverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion zu generieren und mögliche Langzeiteffekte von RKP zu untersuchen.

Gegenstand

Spender und Patienten der CAPSID-Studie wurden erneut kontaktiert und gebeten an der Langzeitbeobachtung teilzunehmen. Die Studienteilnehmer konnten persönlich zu einer Untersuchung im Studienzentrum vorstellig werden. Neben Untersuchungen war auch ein strukturiertes Interview zur Erfassung des aktuellen medizinischen Status und die Erhebung der Lebensqualität mit Fragebögen durchgeführt worden. Teilnehmer, die nicht im Zentrum vorstellig werden wollten oder konnten wurden zum Teil telefonisch kontaktiert und befragt. Neben allgemeinen Routinelaborparameter wurden auch die sogenannten neutralisierenden Antikörper mit dem Goldstandard des Lebendvirus-Tests bestimmt.

Ergebnis

Von 75 Patienten sind nach Tag 60 sieben verstorben, 47 Patienten wurden in die verlängerte Nachbeobachtung eingeschlossen. Von den 149 Spendern wurden 111 eingeschlossen. Die Erhebung der Daten ist abgeschlossen. Die Datenbank wird geschlossen und zur Analyse vorbereitet.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Dr. med. Sixten Körper, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried – AG COVID-19

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Thomas Appl
- Prof. Dr. med. Michael Schmidt
- Dr. rer. nat. Kai Hourfar
- Dr. rer. medic. Markus Rojewski, Diplombiologe
- Prof. Dr. med. Lotfi, MSc Clincial Research
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- Dr. med. Dzenan Kilalic
- Dr. med. Alexandra Ulrich
- Univ.-Prof. Dr. med. T. Bakchoul
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
- Rebecca Müller
- PD Dr. med. Richard Schäfer
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn
- Dr. med. Thomas Burkhardt

Kooperationen:

- Klinische Studienzentren: Universitätskliniken Ulm, Berlin (Charite CVK), Marburg, Frankfurt, Homburg, Freiburg, Tübingen, Greifswald, Dresden, Mannheim, Klinikum Stuttgart, Klinikum Karlsruhe, Klinikum Landshut, Institut für Virologie der Charité, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm.

Förderung:

Bundesministerium für Gesundheit

Projektlauzeit:

2020 – 2022



Die COVIC-19-Studie

Anwendung von Plasma von Geimpften und Genesenen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Ergebnisse von klinischen Studien bei COVID-19 sprechen für einen positiven Effekt der Behandlung mit Rekonvaleszenten-Plasma (RKP), wenn dieses sehr hohe Titer von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 enthält und besonders früh im Krankheitsverlauf bei vulnerablen Patienten gegeben wird. Die Verfügbarkeit von Impfungen in Kombination mit einer überstandenen COVID-19 Erkrankung führt zur Bildung besonders hoher Konzentrationen von Antikörpern gegen SARS-CoV-2. Diese können von gezielt ausgewählten Spendern mit einer Plasmapherese entnommen werden.

Gegenstand

Im Rahmen eines Europäischen Konsortiums (Support E) wurde eine Studie zum Einsatz von RKP mit sehr hohen Konzentrationen von SARS-CoV-2 Antikörpern, die COVIC-19 Studie (Convalescent plasma in vulnerable individuals with COVID-19) initiiert. In der klinischen Studie soll die Wirksamkeit einer sehr frühen, hochdosierten Therapie bei einer ausgewählten, besonders vulnerablen Patientengruppe untersucht werden. Die vulnerablen Gruppen sind dabei definiert als Patienten mit einem COVID-Alter ab 70 und bislang nicht (ausreichend) gegen das Coronavirus immunisiert sind (Kohorte 1) oder Patienten, die aufgrund von schweren Begleiterkrankungen oder deren Therapien in ihrer Immunabwehr eingeschränkt sind (Kohorte 2). Diese Patientengruppen haben ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung. Insgesamt sollen 680 Patienten (Kohorte 1: 340 Patienten, Kohorte 2: 340 Patienten), voraussichtlich 226 Patienten in Deutschland in der Studie behandelt werden. Die Patienten werden zufällig den zwei Gruppen zugeteilt: entweder Standardtherapie alleine (Kontrollarm) oder Standardtherapie + Rekonvaleszenten-Plasma mit sehr hohen Antikörperkonzentrationen (Plasmagruppe). Begleitend werden ausführliche Untersuchungen zu Virusvarianten und zur Antikörperbildung bei den Patienten durchgeführt.

Ergebnis

Der Deutsche Teil der Studie wurde von der Bundesoberbehörde und der federführenden Ethikkommission zustimmend bewertet. Die ersten Herstellungserlaubnisse liegen in unseren Instituten vor. Mit der Entnahme von hoch-titrigen Plasmen von superimmunisierten Spendern wurde begonnen. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Plasma auch eine Wirksamkeit gegen aktuell neue Virusvarianten besitzt.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Dr. med. Sixten Körper, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried AG COVID-19

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Thomas Appl
- Prof. Dr. med. Michael Schmidt
- Dr. rer. nat. Kai Hourfar
- Dr. rer. medic. Markus Rojewski, Diplombiologe
- Prof. Dr. med. Lotfi, MSc Clincial Research
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- Dr. med. Youhai Li
- Dr. rer. nat. Simone Hoffmann
- Univ.-Prof. Dr. T. Bakchoul
- Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
- Dr. med. Rebecca Müller
- Dr. med. Joachim Schwäble
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn
- Dr. med. Thomas Burkhardt
- Marianne Holl

Kooperationen:

- Klinische Studienzentren: Universitätskliniken Ulm, Berlin (Charite CVK), Tübingen, Havelland-Klinikum Brandenburg, Klinikum Stuttgart, Diakonieklinikum Stuttgart, Elblandklinikum Riesa, Klinikum Chemnitz und weitere.
- Institut für Molekulare Virologie, Universität Ulm

Förderung:

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Projektlauzeit:

2021 – 2023



COVID-19 Rekonvaleszenten-Plasma III

Pathogen-inaktiviertes Plasma zur Behandlung von Patienten mit SARS-CoV-2

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Die Lungenkrankheit COVID-19 ist eine lebensbedrohliche Komplikation einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 verläuft in zirka 10 bis 15 % der Fälle schwer und macht in ungefähr 5 % der Fälle eine intensivmedizinische Behandlung notwendig. Zum Zeitpunkt der Aufnahme dieses Projektes gab es kein für COVID-19 zugelassenes spezifisches Medikament. Vor dem Hintergrund der begrenzten Kapazitäten für Intensivbetten und Beatmungsmaschinen war es bei einer weiteren Ausschreitung der Pandemie zwingend erforderlich, schnell verfügbare

Behandlungsmethoden einzusetzen, um das Fortschreiten der Erkrankung einzudämmen und eine Beatmung der Patienten zu verhindern.

Gegenstand

Ziel des Projektes war die Bereitstellung von rekonvaleszenten Plasma zur Behandlung von Patienten im Rahmen einer behördlichen Notfall-Genehmigung. Gemeinsam mit der Corona Ambulanz des Universitätsklinikums Dresden wurden mehrere hundert Rekonvaleszente, ehemals stationäre Patienten, auf Vorliegen von hochtitrigen neutralisierenden Antikörpern gescreent. Geeignete Spender wurden für eine Plasmaspende rekrutiert. Um das Plasma Pathogen-inaktiviert und in je 3 Beuteln a 200 ml eingefroren. Alle Prozesse wurden validiert und waren Bestandteil der Genehmigung durch die Landesdirektion Sachsen. Wir konnten in kurzer Zeit einen Plasmen mit hohem Gehalt an neutralisierenden Antikörpern herstellen und diese Präparate für die Kliniken hinaus zugänglich machen. Die Präparate konnten auch außerhalb von klinischen Studien bei Patienten eingesetzt werden, die die engen Einschlusskriterien einer klinischen Prüfung nicht erfüllten.

Ergebnis

Besonders in der zweiten Welle der Corona-Pandemie Ende 2020 und Anfang 2021 wurden die Präparate stark nachgefragt. Zu dieser Zeit wurden vor allem immungeschwächte Patienten behandelt. In der Summe wurden mit dem rekonvaleszenten Plasma aus Dresden 246 Patienten behandelt. Hierfür wurden nahezu 500 rekonvaleszente Spender gescreent und zur Plasmapherese eingeladen, sofern sie hohe neutralisierende Antikörper aufwiesen. Von den 246 verabreichten Plasmen gingen 234 an sächsische Kliniken. 12 Präparate aus Dresden wurden Kliniken in Frankfurt, Ulm und Berlin und Homburg/Saar für Patienten nach Stammzelltransplantation zur Verfügung gestellt. Eine Auswertung dieser Anwendungsbeobachtung zeigte eine deutliche Besserung der Symptomatik bei immunsupprimierten Patienten, die selber keine Antikörper gegen SARS-CoV-2 gebildet hatten.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- Dr. Mathias Johnsen
- Dr. Beate Haubold
- Dr. Martina Wohsmann
- Dr. Kerstin Frank
- Dr. Andreas Karl

Beteiligte Institute:

- Institut für Transfusionsmedizin, Plauen

Kooperationen:

- Medizinische Klinik und Poliklinik III; UKL Dresden (Univ.-Prof. Dr. Bornstein, PD Dr. Rodionov, Prof. Dr. Kolditz)
- Klinik für Anästhesiologie, UKL Dresden (Univ.-Prof. Dr. Thea Koch, Prof. Dr. Spieß)
- Institut für Virologie, Charité, Berlin (Dr. Victor M. Corman, Univ.-Prof. Christian Drosten)

Förderung:

Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt

Projektlaufzeit:

06/2020 – 12/2021



Verbessert eine Therapie mit Plasma die Prognose?

Plasma rekonvaleszenter oder vakzinierter Patienten in COVID-19 Patienten

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg

Ausgangslage

In die Studie wurden 133 Patienten randomisiert: 68 erhielten PLASMA (medianes Alter 68J; range 36-95J), CONTROL (n=65; medianes Alter 70J; range 38-90). Die Intention-to-Treat Analyse zeigte eine non-signifikant kürzere Zeit zum IMPROVEMENT bei Patienten mit PLASMA (median 12.5 days, 95 %-CI verglichen mit Patienten in der CONTROL Gruppe (median 18 Tage, 95 %-CI [11; 28]), Hazard-Ratio 1.24, 95 % Confidence Intervall [0.83; 1.85], p=0.30. Insgesamt 27 Patienten starben (PLASMA, n=12; CONTROL, n=15). Kein signifikanter Unterschied (p=0.80).

Gegenstand

Eine Subgruppen Analyse zeigte einen klinischen Vorteil bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, anderen Krebsarten oder Immundefizienzen (n=71). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung war 13 Tage (95 %-CI für PLASMA) gegenüber 32 Tagen (95 %-CI für CONTROL.). 6 Patienten in PLASMA (18.2 %) und 10 in CONTROL (28.6 %) starben. In den anderen Gruppen starben 11 Patienten, davon 6 Patienten in PLASMA (18.8 %) und 5 in CONTROL (16.7 %). Nebenwirkungen unterschieden sich nicht zwischen PLASMA (rekonvaleszent) oder PLASMA (vakziniert). Keine bisher unbekanntes Nebenwirkungen der Plasma Therapie wurden beobachtet oder berichtet.

Ergebnis

Plasma von rekonvaleszenten und vakzinierten Spendern verbessert die Prognose von COVID-19 Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen wie beispielsweise Krebs oder Immundefizienz. Plasma verbessert jedoch nicht die Prognose immunkompetenter Patienten mit anderen Risikofaktoren oder hohem Lebensalter.

Projektleitung:

Dr. med. Albrecht Leo, Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Meuer – AG Zelluläre Immunologie

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans-Georg Kräusslich
- Prof. Dr. rer. nat. h.c. mult. Ralf Bartenschlager
- PD Dr. med. Claudia Maria Denkinger (Dept. Infektiologie)

Kooperationen:

- Klinik für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Innere Medizin V, UKL Heidelberg
- Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg
- DKFZ - Deutsches Krebsforschungszentrum
- Sektion Klinische Tropenmedizin und Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

2020 – fortlaufend



Impfung gegen SARS-CoV-2

Serologische Neutralisationskapazität gegenüber besorgniserregenden Virusvarianten

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Eine Hauptfrage nach Vakzinierung gegen SARS-CoV-2 ist, wie schnell eine effiziente virusneutralisierende Immunität erreicht wird und wie lange sie anhält. Um geeignete Impfstrategien zum Aufbau eines immunologischen Schutzes auch gegen die jeweils verbreitetsten besorgniserregenden Varianten (VOC) zu ermitteln, ist ein systematischer Vergleich aller verfügbaren Impfstoffe erforderlich, insbesondere auch bei älteren und COVID-19-rekonvaleszenten Menschen.

Gegenstand

Neben den klassischen Antikörpertestsystemen bieten sich für das Monitoring der serologischen

Immunantwort insbesondere Surrogat-Neutralisationstests an, die im Gegensatz zu plaque reduction neutralization tests (PRNT) in S1-Laboren durchgeführt werden können. Diese Tests basieren darauf, dass SARS-CoV-2 mit der Rezeptorbindungsdomäne (RBD) seines Spike-Proteins an das auf diversen humanen Zellen exprimierte Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) andockt. Unter Verwendung rekombinanter Formen dieser beiden Proteine und auf Basis einer klassischen Sandwich-ELISA-Plattform lassen sich neutralisierende Antikörper, die die Interaktion zwischen RBD und ACE2 hemmen, nachweisen. Zudem lassen sich die Tests durch entsprechende Veränderungen der rekombinanten RBD-Proteine an neu auftretende Virusmutationen wie die Varianten Alpha bis Omikron anpassen. Dies ermöglicht zu erkennen, ob und inwieweit die aktuell zugelassenen Impfstoffe Antikörper induzieren und welche in der Lage sind, auch neuere Varianten in-vitro zu neutralisieren.

Ergebnis

Zwei unabhängige Vakzinierungsstudien mit 144 bzw. 190 Probanden zeigten, dass mRNA-haltige Impfstoffe starke und breit neutralisierende Antikörperreaktionen auslösten. Insbesondere heterologe Impfschemata (z.B. ChAdOx1/BNT162b2) sowie Impfungen bei COVID-19-rekonvaleszenten Individuen mit mRNA-Impfstoffen führten dabei zu signifikant höherem Schutz gegen SARS-CoV-2 einschließlich der 2021 vorherrschenden Varianten. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Impfung mit BNT162b2 unabhängig vom Alter (18 bis 98 Jahren) einen breiten und gegen die Varianten Alpha bis Gamma gerichteten Immunschutz aufbauten.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
Abteilung Immunzelltherapeutika

Beteiligte Personen:

- Carolin Ludwig
- Christiane Vieweg

Kooperationen:

- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm (PD Dr. Dorit Fabricius)
- Molekulare Virologie, Universität Ulm (Prof. Jan Münch)

Förderung:

Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg EU-Projekt, Horizon 2020 (SUPPORT-E, 101015756)

Projektlaufzeit:

04/2020 – 12/2022



Impfantworten auf die SARS-CoV-2 Impfung

Untersuchungen an immungeschwächten Patienten

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Immungeschwächte Patienten, insbesondere Krebspatienten, haben ein überhöhtes Risiko für schwere Verläufe einer COVID Erkrankung und erhielten daher Priorisierung bei der Vakzinierung. Unklar war allerdings, insbesondere bei Patienten, die krankheits- oder therapiebedingt keine Impfantikörper machen können, inwieweit sie von der Vakzinierung würden profitieren können.

Gegenstand

An diversen Kohorten von Patienten, die als Risikogruppe eingestuft wurden, haben wir nicht nur die Antikörperantwort, sondern auch die Antwort der anderen Achse des spezifischen Immunsystems, der T-Lymphozyten betrachtet. Die Messung von (Impf-)Antikörpern ist technisch einfach; für die Messung von T-Zell-Impfantworten musste ein funktionelles Assay entwickelt werden. Blutproben von Kohorten von Patienten unter Therapie wegen eines Knochenmarkkrebses des älteren Menschen (Multiples Myelom, MM), mehrere Jahre nach Stammzelltransplantation (Tx), unter Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper bei Krebs von Zellen der B-Zell-Linie (B-Zell-Lymphom, NHL – infolge des B-Zell-Mangels inhärent nicht in der Lage, Antikörper zu entwickeln) und unter Therapie mit anti-B-Zell-CAR-T-Therapie (CAR-T, ebenfalls ohne B-Zellen) wurden auf SARS-CoV-2-Vakzine spezifische Antikörper und T-Zellen untersucht.

Ergebnis

MM Patienten und Patienten nach Tx hatten ein substanzielles Risiko, keine bzw. stark erniedrigte Impfantikörper und/oder keine

spezifische T-Zell-Antwort auszubilden. NHL- oder CAR-T Patienten mit isolierter B-Zell-Aplasia erreichten erwartungsgemäß keine Serokonversion, generierten jedoch in allen Fällen eine T-Zell-Antwort. Die Mehrzahl dieser Risikopatienten profitiert nachweisbar von der SARS-CoV-2 Vakzinierung. Die Untersuchung zeigt jedoch auch, dass dezidierte Untersuchungen des Impferfolges für eine patientenindividualisierte Beratung angezeigt sind. Einsatz der Carrier vorbereitet.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Eliza Wiercinska
AG Hämatopoietische Zellforschung, Bönig

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Andrea Jarisch
- Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Bönig
- Helen Hellstern
- Shabnam Daqiq-Mirdad
- Prof. Dr. med. Evelyn Ullrich
- PD Dr. med. Gesine Bug

Kooperationen:

- Goethe Universität,
- KGU Kinder- und Jugendmedizin, Hämato-Onkologie
- KGU Medizinische Klinik, Hämato-Onkologie

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

2020 – 2021



DIAVAC Studie

Effektivität und Dauer der Immunantwort vor und nach COVID-19 Erkrankung oder SARS-CoV-2- Impfung

Institut für Transfusionsmedizin, Plauen

Ausgangslage

Die COVID-19 Pandemie stellt unser globales Gesundheitssystem vor größte Herausforderungen. Mittlerweile stehen effektive Impfstoffe für die Bevölkerung zur Verfügung. Nichtsdestoweniger werden Impfuntersuchungen und ggf. adaptierte Impfstrategien für bisher unzureichend untersuchte, vulnerable Bevölkerungs- und Patientengruppen wie Dialyse- und Organtransplantationspatienten dringend benötigt, nachdem beide mit 20 % bzw. 10 % Mortalität Hochrisikogruppen unter der SARS-CoV-2 Pandemie darstellen.

Gegenstand

Das Ziel der Studie war die Verlaufsbeobachtung des SARS-CoV-2- Immunschutzes auf humoraler und zellulärer Ebene an medizinischem Personal, Dialysepatient*Innen mit kompromittiertem Immunstatus sowie Organtransplantierte mit supprimiertem Immunstatus nach COVID-19-Erkrankung oder SARS-CoV-2-Impfung in nephrologischen Zentren. Über die Dauer von 18 Monaten wurden sowohl die Antikörper- als auch die zellulär bedingte Immunität und das klinische Bild in Bezug auf die COVID-19-Erkrankung in regelmäßigen Abständen ermittelt. Unser Labor testete die in den Dialysezentren entnommenen Proben in verschiedenen SARS-CoV-2-Antikörpertests (IgG quantitativ, IgA, IgG NCP und NeutralISA). Zur Nachuntersuchung wurden Rückstellproben aliquotiert und gefroren gelagert. Die Empfehlung zu Auffrischungsimpfungen wurde wissenschaftlich begleitet.

Ergebnis

Es zeigte sich eine deutlich verminderte Impfantwort bei nierentransplantierten Patientinnen und Patienten. Immun-supprimierte Personen sollten deshalb ihren Impfschutz überprüfen lassen. Erste Daten zeigen, dass die Gabe einer dritten Dosis bei transplantierten Patient*Innen die Impfantwort deutlich verbessert. Für die Studie wurden über 3.100 Menschen in sächsischen Dialysezentren beobachtet und getestet. Darunter auch medizinisches Personal sowie Dialysepatientinnen und -patienten (mit über 2.000 Personen die größte Gruppe). Hier konnten wir nach der zweiten Impfung bei 95 Prozent der Dialyse-Patienten ausreichend Schutz nachweisen. In den abschließenden Untersuchungen werden Daten zum Nachlassen der Immunantwort nach Impfung und zum Schutz gegen neue Virusvarianten im Verlauf erwartet.

Projektleitung:

DBC Kerstin Frank,
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- Dr. Andreas Karl
- Nadine Hildebrandt, MTA Scholze, MTA Ginzel, MTA Albert, Daniel Dietzsch
- Dr. Paola Ortiz-Montero

Beteiligte Institute:

- Institute für Transfusionsmedizin, Dresden

Kooperationen:

- Nephrologie, Medizinische Klinik III, am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (Univ.-Prof. Dr. med. Christian Hugo, Dr. med. Julian Stumpf)
- 27 Dialysezentren in Sachsen

Förderung:

Sächsisches Ministerium für
Wissenschaft und Kunst; Else Kröner
Fresenius Stiftung

Projektlaufzeit:

01/2021 – fortlaufend



Pathophysiologie der Vakzin-induzierten

thrombotischen Thrombozytopenie

Eine schwerwiegende Nebenwirkung der SARS-CoV-2-Impfung

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

Mit der zunehmenden Zahl von Impfungen gegen die COVID-19-Pandemie wurden Berichte über zwar sehr seltene, aber dennoch schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen der Impfung vorgelegt. In einigen der schwersten Fälle kommt es an ungewöhnlichen Stellen zu lebensbedrohlichen thrombotischen Ereignissen, die als Vakzin-induzierte thrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet werden. Die Pathophysiologie der VITT ist noch unklar, scheint aber der spontanen autoimmunen Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT) zu ähneln.

Gegenstand

Wie bei der aHIT entwickeln VITT-Patienten Antikörper gegen den Thrombozytenfaktor 4 (PF4), ohne dass sie kürzlich Heparin erhalten haben. Erste Studien unserer Arbeitsgruppe zur Diagnose und Behandlung von Patienten, die nach einer Impfung eine VITT entwickelten, zeigten, wie die Antikörper-vermittelte Thrombozytenaktivierung zur Entstehung einer VITT beiträgt. Diese Antikörper sind in der Lage, Thrombozyten zu aktivieren und über die Vernetzung des Fc- α -Rezeptors IIA auf der Thrombozytenoberfläche einen prokoagulanten Thrombozytenphänotyp zu induzieren. Darüber hinaus zeigten weitere Untersuchungen, dass die Thrombozytenaktivierung durch eine Immunglobulintherapie (IVIg) gehemmt werden kann. In Folgestudien haben wir die Wirkung von Antikoagulantien bei VITT untersucht. Als Methoden verwenden wir ein ex-vivo-Modell zur Thrombusbildung und in-vitro-Tests zur Analyse der Antikörperbindung und Thrombozytenaktivierung. Darüber hinaus werden prokoagulierende Thrombozyten mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Die Hemmung und Dissoziation von präformierten PF4-VITT-Komplexen wird durch Enzym-Immunoassays (EIA) bestimmt.

Ergebnis

Wir fanden, dass IgG von VITT-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine verstärkte Thrombusbildung induzieren. In einem flussbasierten ex-vivo-Modell wurde die gerinnungsfördernde Aktivität von VITT-IgG durch IVIG, Danaparoid, Argatroban, aber auch durch Heparin wirksam gehemmt. Heparin und Danaparoid hemmten nicht nur die Bindung von IgG an PF4, sondern waren auch in der Lage, die präformierten PF4/IgG-Komplexe wirksam zu dissoziieren.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Anurag Singh, Dr. med. Karina Althaus
AG Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Anurag Singh
- Dr. med. Karina Althaus
- Günalp Uzun
- Dr. rer. nat. Lisann Pelzl
- Filip Toma (cand. med.)
- Karoline Weich (MTA)
- Flavianna Rigoni (MTA)

Kooperationen:

- Universitätsklinikum Tübingen, NMI
Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut
an der Universität Tübingen

Förderung:

Interdisziplinäres Promotionskolleg
Medizin, Universität Tübingen,
Universitätsklinikum Tübingen

Projektlaufzeit:

2021 – fortlaufend



Antikörpervermittelter Thrombozytenmangel

Identifikation von Vakzin-induzierten Thrombozytopenien prokoagulanter Blutplättchen

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

Arterielle und venöse Thrombosen durch antikörpervermittelte Thrombozytopenien stellen eine Herausforderung in der Behandlung der Patienten dar. Neben der bereits bekannten Heparin-induzierten Thrombozytopenie konnten wir kürzlich bei der COVID-19 assoziierten Thrombose und bei Vakzin-induzierten Thrombozytopenien prokoagulante Blutplättchen identifizieren. Klinisch führend bei diesen Erkrankungen ist zunächst die Thrombozytopenie. Die Behandlung mittels Thrombozytentransfusion bietet jedoch weiteres Substrat für thromboembolische Ereignisse, da die Thrombozyten das thromboembolische Geschehen verstärken. Daher ist die frühe Differentialdiagnose der Thrombozytopenie entscheidend für die Therapie des Patienten.

Die aktuellen Testverfahren für die Diagnostik im Bereich der antikörpervermittelten thromboembolischen Thrombozytopenie sind jedoch in aller Regel wenig spezifisch.

Gegenstand

Wir beschäftigen uns mit der Charakterisierung dieser antikörpervermittelten thromboembolischen Thrombozytopenien und der Weiterentwicklung von diagnostischen Möglichkeiten, z.B. durch Durchflusszytometrie, Heparin-induzierte Plättchen-Aggregation (HIPA) oder Enzym-Immunoassay (EIA)-Testungen. Die Diagnostik in der immunvermittelten thrombotischen Thrombozytopenie stützt sich zumeist auf den Nachweis funktionell aktiver Antikörper. Um diese Antikörper zu identifizieren, gibt es jedoch wenige, nicht automatisierte Testverfahren. Diese sind im Vergleich zwischen verschiedenen Laboren wenig standardisiert und sehr aufwändig.

Ergebnis

Die Entwicklung neuer diagnostischer Testverfahren zum Nachweis immunologisch vermittelter Prokoagulanzen der Thrombozyten stellt damit eine vielversprechende Option in der Diagnostik der antikörpervermittelten prothrombotischen Erkrankungen dar. So konnten wir bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie, bei COVID-19 erkrankten Intensivpatienten und bei Patienten mit einer Vakzin-induzierten Thrombozytopenie eine immunvermittelte thrombotische Thrombozytopenie nachweisen. Die Zielantigene des Antikörpers unterscheiden sich zwischen den Erkrankungen. Die Thrombozyten dieser Patienten weisen neben der Thrombozytenaktivierung auch Marker der Prokoagulanzen auf. Schlussfolgernd stellen der Nachweis von P-Selektin und Phosphatidylserin positiven Thrombozyten vielversprechende Marker bei der Prokoagulanzen einer antikörpervermittelten thromboembolischen Thrombozytopenie dar.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul,
Dr. med. K. Althaus – AG Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Irene Marini
- Dr. rer. nat. Lisann Pelzl
- Dr. rer. Anurag Singh
- Karoline Weich (MTA)
- Simone Weit (MTA)

Kooperationen:

- Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, UKT Tübingen (Univ.-Prof. Dr. med. Peter Rosenberger)

Förderung:

Deutsche Herzstiftung e.V.

Projektlaufzeit:

2020 – fortlaufend



Komplementaktivierung bei COVID-19

Inwieweit persistiert eine Komplementaktivierung bei post-COVID-Patienten langfristig

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg

Ausgangslage

Die Aktivierung des Komplementsystems und damit seiner Effektorfunktionen (Opsonisierung, Immunmodulation, Lyse von Mikroorganismen) kann im Rahmen von Infektionen (einschließlich viraler Infektionen) erfolgen oder durch Immunkomplexe und apoptotisches Zellmaterial ausgelöst werden. Auch Serin-Proteasen der Gerinnungskaskade (z.B. Faktor XIIa, Thrombin, Plasmin) können eine Komplementaktivierung induzieren. Gleichzeitig können Effektormoleküle des Komplementsystems (z.B. C5a, sC5b-9) zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade beitragen.

Gegenstand

Bei Patienten mit schwerem COVID-19 Verlauf lässt sich eine Komplementaktivierung in Lungengewebe und anderen Organen sowie im peripheren Blut nachweisen (siehe Abb.1a). Plasmaspiegel von Komplement-Aktivierungsprodukten korrelieren dabei mit dem Schweregrad der Erkrankung. Im Vergleich zu hospitalisierten Influenza-Patienten ist der Grad der im peripheren Blut nachweisbaren Komplementaktivierung bei hospitalisierten COVID-19 Patienten erhöht. Beatmete COVID-19-Patienten zeigen zudem eine erhöhte Komplementaktivierung im Vergleich zu beatmeten Non-COVID-19 Patienten 16. Diese Befunde sprechen für eine Beteiligung des Komplementsystems an der Pathogenese von COVID-19.

Ergebnis

In eigenen Analysen konnte bei hospitalisierten Patienten mit schwerem Verlauf eine prolongierte Komplementaktivierung bis zu 64 Tagen nach Symptombeginn nachgewiesen werden. Ziel einer aktuellen Studie ist es zu überprüfen, inwieweit eine Komplementaktivierung bei post-COVID-Patienten langfristig persistiert und möglicherweise mit der Entwicklung einer Long-COVID-Symptomatik korreliert.

Projektleitung:

Dr. med. Jutta Schröder-Braunstein
AG Zelluläre Immunologie / SFB 938

Beteiligte Personen:

- Prof. Dr. med. Uta Merle

Kooperationen:

- Klinik für Gastroenterologie, Infektionen, Vergiftungen, Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Heidelberg

Förderung:

DFG

Projektlaufzeit:

2020 - fortlaufend



Thrombosegefahr bei COVID-19-Patienten

Antikörper-vermittelte prokoagulierende Thrombozytenbildung bei COVID-19 über AKT Signaling

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

Bei SARS-CoV-2 infizierten Patienten besteht ein potentiell höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse. Blutplättchen von Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion weisen einen prokoagulierenden Phänotyp auf. Die molekularen Mechanismen, die die Bildung von prokoagulant Thrombozyten bei COVID-19-Patienten regulieren, sind jedoch wenig bekannt. Wir vermuteten, dass die Aktivierung einer entscheidenden Kinase zur Bildung von prokoagulant Thrombozyten

führt. Wegen der zentralen Rolle des PI3K/AKT-Signalwegs für die Thrombozytenfunktion ist dieser Signalweg ein potenzielles therapeutisches Ziel, um die erhöhte Thrombosegefahr bei COVID-19-Patienten zu vermindern. Deshalb untersuchten wir die Rolle des AKT (auch bekannt als Proteinkinase B), dem wichtigsten nachgeschalteten Effektor des PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase)-Signalwegs (PI3K/AKT) in Thrombozyten von Patienten mit COVID-19.

Gegenstand

Thrombozyten, Sera und IgG wurden aus Blut von COVID-19-Patienten, die auf der Intensivstation (ICU) oder Normalstation lagen, isoliert und mittels Durchflusszytometrie, Western Blot, Immunfluoreszenz und Adhäsionstests analysiert. Anschließend wurden die prokoagulierenden Eigenschaften der Thrombozyten nach Inhibierung der AKT-Signalkaskade bewertet.

Ergebnis

COVID-19 Patienten, die sich auf der ICU befanden, entwickelten eine vermehrte Bildung an prokoagulierenden Thrombozyten durch IgG-Antikörper. Diese Aktivierung wird über einen FcγRIIA-abhängigen PI3K/AKT-Signalweg, aber ohne die Beteiligung des Integrins GPIIb/IIIa vermittelt. Die Hemmung der PI3K/AKT-Phosphorylierung führte zu einer Abnahme der prokoagulant Thrombozyten. Dies könnte therapeutisch eine vielversprechende Strategie zur Verringerung des Thromboserisikos bei Patienten mit schwerer COVID-19 darstellen.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Lisann Pelzl – AG Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Anurag Singh
- Dr. rer. nat. Irene Marini
- Jan Zlamal (MD/PhD Student)
- Karoline Weich (MTA)
- Wissam Abou-Khalel (MTA)
- Dr. med. Stefanie Hammer
- Günalp Uzun
- Dr. med. Karina Althaus

Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
2019 – 2021



Prokoagulante Plättchen bei COVID-19

Potenzieller Einfluss von cAMP auf COVID-19 Antikörper-vermittelte Thrombusformation

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

Thromboembolische Ereignisse sind eine gefürchtete Komplikation bei kritisch kranken COVID-19 Patienten. Wir identifizierten plättchenreaktive Antikörper in COVID-19 Patienten, welche in der Lage sind, die Bildung von sogenannten prokoagulant Plättchen zu induzieren. Diese werden durch eine erhöhte Expression von Phosphatidylserin charakterisiert und stehen im Verdacht, eine erhöhte Thrombinbildung und nachfolgend eine erhöhte Thromboseneigung zu fördern. Ein weiteres Verständnis über die Mechanismen, die zur Formation von Antikörper-vermittelten prokoagulant Plättchen und deren potenziellen Einfluss auf Thrombusformation, könnte daher die Ableitung neuer therapeutischer Ansätze zur Prävention thromboembolischer Ereignisse ermöglichen.

Gegenstand

Plättchen von gesunden Spendern wurden mit Seren oder Immunglobulin G von kritisch kranken COVID-19 Patienten inkubiert und mittels Durchflusszytometrie auf das Potenzial, prokoagulante Plättchen zu induzieren, untersucht. Die biologische Relevanz von Antikörper-vermittelten prokoagulant Plättchen auf Thrombusformation wurde mit einem neu etablierten ex-vivo Thrombosemodell untersucht.

Ergebnis

Wir konnten den Einfluss von plättchenreaktiven COVID-19 Antikörpern auf die Bildung von prokoagulant Plättchen sowie eine nachfolgend erhöhte Thrombosebildung nachweisen. Von besonderer klinischer Relevanz ist der Befund, dass die Erhöhung intrazellulären, zyklischen Adenosinmonophosphats mittels Iloprost zu einer signifikanten Reduktion der Thrombosebildung geführt hat. Diese Befunde deuten auf ein therapeutisches Potenzial von Iloprost in der Antikörper-vermittelten Thrombose bei COVID-19 hin.

Projektleitung:

Jan Zlamal (MD/PhD Student) - AG Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Jan Zlamal (MD/PhD Student)
- Dr. med. Karina Althaus
- Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Kooperationen:

- Blutspende Tübingen

Förderung:

Ministerium für Wissenschaft und Kultur Baden-Württemberg (MWK)

Projektlaufzeit:
2020 – 2021



Expression von Schlüsselenzymen

Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die Erythropoese und den Hämoglobinstoffwechsel

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Eine SARS-CoV-2-Infektion verursacht akute Atemnot und kann zu Multiorganversagen und Tod führen. Eine schwere COVID-19-Erkrankung wird zudem von einer reduzierten Erythrozytenzahl, niedrigen Hämoglobinspiegeln sowie erhöhten Serumkonzentrationen von Gesamtbilirubin und Ferritin begleitet. Darüber hinaus korrelieren Schweregrad und Sterblichkeit stark mit dem Vorhandensein von erythrozytären Vorläuferzellen im peripheren Blut zusammen mit Hypoxie, Anämie und dem Auftreten von Koagulopathien.

Gegenstand

Die funktionelle und wichtigste Rolle der Erythrozyten ist der Transport von Sauerstoff von der Lunge zu den Geweben mit Hilfe des eisenhaltigen Moleküls Hämoglobin. Daher können Veränderungen des Hämoglobins die Sauerstofftransportkapazität bei COVID-19-Patienten beeinträchtigen, was letztlich zu Hypoxie führt. Die genaue Pathogenese des SARS-CoV-2 ist jedoch noch immer nicht vollständig geklärt, da es gerade bei schweren Verläufen oft zu einer atypischen Form des akuten Atemnotsyndroms mit normalem Lungengasvolumen kommt. Dies deutet darauf hin, dass die Hypoxie aufgrund von anderen physiologischen Prozessen als der alveolären Dysfunktion entsteht. Eine mögliche Rolle könnten dabei Hämoglobinopathien und Zell-Eisenüberladung spielen. Im Rahmen dieses Projektes analysierten wir den Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel im Plasma sowie plasmareduzierten Vollblutproben bei intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patienten und Kontrollpersonen u. a. mittels Raman Trapping Mikroskopie sowie Massenspektrometrie. Zusätzlich infizierten wir erythrozytäre Vorläuferzellen, die von peripheren CD34+-Blutstammzellen gesunder Spender stammten, *in vitro* mit der SARS-CoV-2-alpha-Variante und differenzierten sie zu Erythrozyten.

Ergebnis

Intensivmedizinisch behandelte COVID-19-Patienten weisen Veränderungen in der Expression von Schlüsselenzymen auf, die am Eisen- und Hämoglobinstoffwechsel beteiligt sind. Erythrozytäre Vorläuferzellen können zwar von SARS-CoV-2 direkt infiziert werden, das Virus ist jedoch nicht in der Lage sich in diesen Zellen zu vermehren. Diese Erkenntnisse zur Infektion mit SARS-CoV-2 könnten helfen, neue Therapien für schwer an COVID erkrankte Patienten und Patienten mit Spätfolgen (Long-COVID) zu entwickeln.

Projektleitung:

Dr. Romy Kronstein-Wiedemann,
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- cand. med. OÄ Mandy Georgi
- Dipl.-Biol. Madeleine Teichert

Kooperation:

- PD Dr. Jan Wallenborn, Heliosklinik Aue
- Dr. Karin Schütze, Dr. Hesham Yosef, CellTool GmbH, Tutzing
- Dr. Sofia Traikov, Max-Planck-Institut für Zellbiologie und Genetik, Dresden
- Dr. Marlina Stadtmüller, Institut für Medizinische Virologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden
- Univ.-Prof. Dr. Thea Koch und Prof. Dr. Peter Spieth, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden

Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
03/2020 – fortlaufend



COVID-19 Immun-Monitoring

Änderungen messbarer Immunparameter gehen häufig klinischen Manifestationen voraus

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg

Ausgangslage

Seit Mitte März 2020 bis März 2021 wurden zirka 270 COVID-19 Patienten mit immunhistochemischen Methoden phänotypisiert. Serielle Analysen wurden bei schweren Krankheitsverläufen durchgeführt (insgesamt > 700 Proben; jeweils zirka 150 Leukozyten-Subpopulationen – bei Anwendung eines von uns mit einem internationalen Konsortium entwickelten Panels). Lymphopenie wurde als wichtiger Prognosemarker bestätigt. Ein zellulärer Marker für die Bildung von Antikörpern sind periphere Plasmablasten. Die Expansion dieser Zellen ist mit einer günstigen Prognose verbunden. Die Expansion hochaktiver CD8⁺T-Zellen zeigt die Reaktivierung latenter Viren an. Schwerkranke Patienten wiesen zudem niedrige Zahlen von CD8⁺T-Zellen und myeloischer dendritischer Zellen im peripheren Blut auf. Außerdem haben wir einen ausgeprägten CCR6⁺TH17-Phänotyp in der Population der zentralen CD4-Gedächtniszellen gefunden.

Gegenstand

Selbst in schweren akuten Fällen gehen Änderungen messbarer Immunparameter häufig den klinischen Manifestationen voraus. Viren induzieren eine innate Immunreaktion, deren Effektormoleküle von sogenannten "Interferon-induzierten Genen" (ISG) codiert werden. Die systemische Expression von ISGs im peripheren Blut könnte ein Biomarker sowohl für den Beginn als auch für den Schweregrad von COVID-19 sein, da das

Ausmaß der ISG-Expression auch eine prognostische Bedeutung beim ARDS hat.

Ergebnis

Ein Fehlen der spontanen ISG-Reaktion korreliert mit einer schlechteren Prognose (Reaktivierung von HSV und CMV). Kritisch kranke Patienten waren durch eine Hochregulation pro-inflammatorischer Zytokine und eine Reduktion Interferon-stimulierter Genen (ISG) nach Stimulation mit Toll-like-Rezeptor 7/8-Agonisten charakterisiert.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Thomas Giese

Beteiligte Personen:

- Prof. Dr. med. Uta Merle

Beteiligte Institute:

- Institute für Transfusionsmedizin, Dresden

Kooperationen:

- Klinik für Gastroenterologie, Infektionen, Vergiftungen, Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Heidelberg

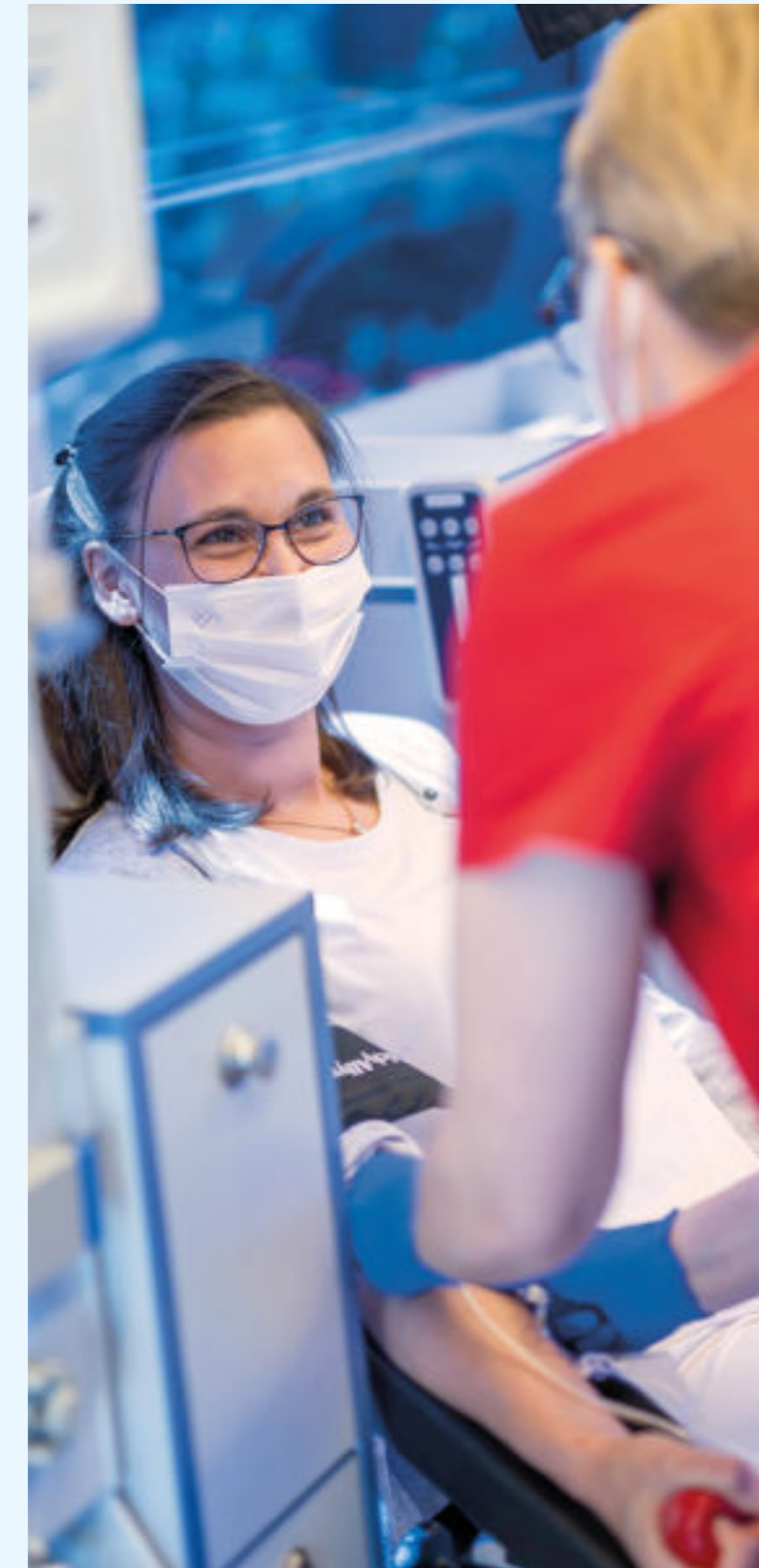
Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
03/2020 – 03/2021



Ausgewählte Publikationen zum Thema COVID

- Schmidt M, Hoehl S, Berger A, Zeichhardt H, Hourfar K, Ciesek S, Seifried E. Novel multi-plex swab method enables high efficiency in SARS-CoV-2 screenings without loss of sensitivity for screening of a complete population. *Transfusion* 2020;60:2441-2447.
- Tonn T, Corman VM, Johnsen M, Richter A, Rodionov RN, Drosten C, Bornstein SR. Stability and neutralising capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma. *Lancet Microbe* 2020;1:e63.
- Uzun G, Althaus K, Bakchoul T. No Correlation between Anti-PF4 and Anti-SARS-CoV-2 Antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;385:1334-1336.
- Jahrsdörfer B, Kroschel J, Ludwig C, Corman VM, Schwarz T, Körper S, Rojewski M, Lotfi R, Weinstock C, Drosten C, Seifried E, Stamminger T, Groß HJ, Schrezenmeier H. Independent Side-by-Side Validation and Comparison of 4 Serological Platforms for SARS-CoV-2 Anti-body Testing. *J Infect Dis* 2021;223:796-801.
- Uzun G, Althaus K, Singh A, Möller P, Ziemann U, Mengel A, Rosenberger P, Guthoff M, Petzold GC, Müller J, Büchsel M, Feil K, Henkes H, Heyne N, Maschke M, Limpach C, Nagel S, Sachs UJ, Fend F, Bakchoul T. The use of IV immunoglobulin in the treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood* 2021;138:992-996.
- Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, Karger C, Schwöbel J, Anders L, Faulhaber-Walter R, Schewe J, Martin H, Schirutschke H, Barnett K, Hüther J, Müller P, Langer T, Pluntke T, Anding-Rost K, Meistring F, Stehr T, Pietzonka A, Escher K, Cerny S, Rothe H, Pistrosch F, Seidel H, Paliege A, Beige J, Bast I, Steglich A, Gemhardt F, Kessel F, Kröger H, Arndt P, Sradnick J, Frank K, Klimova A, Mauer R, Grähler X, Anft M, Blazquez-Navarro A, Westhoff TH, Stervbo U, Tonn T, Babel N, Hugo C. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur* 2021;9:100178.
- Körper S, Jahrsdörfer B, Corman VM, Pilch J, Wuchter P, Blasczyk R, Müller R, Tonn T, Bakchoul T, Schäfer R, Juhl D, Schwarz T, Gödecke N, Burkhardt T, Schmidt M, Appl T, Eichler H, Klüter H, Drosten C, Seifried E, Schrezenmeier H. Donors for SARS-CoV-2 Convalescent Plasma for a Controlled Clinical Trial: Donor Characteristics, Content and Time Course of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies *Transfus Med Hemother* 2021;48:137-147.
- Althaus K, Marini I, Zlamal J, Pelzl L, Singh A, Häberle H, Mehrländer M, Hammer S, Schulze H, Bitzer M, Malek N, Rath D, Bösmüller H, Nieswandt B, Gawaz M, Bakchoul T, Rosenberger P. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood* 2021;137:1061-1071.
- Jahrsdörfer B, Fabricius D, Scholz J, Ludwig C, Grepels A, Lotfi R, Körper S, Adler G, Schrezenmeier H. BNT162b2 Vaccination Elicits Strong Serological Immune Responses Against SARS-CoV-2 Including Variants of Concern in Elderly Convalescents. *Front Immunol* 2021;12:743422. doi: 10.3389/fimmu.2021.743422
- Körper S, Weiss M, Zickler D, Wiesmann T, Zacharowski K, Corman VM, Grüner B, Ernst L, Spieth P, Lepper PM, Bentz M, Zinn S, Paul G, Kalbhenn J, Dollinger MM, Rosenberger P, Kirschnig T, Thiele T, Appl T, Mayer B, Schmidt M, Drosten C, Wulf H, Kruse JM, Jungwirth B, Seifried E, Schrezenmeier H. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in severe COVID-19 patients. *J Clin Invest* 2021;131:e152264. doi: 10.1172/JCI152264
- Tiwari-Heckler S, Rauber C, Longhi MS, Zörnig I, Schnitzler P, Jäger D, Giese T, Merle U. Dysregulated Host Response in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Induced Critical Illness. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab019. doi: 10.1093/ofid/ofab019.
- Rodionov RN, Biener A, Spieth P, Achleitner M, Hölig K, Aringer M, Mingrone G, Corman VM, Drosten C, Bornstein SR, Tonn T, Kolditz M. Potential benefit of convalescent plasma transfusions in immunocompromised patients with COVID-19. *Lancet Microbe* 2021;2:e138.
- Althaus K, Möller P, Uzun G, Singh A, Beck A, Bettag M, Bösmüller H, Guthoff M, Dorn F, Petzold GC, Henkes H, Heyne N, Jumaa H, Kreiser K, Limpach C, Luz B, Maschke M, Müller JA, Münch J, Nagel S, Pötzsch B, Müller J, Schlegel C, Viardot A, Bänzner H, Wolf M, Pelzl L, Warm V, Willinek WA, Steiner J, Schneiderhan-Marra N, Vollherbst D, Sachs UJ, Fend F, Bakchoul T. Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2-vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica* 2021;106:2170-2179.
- Seessle J, Hippchen T, Schnitzler P, Gsenger J, Giese T, Merle U. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings. *PLoS One* 2021;16:e0254129. DOI: 10.1371/journal.pone.0254129.
- Hammer S, Häberle H, Schlensak C, Bitzer M, Malek NP, Handgretinger R, Lang P, Hörber S, Peter A, Martus P, Mirakaj V, Gawaz M, Geisler T, Althaus K, Rosenberger P, Bakchoul T. Severe SARS-CoV-2 Infection Inhibits Fibrinolysis Leading to Changes in Viscoelastic Properties of Blood Clot: A Descriptive Study of Fibrinolysis in COVID-19. *Thromb Haemost* 2021;121:1417-1426.
- Seessle J, Hippchen T, Schnitzler P, Gsenger J, Giese T, Merle U. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings. *PLoS One* 2021;16:e0254129. DOI: 10.1371/journal.pone.0254129.



Molekulare

Hämatologie / Varia

Die Transfusionsmedizin als ein interdisziplinär ausgerichtetes medizinisches Fach hat enge Beziehungen zu den klinischen und operativen Fächern. Gleichzeitig unterhält die Transfusionsmedizin umfangreiche serologische, molekularbiologische, hämatologische und immunologische Laborverfahren auf den Arbeitsfeldern der Immunhämatologie, der Immungenetik und der Hämostaseologie. Der jeweilige Zuschnitt der klinisch-immunologischen und molekularen hämatologischen Leistungen differiert zwischen den Instituten im DRK-Blutspendedienst. Die jeweilige Ausrichtung bildet Standort-typisch die über Jahrzehnte gewachsene Zusammenarbeit mit den örtlichen Universitätsklinikum ab und findet in Konsequenz ihren Ausdruck in einer Instituts-typischen Profilbildung in den Forschungsabteilungen.

Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten liegt in der Erforschung der Entwicklung und der Funktion des Immunsystems. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen dem innatem Teil des Immunsystems, der auch ohne fremde Reize von Geburt an besteht und dem erworbenen Teil, der sich durch die Auseinandersetzung mit der Umwelt herausbildet. Erkenntnisse der letzten Jahre zeigen, dass zwischen den beiden Elementen sehr viele Überlappungen und strukturierte Austauschbeziehungen bestehen. Arbeitsgruppen im DRK-Blutspendedienst beschäftigen sich mit angeborenen Defekten und Fehlentwicklungen im Immunsystem. Diese gehen mit schwerwiegenden Funktionsverlusten und Krankheiten, teilweise bereits von Geburt an, einher.

Von hoher Bedeutung sind Interaktionen zwischen den verschiedenen Immunzellen und mit den löslichen Elementen im Immunsystem, wie dem Komplement oder den Immunantikörpern. Neuartige Medikamente, sogenannte Biologicals, erlauben es, therapeutisch direkt in das Regelwerk des Immunsystems einzugreifen. Forschende im DRK-Blutspendedienst widmen sich dem labor-diagnostischen Monitoring dieser Wechselbeziehungen um die Effekte zu verstehen und besser kontrollieren zu können. Von grundlegender Bedeutung ist die Erforschung der Wirkung chronischer Reize auf das Immunsystem, etwa durch Metallimplantate oder durch ein Überangebot an Glucose.

Auch der Bekämpfung und Heilung der Bluterkrankheit durch den Einsatz gentherapeutisch veränderter Zellen widmen sich Forschende im DRK-Blutspendedienst seit Jahren. Hier wurden zuletzt wichtige Zwischenziele auf dem Weg zu einem zukünftigen klinischen Einsatz erreicht.

Und nicht zuletzt finden neue klinisch-praktische Fragestellungen einen Widerhall in unseren Instituten, die damit, wie bei der Frauenmilch-Bank, präzise und hochkompetent auf lokale und regionale Bedürfnisse in unserem Gesundheitswesen eingehen können.

Die Forschungsarbeiten zeichnen sich aus, dass sie durch enge Kooperationen mit den jeweiligen Universitäten und namhaften wissenschaftlichen Institutionen und durch die langjährige Einwerbung von kompetitiven Forschungsmitteln ermöglicht werden. Die Bedeutung dieser Forschungen bemisst sich auch an dem Wissen, das durch die Auseinandersetzung mit dem jeweiligen komplexen Sachverhalt geschaffen wird. Wissen, das auch den alltäglichen Aufgaben und Herausforderungen einer transfusionsmedizinischen Einrichtung zugutekommt.

Pathophysiologie von Immundefekten

Analyse von Entwicklungs- und Funktionskomponenten des humanen Immunsystems

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Wie die SARS-CoV-2 Pandemie beispielhaft vor Augen führt, ist ein reguliertes, kompetentes Abwehrsystem notwendig, um in den Körper eindringende Erreger zu überwinden. Die Hauptaufgabe fällt dem Immunsystem zu, das mit seinen löslichen und zellulären Komponenten ein wichtiger Blutbestandteil ist, und das in seiner Komplexität noch weitgehend unverstanden ist.

Gegenstand

Immunzellen entwickeln sich aus Stammzellen des Knochenmarks. Dabei durchlaufen sie abgrenzbare

Differenzierungsschritten, bis sie ihre Funktion im peripheren Blut, in Organen des Immunsystems (Lymphknoten, Milz) und in den Geweben aufnehmen. Obwohl in Zell- oder Tiermodellen einzelne Entwicklungsschritte und Funktionalitäten der humanen Immunzellen nachgestellt werden können, ist eine integrierte Charakterisierung des humanen Immunsystems nur im Menschen nachvollziehbar. Ein Zugang, relevante Entwicklungs- und Funktionskomponenten der Immunzellen zu erkennen, ist dabei die Analyse angeborener, in den allermeisten Fällen genetischer Defekte von Patienten. Zur Analyse der molekularen Ätiologie und Pathophysiologie sequenzieren wir (Teil-) Genome der Patienten mit modernsten Methoden. So erfassen wir u.a. mit der Technologie der Nanoporesequenzierung (Oxford Nanopore) nicht nur kleinste krankheitsverursachende Veränderungen des Patientengenoms, sondern können auch große strukturelle Varianten aufdecken. Die funktionellen und strukturellen Konsequenzen dieser Varianten werden mit einer breiten Palette biochemischer und zellphysiologischer Untersuchungen validiert.

Ergebnis

Beispielhaft für die Forschungsaktivität der Arbeitsgruppe seien drei Ergebnisse berichtet: 1) Während einer regulären Aktivierung von Immunzellen werden zelloberflächen-gebundene Moleküle in die Zellen über einen Multikomponentenapparat internalisiert. Der Defekt einer neu charakterisierten Komponente (FCHO1) führt zum partiellen Funktionsausfall des Immunsystems. 2) Bei der Entwicklung der Lymphozyten muss eine adäquate Regulation von Energie- und Redoxprozessen erfolgen. Wenn das Protein FNIP1 verändert ist, können sich die Antikörper-produzierenden Zellen nicht normal entwickeln. Es kommt zum Antikörpermangel. 3) Wir haben eine Methode entwickelt „Natural Killer“ Zellen aus pluripotenten Stammzellen effizient zu generieren.

Projektleitung:

Dr. med. Klaus Schwarz

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Marita Führer
- Dr. rer. nat. Myriam Lorenz
- Dr. rer. nat. Doris Niewolik
- PD Dr. hum. biol. Ulrich Pannicke
- Ingrid Peter (TA)
- Eva-Maria Rump (TA)

Kooperation:

- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm (Prof. Dr. A. Schulz; PD Dr. M. Hönig, Dr. K. Felgentreff)
- Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Uniklinik Freiburg (Prof. Dr. S. Ehl)
- Dr. v. Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München (Prof. Dr. C. Klein)

Förderung:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Projektlaufzeit:

03/2019 – 03/2022



Komplementsystem und Checkpoint-Liganden

Eine neue Interaktion in der Immunregulation

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Inhibitorische Immun-Checkpoints sind entscheidend für die Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz des Immunsystems. Eine Überexpression von Checkpoint-Liganden kann bei verschiedenen Tumorarten Immun-Escape-Mechanismen unterstützen.

Erste Untersuchungen legten eine Interaktion zwischen dem Checkpoint-Liganden PD-L1 und dem Komplementsystem nahe. Daher untersuchten wir die Interaktion zwischen der Aktivierung des Komplementsystems und einer Hochregulierung des Checkpoint-Liganden PD-L1.

Gegenstand

Um zu zeigen, ob und wie die Aktivierung des Komplementsystems zu einer Hochregulierung des Checkpoint-Liganden PD-L1 führt, analysierten wir peripheres Blut von PNH-Patienten, die mit Inhibitoren der Komplementkaskade an C3 oder C5 therapiert wurden, sowie von Gesunden. Wir bestimmten die terminalen Komplementkomponenten (TCC, sC5b-9) und lösliches PD-L1 im Serum von COVID-19-Patienten, da bei SARS-CoV-Infektionen eine sehr starke Aktivierung des Komplementsystems beschrieben wurde. Ergänzend verwendeten wir ein in vitro Modell der AB0-inkompatiblen Transfusionsreaktion.

Ergebnis

Unsere Untersuchungen zur Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg der Komplementaktivierung (AP) zeigten, dass die C3b- und/oder iC3b-Opsonisation eine Hochregulierung der PD-L1-Synthese und Oberflächenexpression induziert. Die AP-vermittelte Hochregulation von PD-L1 kann durch Hemmung des Komplementfaktors C3, aber nicht von C5 blockiert werden. Dies hat klinische Relevanz für die Therapie von PNH-Patienten mit einem C3 versus einem C5-Inhibitor.

Ex-vivo-Proben von COVID-19-Patienten zeigten sowohl hohe Konzentrationen von Komplementaktivierungsmarkern als auch von sPD-L1 im Serum. Dies spricht für eine Interaktion zwischen dem Komplementsystem und der Checkpoint-Rezeptor-Liganden-Achse. Dies könnte möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der adaptiven Immunantwort führen.

Insgesamt moduliert jede proximale Komplementaktivierung (unabhängig vom initiierten Weg) die Checkpoint-Rezeptor-Liganden-Achse. Wir konnten eine mechanistische Verbindung zwischen Komplement und dem Checkpoint-Liganden PD-L1 nachweisen. Dieser neu beschriebene Mechanismus der Interaktion zwischen Komplementsystem und Checkpoint-Liganden könnte auch bei Komplementaktivierung z.B. bei Transfusionsreaktionen eine Rolle spielen.

Projektleitung:

Dr. B. Höchsmann, Univ.-Prof Dr. med. Schrezenmeier AG Komplement

Beteiligte Personen:

- Dr. med. A. Marx-Hofmann
- Dr. med. S. Körper

Kooperationen:

- Central Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnosis, University Hospital, Innsbruck, Austria
- Institute of Pharmacology of Natural Products and Clinical Pharmacology, Ulm University, Ulm, Germany;
- Department of Internal Medicine II + V, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Projektlaufzeit:

2020 – 2023



Gentherapie für die Hämophilie A

Endothelzellen als Zielzellen für die Gentherapie

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Bei Hämophilien (sog. Blutererkrankungen) besteht zumeist ein angeborener Mangel an einem Blutgerinnungsfaktor. Bislang waren die Patienten auf regelmäßige Infusionen des fehlenden Gerinnungsfaktors angewiesen. In den vergangenen Jahren konnten gentherapeutische Ansätze für die Hämophilie A und die Hämophilie B erfolgreich in die klinische Anwendung gebracht werden. Die behandelten Patienten zeigten meist einen deutlichen Rückgang von Blutungsereignissen – spontan oder nach Verletzungen und einen dauerhaften Anstieg der Aktivität des betroffenen Gerinnungsfaktors.

Gegenstand

Bei Patienten mit der Hämophilie A besteht ein Mangel der Gerinnungsfaktors VIII (FVIII). FVIII wird zu einem großen Teil in den Endothelzellen – das sind Zellen die Blutgefäße oder andere Gefäßstrukturen innen auskleiden- sowie in Blutplättchen produziert. Zu einem geringeren Ausmaß erfolgt die Produktion von FVIII auch in Leberzellen. Bei den bisher im klinischen Einsatz befindlichen Gentherapien für die Hämophilie A dienen Leberzellen als Zielstruktur. Dieser Zelltyp ist für einen Gentransfer mit Vektoren auf Basis von Adeno-assoziierten Viren (AAV) sehr gut erreichbar. In der klinischen Anwendung der Gentherapie für die Hämophilie A erwies sich die therapeutische Effizienz eines AAV-basierten Gentransfers von FVIII in Leberzellen als wenig berechenbar. Zudem zeigten sich bei hohen Dosierungen Anzeichen von Stress in den behandelten Leberzellen. Ziel des Projektes ist es, einen Gentherapieansatz für die Hämophilie A zu entwickeln, bei dem Endothelzellen, der natürliche Bildungsort von FVIII, als Zielgewebe dienen. Natürlich vorkommende AAV sind in Endothelzellen jedoch wenig effizient.

Ergebnis

Es konnten neuartige AAV Vektoren entwickelt werden, mit denen es möglich ist, Endothelzellen für eine Gentherapie zu erreichen. In unserer Arbeitsgruppe werden derzeit Endothel-spezifische Expressionskonstrukte für den Gerinnungsfaktor VIII entwickelt. Mit Hilfe der Vektoren der Arbeitsgruppe Büning sollen diese FVIII Expressionskonstrukte in unterschiedlichen Arten von Endothelzellen in vitro und im Mausmodell in vivo eingebracht werden, um Effizienz und Sicherheit eines Endothel-basierten Gentherapieansatzes für die Hämophilie A präklinisch zu untersuchen.

Projektleitung:

Dr. med. Joachim Schwäble
AG Molekulare Therapie, Schwäble

Beteiligte Personen:

- **Ahmed Abdelrahman, M. Sc.**
- **Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Erhard Seifried**

Kooperationen:

- **Prof. Dr. rer. nat. Hildegard Büning, Medizinische Hochschule Hannover**

Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
2019 – fortlaufend



Leber-spezifische AAV-Vektoren

Verbesserung des gerichteten Gentransfers

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Gentherapievektoren, die auf Adeno Assoziierten Viren (AAV) basieren, ermöglichen einen effizienten und sicheren Weg der Gentherapie, da derartige Gentherapeutika als Infusion verabreicht werden können und die verabreichten Gensequenzen neben dem Genom des Empfängers lagern und nicht in dieses integriert werden. Somit ist das Risiko einer malignen Entartung der Zielzellen des Empfängers weitgehend reduziert.

Gegenstand

Mittlerweile befinden sich zahlreiche AAV basierte Gentherapeutika (z.B. für Hämophilien) in klinischen Studien oder gar im Zulassungsverfahren. Vor allem beim Leber – gerichteten Gentransfer zur Behandlung von Hämophilien zeigte sich dabei bei hohen Vektordosen eine immunologische Reaktion gegen genveränderte Leberzellen, die zu einem Wirkungsverlust der Gentherapie führen kann. Vor diesem Hintergrund wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Büning der Medizinischen Hochschule Hannover neuartige AAV-Vektoren mit erhöhter Effizienz für den Gentransfer in Leberzellen entwickelt. Durch eine Steigerung der Effizienz des Vektors sollen zukünftig dosisabhängige Toxizitäten vermieden werden können. Basierend auf einem Wildtyp-Virus wurde eine Vektor-Bibliothek mit zufälligen Änderungen im Capsid-Protein in-vivo in mehreren Runden selektiert. Es konnten dabei mehrere neue Capsid-Varianten zur Anwendung eines Leber-gerichteten Gentransfers angereichert werden.

Ergebnis

Die neu entwickelten AAV Varianten wurden in-vitro und in-vivo auf ihre Effizienz und ihre Bioverteilung im Körper untersucht. Dabei zeigten mehrere Kandidaten eine im Vergleich bekannten

Vektoren eine deutlich erhöhte Spezifität für Leberzellen. Die Effizienz des Gentransfers in Leberzellen der Maus war dabei ähnlich hoch wie bereits bekannten AAV Vektoren, jedoch zeigen die neuen AAV-Varianten nicht den sonst beobachteten Effizienzverlust in humanen Leberzellen. Somit konnten neuartige AAV-Vektoren entwickelt werden, die einerseits eine deutliche Effizienzsteigerung in menschlichen Leberzellen zeigen und zudem durch die Ähnlichkeit ihres Verhaltens im Mausmodell die präklinische Entwicklung Leber-gerichteter Gentherapieansätze erleichtern.

Projektleitung:

Dr. med. Joachim Schwäble
AG Molekulare Therapie, Schwäble

Beteiligte Personen:

- **Karin Huber Dipl. Biol.**
- **Ahmed Abdelrahman, M. Sc.**
- **Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Erhard Seifried**

Kooperation:

- **Prof. Dr. rer. nat. Hildegard Büning, Medizinische Hochschule Hannover**

Förderung:

intern
Günter Landbeck Excellence Award

Projektlaufzeit:

2015 – fortlaufend



Immunantwort auf Metall-Implantate

Titan-Nanopartikel induzieren GDF-15 in menschlichen Makrophagen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Makrophagen sind Zellen des angeborenen Immunsystems, die auch die Akzeptanz oder die Abstoßung von Implantaten vermitteln. Titanimplantate, z.B. Endoprothesen oder Zahnersatz werden im Laufe der Zeit im Körper abgebaut, was zur Freisetzung von Implantatpartikeln führen kann. Wir untersuchten die Wechselwirkung dieser Titanium-Nanopartikels (TiNP) auf pro-inflammatorische und sogenannte heilende Makrophagen.

Gegenstand

Die Microarray-Analyse zeigte, dass TiNPs die Expression von 5098 Genen in den entzündlichen M1- und 4380 Genen in den heilenden (M2)-Makrophagen verändern. TiNPs erhöhten die Expression von GDF-15 und unterdrückten Stabilin-1, den Scavenger-Rezeptor von GDF-15. TiNPs stimulierten die GDF-15-Proteinsekretion in entzündlichen und heilenden Makrophagen. Immunhistochemische Untersuchungen zeigten, dass die Endozytoseaktivität von Stabilin-1 durch TiNPs deutlich unterdrückt wird.

Ergebnis

TiNPs haben einen doppelten Effekt auf die GDF-15/Stabilin-1-Interaktion in Makrophagen in dem sie einerseits die Produktion von GDF-15 erhöhen und andererseits die Stabilin-1-vermittelten Clearance-Funktion unterdrücken. Die Interaktion von TiNPs mit Makrophagen kann zu einem signifikanten Anstieg von GDF-15 im extrazellulären Raum und im Blutkreislauf führen. Die Folge wären Komplikationen im Sinne einer zeitlich verzögerten Abstoßung der Metallimplantate.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska
AG Angeborene Immunität und Immuntoleranz

Beteiligte Personen:

- Lina S Silva-Bermudez
- Tatyana N Sevastyanova
- Dr. Carolina De La Torre
- Christina Schmuttermaier

Kooperationen:

- University Medical Center Groningen

Förderung:

ERANET/BMBF CoatDegraBac

Projektlaufzeit:

2019 – 2021



Epigenetisches Gedächtnis für metabolische Entzündungen

Glukose führt zu Chromatinveränderungen in Makrophagen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Hyperglykämie ist ein Kennzeichen von Diabetes, das für die Entwicklung von diabetischen Gefäßkomplikationen entscheidend ist. Makrophagen sind wichtige angeborene Immunzellen, die für die Entzündungsreaktion bei Diabetes und die Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen verantwortlich sind. Die Entzündungsprogrammierung von Makrophagen wird durch epigenetische Mechanismen, insbesondere durch Histonmodifikationen, gesteuert. Ziel unserer Studie war es, die Auswirkungen von Hyperglykämie auf die Programmierung entzündlicher Makrophagen zu ermitteln.

Gegenstand

Mit Hilfe der Affymetrix-Technologie haben wir das Transkriptionsprogramm von humanen primären M0-, M1- und M2-Makrophagen verglichen, die unter normalen und unter hyperglykämischen Bedingungen differenziert wurden. Die pro-inflammatorische Genexpression wurde durch RT-PCR und ELISA bestätigt. Histonmodifikationen wurden durch Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP) identifiziert. Hyperglykämie induzierte eine Expression in entzündlichen Makrophagen. Die wichtigsten durch Hyperglykämie induzierten Gene waren solche, die für die Verstärkung der Entzündung im Gewebe (Il1beta), für die Makrophagenmigration (CCR2) und die Schädigung von Endothelzellen (S100A9 und S100A12) verantwortlich zeichnen. Durch Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP) wurden

aktivierende Histonmodifikationen identifiziert, die das Entzündungsgedächtnis an den Promotoren dieser Gene fixieren.

Ergebnis

Eine Hyperglykämie löst epigenetische und transkriptionelle Effekte in Makrophagen aus, die zur Rekrutierung von pro-inflammatorischen Makrophagen an den Orten niedriggradiger Entzündungen führen. Die möglichen Folgen sind vaskuläre Komplikationen, die die Grundlage von Thrombosen oder Infarkten sein können verzögerten Abstoßung der Metallimplantate.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska
AG Angeborene Immunität und Immuntoleranz

Beteiligte Personen:

- Dr. Kondaiah Moganti,
- Dr. Marije Mossel
- Luis Ernesto Badillo, M. Sc.
- Christina Schmuttermaier

Kooperationen:

- University Medical Center Groningen

Förderung:

DFG IRTG 1874 DIAMICOM

Projektlaufzeit:

2013 – 2022



Neue Komplementinhibitoren

bei der Paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine Komplementerkrankung. Das Fehlen membranständiger Komplementregulatoren auf Blutzellen führt zu einer Vulnerabilität gegenüber einem terminalen Komplementangriff. Die resultierende intravasale Hämolyse ist mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden. Durch eine Hemmung der Komplementaktivierung kann eine signifikante Steigerung der Lebenserwartung und der Lebensqualität erreicht werden. Bei einem Teil der PNH-Patienten bleibt das Ansprechen unter C5-Komplementinhibition insuffizient.

Gegenstand

In früheren multizentrischen klinische Studien evaluierten wir neue Komplementinhibitoren

bei PNH-Patienten, zunächst die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab, C5a-Inhibitor C5L1 sowie Zilucoplan. Trotz deutlicher Reduktion der PNH-Symptome und Verbesserung der Lebensqualität und des Langzeit-Überlebens, verblieb eine Subgruppe mit unzureichendem Ansprechen. Ein Wechsel von der intravasalen Hämolyse zur extravasalen Hämolyse erwies sich als wesentliche Ursache für eine eingeschränkte Effizienz der terminalen Komplementinhibition. Eine gezielte Hemmung schon in früheren Schritten der Komplementkaskade (proximale Inhibition) soll sowohl die extravasale Hämolyse als auch die Aktivierung der terminalen Endstrecke des Komplementsystems hemmen.

Daher wird in aktuellen Studien die Sicherheit und Effizienz von neuen Inhibitoren untersucht, die das Komplementsystem bereits proximal von C5 inhibieren. Wir beteiligten uns an verschiedenen multizentrischen Therapiestudien mit dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan, dem Faktor B-Inhibitor Iptacopan und dem Faktor D-Inhibitor Danicopan.

Ergebnis

Durch die Pegasus-Studie (EUDRACT-Nr 2017-004268-36) mit dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan konnte belegt werden, dass das neue Therapieprinzip der C3-Inhibition bei PNH-Patienten mit anhaltender Hämolyse unter terminaler Komplementinhibition sicher und effizient ist.

Für den Faktor B-Inhibitor Iptacopan und den Faktor D-Inhibitor Danicopan (ALXN2040) stehen die Ergebnisse noch aus, da die Studien bislang nicht abgeschlossen sind.

Die Erkenntnisse zu Wirkmechanismen der Komplementinhibitoren dienen auch dem Verständnis und der Entwicklung möglicher Therapieansätze bei hämolytischen Transfusionsreaktionen.

Projektleitung:

Dr. med. B. Höchsmann, Univ.-Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier – AG Zytopenie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. S. Körper,
- Dr. med. A. Marx-Hoffmann,
- Frau M. Pfetsch,
- Frau M. Holl,
- Frau G. Höpfner,
- Frau C. Krämer,
- Herr T. Becker

Kooperationen:

- Alexion, Boston USA
- Apellis Waltham, USA
- Novartis, Basel, Schweiz
- Ra-Pharmaceuticals, Cambridge, USA
- Roche, Basel, Schweiz

Projektlaufzeit:

2015 – 2023



Therapieoptimierung für seltene Erkrankung

Internationales Register für Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene Erkrankung, bei welcher die Regulation der Komplementfaktoren im Plasma und auf der Oberfläche von Blutzellen gestört ist. Die Komplementfaktoren sind Plasmaeiweiße, welche der Immunabwehr dienen, sich aber auch gegen körpereigene Zellen, insbesondere Blutzellen, richten können. Bei dem PNH-Register handelt es sich um eine multizentrische, internationale, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur Erfassung des Krankheitsverlaufs und der Behandlung von Patienten mit PNH, einschließlich der Erhebung von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der zugelassenen Hemmstoffe des Komplementsystems.

Gegenstand

Es werden in regelmäßigen Abständen Daten der Patienten in Bezug auf Demographie, Laborergebnisse, PNH-typischer Symptome (z.B. Transfusionen, Hämolyse, thromboembolische Ereignisse), Mortalität und Lebensqualität dokumentiert. Bei Patienten, mit einer Komplementinhibitoren-Therapie, werden zusätzlich alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) dokumentiert, sowie die Exposition mit den Medikamenten während Schwangerschaft und Stillzeit. Da es sich bei der PNH um eine sehr seltene Erkrankung handelt, ist die Erfassung erkrankungsspezifischer Daten in einem Register unerlässlich für eine Therapieoptimierung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Ergebnis

Die Analysen der erhobenen Daten haben bislang schon zu wichtigen Ergebnissen geführt: besseres Verständnis der PNH-assoziierten Symptome, die prognostische Bedeutung bestimmter Symptome und Laborveränderungen, die Bedeutung des Transfusionsbedarfs, Festlegung der Kriterien für die Indikation zu einer Komplementinhibition, Therapieempfehlungen für Schwangere mit PNH. Die Ergebnisse haben Eingang in nationale und internationale Empfehlung für Diagnose und Therapie der PNH gefunden.

Projektleitung:

Dr. med. Britta Höchsmann, Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier – AG Zytopenie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Sixten Körper
- Dr. med. A. Marx-Hoffmann
- Frau M. Holl

Kooperationen:

- Registerzentren weltweit, u.a. Leeds, London, Paris, Baltimore, San Francisco, Toronto, Melbourne, Seoul, Kanazawa, St. Petersburg, Aachen, Essen; Alexion

Förderung:

Alexion, Boston, USA

Projektlaufzeit:

2009 – fortlaufend



Eltrombopag bei moderater aplastischer Anämie

Randomisierte klinische Studie zur Therapie mit Cyclosporin +/- Eltrombopag

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm

Ausgangslage

Bei der moderaten aplastischen Anämie (MAA) handelt es sich um ein Knochenmarkversagenssyndrom. Im Knochenmark wird keine ausreichende Zahl von Blutzellen gebildet. Die resultierende Zytopenie kann zu Infektionen, Blutungen und Anämie führen. Bei Transfusionsbedürftigkeit oder sonstigen klinisch relevanten Symptomen (Infektionen,

Blutungen Anämie) besteht die Indikation zur spezifischen Therapie der MAA. Die Standard-Erstlinientherapie besteht in der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin. Bei der schweren und sehr schweren aplastischen Anämie konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Eltrombopag zur immunsuppressiven Therapie zu einem Nutzen für die Patienten führt. Das hier beschriebene Projekt soll klären, ob dies auch bei der MAA zutrifft. Eltrombopag bindet an den Rezeptor für den körpereigenen Faktor Thrombopoietin. Thrombopoietin ist auf Vorläuferzellen der Blutbildung vorhanden und stimuliert die Bildung und Differenzierung von Blutzellen.

Gegenstand

Die Untersuchung der Wirksamkeit erfolgt im Rahmen einer prospektiven, placebo-kontrollierten, doppelblinden randomisierten multizentrischen Studie. Bei Patienten mit moderater aplastischer Anämie, welche mit Cyclosporin behandelt werden erfolgt die zusätzliche Behandlung mit Eltrombopag oder Placebo. Die Studie untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dieser Therapie.

Ergebnis

Die Studie hat aktuell mehr als 70 % der angestrebten Patienten rekrutiert. Die Auswertung erfolgt nach Abschluss der Rekrutierung, daher liegen noch keine abschließenden Ergebnisse vor.

Projektleitung:

Dr. med. B. Höchsmann, Univ.-Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier – AG Zytopenie

Beteiligte Personen:

- Dr. med. S. Körper
- Dr. med. A. Marx-Hoffmann
- Frau M. Baumann
- Frau M. Holl

Kooperation:

- Studienzentren in Deutschland (u.a. Aachen, Essen, Hannover, Hamburg, Berlin, Chemnitz), Schweiz und Frankreich.
- Novartis, Basel, Schweiz

Förderung:

intern, Uniklinik Ulm

Projektlaufzeit:

2015 – 2025



Die Frauenmilchbank im Blutspendedienst

Verfügbarkeit von Frauenmilch auf einem neuen Qualitätsniveau für aller kleinste Patienten

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Aufgrund ihrer einzigartigen Zusammensetzung ist Muttermilch die optimale Nahrung für alle Säuglinge und sollte insbesondere Frühgeborenen ab Geburt zur Verfügung gestellt werden.

Vor allem kranke Neugeborene und Frühgeborene profitieren von einem Nahrungsaufbau mit Muttermilch direkt nach der Geburt anstelle einer Ernährung mit kuhmilchbasierter Formelnahrung.

Die Milch der eigenen Mutter steht diesen Risikokindern aber nicht immer nach der Geburt zur Verfügung.

Gegenstand

In Kooperation mit der Neonatologie der Uniklinik Frankfurt (Prof. R. Schlösser) wurde im Institut für Transfusionsmedizin in Frankfurt eine Frauenmilchbank etabliert. Wir untersuchen die Frauenmilchspenderinnen analog zu den Blutspenderuntersuchungen auf übertragbare Erkrankungen und versorgen die Spenderinnen mit barcodierten Fläschchen. Die gespendete, gepoolte Milch wird pasteurisiert und zwischengelagert, bis die Ergebnisse einer erneuten Untersuchung der Spenderin durch die Ergebnisse der Qualitätskontroll-Untersuchungen der Milch vorliegen. Wenn alle Befunde in Ordnung sind wird die Milch auf Bestellung an die Kollegen der Neonatologie abgegeben.

Ergebnis

Im Rahmen der Kooperation wurden seit Mitte 2019 bislang über 50 Frühgeborene in der Neonatologie der Uniklinik Frankfurt erfolgreich mit pasteurisierter Frauenmilch versorgt. 329 Liter Frauenmilch von 33 Spenderinnen wurden verarbeitet und 2849 Fläschchen Frauenmilch bereitgestellt. 2021 ist das Sana Klinikum Offenbach dem Projekt beigetreten und in 2022 erwarten wir eine weitere Klinik in unseren Versorgungsbereich aufzunehmen.

Projektleitung:

Dr. med. Veronika Brixner M. Sc. Clinical Trial Management - Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Erhard Seifried - Arbeitsgruppe AG Brixner

Beteiligte Personen:

- Sara Dombos
- Mesut Karatas
- Sebastian Haase

Kooperation:

- Neonatologie der Uniklinik Frankfurt, Sana Klinikum Offenbach

Förderung:

intern, Frankfurter Förderverein zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen, Kinderhilfestiftung e.V. Frankfurt
Lions-Club Frankfurt-Palmengarten

Projektlaufzeit:

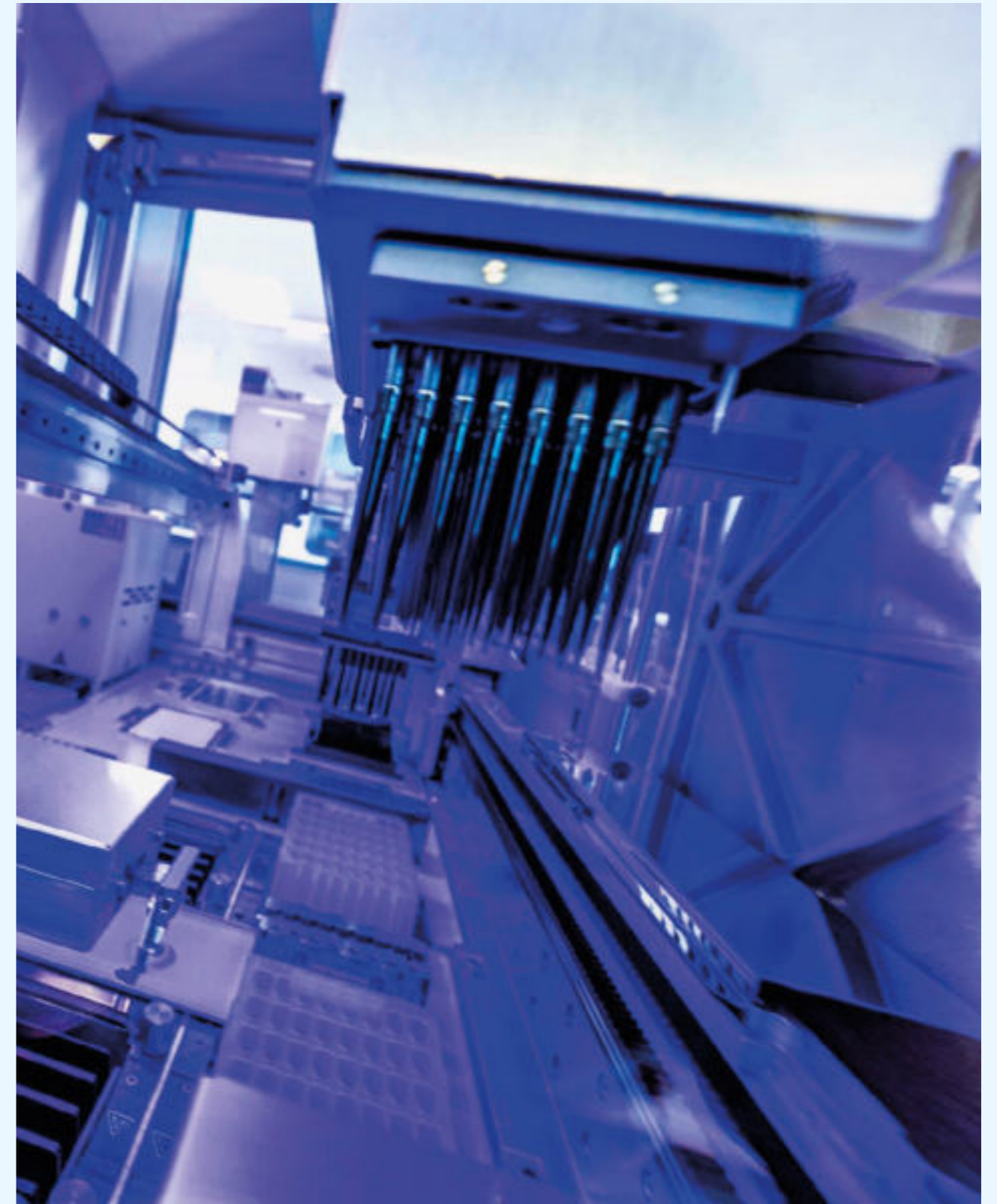
2017 – fortlaufend



Ausgewählte Publikationen zum Thema

Molekulare Hämatologie / Varia

- Miesbach W, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, Tangelder M, Castaman G, Schwäble J, Bonig H, Seifried E, Cattaneo F, Meyer C, Leebeek FWG. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood* 2018;1;131:1022-1031.
- Sürün D, Schwäble J, Tomasovic A, Ehling R, Stein S, Kurrle N, von Melchner H, Schnütgen F. High Efficiency Gene Correction in Hematopoietic Cells by Donor-Template-Free CRISPR/Cas9 Genome Editing. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018;2;10:1-8.
- Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, Knaus A, Kawamoto M, Inoue N, Hirata T, Murata S, Anliker M, Eggermann T, Jäger M, Floettmann R, Höllein A, Murase S, Ueda Y, Nishimura JI, Kanakura Y, Kohara N, Schrezenmeier H, Krawitz PM, Kinoshita T. Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest* 2019;2;129:5123-5136.
- Łyszkiwicz M, Zięta N, Frey L, Pannicke U, Stern M, Liu Y, Fan Y, Puchalka J, Hollizeck S, Somekh I, Rohlf M, Yilmaz T, Ünal E, Karakukcu M, Patiroğlu T, Kellerer C, Karasu E, Sykora KW, Lev A, Simon A, Somech R, Roesler J, Hoenig M, Keppler OT, Schwarz K, Klein C. Human FCHO1 deficiency reveals role for clathrin-mediated endocytosis in development and function of T cells. *Nat Commun* 2020;1:1031.
- Mossel DM, Moganti K, Riabov V, Weiss C, Kopf S, Cordero J, Dobrova G, Rots MG, Klüter H, Harmsen MC, Kzhyshkowska J. Epigenetic Regulation of S100A9 and S100A12 Expression in Monocyte-Macrophage System in Hyperglycemic Conditions. *Front Immunol* 2020;11:1071. doi: 10.3389/fimmu.2020.01071.
- Balta E, Hardt R, Liang J, Kirchgessner H, Orlik C, Jahraus B, Hillmer S, Meuer S, Hübner K, Wabnitz GH, Samstag Y. Spatial oxidation of L-plastin downmodulates actin-based functions of tumor cells. *Nat Commun*. 2019;10:4073. Published online 2019 Sep 9. doi: 10.1038/s41467-019-11909-z
- Mannes M, Dopler A, Zolk O, Lang SJ, Halbgebauer R, Höchsmann B, Skerra A, Braun CK, Huber-Lang M, Schrezenmeier H, Schmidt CQ. Complement inhibition at the level of C3 or C5: mechanistic reasons for ongoing terminal pathway activity. *Blood* 2021;137:443-455.
- Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028-1037.
- Silva-Bermudez LS, Sevastyanova TN, Schmutzmaier C, De La Torre C, Schumacher L, Klüter H, Kzhyshkowska J. Titanium Nanoparticles Enhance Production and Suppress Stabilin-1-Mediated Clearance of GDF-15 in Human Primary Macrophages. *Front Immunol* 2021;12:760577. doi: 10.3389/fimmu.2021.760577.
- Wabnitz GH, Honus S, Habicht J, Orlik C, Kirchgessner H, Samstag Y. LFA-1 cluster formation in T-cells depends on L-plastin phosphorylation regulated by P90(RSK) and PP2A. *Cell Mol Life Sci* 2021;78:3543-3564. DOI: 10.1007/s00018-020-03744-z.
- Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, Hillmen P, Maciejewski JP, Szer J, Lee JW, Kulasekararaj AG, Volles L, Damokosh AI, Ortiz S, Shafner L, Liu P, Hill A, Schrezenmeier H. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021;106:230-237.



Aufbau eines operativen Projektmanagements

F&E-Projekttransfer in die biopharmazeutische Herstellung von Therapeutika

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH

Ausgangslage

Die Kernaufgabe der DRK-Blutspendedienste ist die Bereitstellung von Blutprodukten, Stammzellzubereitungen und Zelltherapeutika und die damit verbundenen Laboruntersuchungen für die Patientenversorgung.

Neben der Erfüllung dieses Auftrags ist die DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH jedoch auch eine forschende Einrichtung. Unterschiedliche Projekte werden an unseren Instituten - gemeinschaftlich und standortübergreifend - umgesetzt. Dies können interne Forschungsprojekte, geförderte Verbundprojekte, Projekte mit akademischen Partnern an den Universitäten oder Universitätsklinik, und Kooperationen mit industriellen Partnern für eine Auftragsentwicklung und -herstellung sein. Besonders wichtig ist uns hierbei die enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, ein Wissensaustausch und eine faire Kooperation auch im Hinblick

auf Patentanmeldungen und -verwertungen, Publikationen oder die gemeinsame Öffentlichkeitsarbeit.

Gegenstand

Ein „Projekt“ wird als neu- und einmalig, mit klaren Zielen, unter Verwendung von definierten Ressourcen und zeitlich begrenzt definiert. Diese Anforderungen sind insbesondere in der Forschungs-, Entwicklungs- und Produktionslandschaft bei mehreren gleichzeitig laufenden Projekten eine Herausforderung für jede Organisation. Aus diesem Grund bauen wir ein interdisziplinäres und interaktives Projektmanagementteam auf. Projektmanagement sorgt für eine professionelle Planung, Risikomanagement, Projektdurchführung und Dokumentation von den beauftragten Projekten. So sollen im Multiprojektmanagement die notwendigen Ressourcen optimiert auf das Projekt eingeplant werden, ein realistischer Zeitplan mit Aufgaben und Meilensteinen eingehalten werden und Ergebnisse als Services und Produkte

an den internen oder externen Auftraggeber geliefert werden. Projektmanagement bildet hierbei das solide organisatorische Rückgrat und bringt Wissen und Können aus der Organisation wirksam in Projekten zusammen. Aus wissenschaftlichen Ideen werden in der frühen Planungsphase tragbare Konzepte ausgearbeitet, Projektanträge zur Beantragung von Fördermitteln mit Wissenschaftlern erstellt und ein Projektteam wird nach Beauftragung beziehungsweise Zuwendung in der Umsetzung operativ und administrativ begleitet. In der Projektplanung werden Arbeitsinhalte, Prozesse, Kosten, Ressourcen, Zeitaufwand und Ergebnisse definiert, im Team geplant, kontrolliert und transparent an die Beteiligten in der Durchführung und Abschluss kommuniziert. Dabei bietet das Projektmanagement für komplexe Projekte unterstützende Services in Projektplanung, Risikomanagement, Projektmonitoring, Berichterstattung und Abrechnung.

Ergebnis

Je nach Projektart sind in Projekten auch die Ergebnisse als „Lieferungen“ unterschiedlich. Projektergebnisse können in der angewandten Forschung ein Projektbericht zusammen mit einer wissenschaftlichen Veröffentlichung sein, eine abgeschlossene Validierung einer neuen analytischen Methode, der erfolgreiche Technologie-Transfer eines Produkts aus

der Entwicklung in die biopharmazeutische Produktion an einer unserer Herstellungsstätten. Projektbeispiele sind der Technologie-Transfer zur biopharmazeutischen Herstellung von Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) für die klinische Anwendung, die Lieferung von innovativen Therapeutika aus einem Kryolager als Depot in klinische Prüfzentren oder die Unterstützung in der Planung und Durchführung von Klinischen Studien zur Anwendung von Rekonvaleszenten-Plasma bei COVID-19. Für diese Aufgaben wird die DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH in Zukunft digitale, cloudbasierte, Software-unterstützte Werkzeuge für eine übergreifende Projektplanung („MS Project“), zur Darstellung von Prozessflüssen („MS Visio, Wertstromanalyse“), Ressourcenmanagement („Enterprise Ressourcen Planung“) und Projektkostenbilanzierung („Power BI“) einführen. So können wir uns organisatorisch in laufenden und zukünftigen Projekten kontinuierlich verbessern und uns als zuverlässiger Projektpartner für Universitäten, Lieferanten und Industrieunternehmen wettbewerbsfähig machen. Am Anfang und Ende eines erfolgreichen Projekts steht immer die Frage, wie wir unseren Beitrag leisten können, um für Blut-, Stammzell- und Zell-Spenderinnen und Spender sowie für Patientinnen und Patienten einen medizinischen Mehrwert zu schaffen.



Leitung Projektmanagement:
Dr. rer. nat. Thomas Appl

Projekt Management Team:
· Erika Billinger
(Projektmanagement Office)
· Dr. Simone Hoffmann
(Projektmanagerin)



Unser Weg - translational von der Grundlagenforschung zur Klinik

Review - Gemeinsames Forschungsseminar 2021

Unsere Forschungsansätze verfolgen das Ziel, die medizinische Behandlung für Patientinnen und Patienten zu verbessern und neue Therapieformen zu entwickeln. Die präklinische Forschung ist dabei die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Blutpräparate und innovativer Zelltherapeutika und Grundlage für eine moderne Labordiagnostik. Um die grundlegenden Forschungsergebnisse für eine klinische Anwendung nutzbar zu machen, benötigen wir eine enge Zusammenarbeit mit der klinischen Medizin. Die Brücke zwischen präklinischer und klinischer Forschung erfolgt an unseren Standorten über eine sogenannte translationale Forschung. Die bei uns gewonnenen Ergebnisse werden gemeinsam mit unseren Partnern in eine klinisch angewandte Forschung übertragen, die wiederum Voraussetzung ist für eine Zulassung von neuartigen Therapien und für die Akkreditierung von Laborverfahren. In unseren regionalen transfusionsmedizinischen Instituten erarbeiten wir wissenschaftliche Fragestellungen auf dem gesamten Gebiet der Transfusionsmedizin für den sicheren Einsatz von Blutspenden, in der Immunhämatologie, der regenerativen Medizin sowie im Bereich der Stammzell- und Immun-Therapie.

Sind wir auf dem richtigen Weg? Was tragen unsere Forschungsstandorte zum Erkenntnis-Fortschritt bei? Wie zielführend ist die Standort-übergreifende Vernetzung? Fragen wie diese werden im Rahmen unserer alljährlichen

gemeinsamen Forschungsseminare erörtert. Hier haben Nachwuchswissenschaftler Gelegenheit ihre Ergebnisse vorzutragen und Erfahrung beim wissenschaftlichen Diskurs zu sammeln. Nach Corona-bedingter Pause fand unter verstärkten Hygiene- und Gesundheitsschutz-Maßnahmen im November 2021 ein 3-tägiges Symposium in Frankfurt am Main mit über 110 Teilnehmern und mit über 50 Vorträgen und Poster-Präsentationen statt. Die jungen Forschenden aller Standorte konnten ihre Ergebnisse präsentieren und gemeinsam mit den etablierten Forschungsleitern und mit den externen Mitgliedern des Forschungsbeirates diskutieren. Die Tagung wurde organisiert von der Frankfurter Arbeitsgruppe unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Halvard Bönig.

Die intensive Forschungsaktivität während der Pandemie und zum Thema COVID zeigt: wir haben die letzten Jahre genutzt um Projekte weiter zu entwickeln und über die Standorte hinweg zusammenzuführen. Die etablierten Forschungsgruppen waren dadurch in der Lage, schnell die durch COVID-19 entstandene Herausforderung anzunehmen und gezielt wirksame Diagnose- und Therapieoptionen zu entwickeln. Wissenschaftliches Arbeiten ist im Verbund unseres DRK-Blutspendedienstes ein satzungsgemäßes Ziel. Unsere Forschung dient der Erhaltung und der Verbesserung der Versorgung aller Bürgerinnen und Bürger in diesem Land.



Kooperationen

und Partnerschaften

Unser DRK-Forschungs-Netzwerk forscht mit wechselseitiger Unterstützung von über 100 Forschungs-Partnern an den Forschungs-Standorten. Zu diesen Partner-Einrichtungen zählen international renommierte Universitäten, sowie zahlreiche Universitäts-Kliniken in ganz Europa, darüber hinaus Zentren wie beispielsweise das Deutsche Krebsforschungszentrum DKFZ oder Institute wie das Paul-Ehrlich und das Robert-Koch Institut. Und last, but not least dürfen unsere Partner aus Pharma- und Medizintechnik-Industrie nicht unerwähnt bleiben. Jeder Forschungsstandort hat seine spezifischen Forschungs-Schwerpunkte. Insgesamt sorgen hier mehr als 250 Forschende und wissenschaftliche Assistenzen dafür, unsere Forschung in den in diesem Bericht aufgeführten Forschungs-Projekten voranzutreiben. Nicht durchgehend ist jedes Methodenwissen oder jede technische Ausrüstung an allen Standorten gleichermaßen vorhanden. Wir begrüßen und unterstützen deshalb die sehr wertvollen Kooperationen zwischen den Standorten und mit den Partnern.

Universitäten:

- Carl Gustav Carus Universität, Dresden
- Chulalongkorn University, Thailand
- Eberhard-Karls Universität, Tübingen
- Fundacao Universidade de Brasilia, Brasilien
- Heinrich Heine-Universität, Düsseldorf
- Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
- Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
- Julius Maximilians-Universität, Würzburg
- KIT - Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe
- Ruprecht-Karls Universität, Heidelberg
- TU - Technische Universität Dresden
- UiT - the Arctic University of Norway, Tromsø, Norwegen
- University of Queensland, Australien
- Universidad Nacional de Sur, Argentinien
- Universidad Nacional de General San Martin, Argentinien
- Ülikool of Tartu, Tartu, Estland
- Università degli Studi di Milano, Italien
- Université Lille Nord, Frankreich
- Universidad de Navarra, Spanien
- Universität Hamburg
- Universität Ulm
- Washington University, St. Louis, Missouri, USA

Universitätsklinika:

- AKH - Medizinische Universität Wien, Österreich
- Charité, Berlin
- Karolinska University Hospital, Stockholm, Schweden
- KGU - Klinikum der Goethe Universität, Frankfurt am Main
- Universitätsklinikum, Heidelberg
- Universitätsklinikum, Dresden
- Universitätsklinikum, Freiburg
- Universitätsklinikum, Mannheim
- Universitätsklinikum, Tübingen
- Universitätsklinikum, Ulm
- University Hospital of North Norway, Tromsø, Norwegen

Unternehmen:

- Biophyl GmbH, Dietersburg
- biotechrabbit GmbH, Berlin
- ImmunityBio, Culver City, California, USA
- inno-train Diagnostik GmbH, Kronberg
- Larix A/S, Herlev, Dänemark
- Medac GmbH, Wedel
- Rallybio, New Haven, Connecticut, USA
- Serana Europe GmbH, Pessin

Hochschulen:

- hs - Hochschule Mannheim
- HFU - Hochschule Furtwangen, Fakultät Gesundheit, Sicherheit, Gesellschaft

Institute:

- DKFZ-Hector Krebsinstitut, Mannheim
- Edinger Institut - Neurologisches Institut, Universitätsklinikum Frankfurt am Main
- Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie, Frankfurt am Main
- Georg-Speyer-Haus, Frankfurt am Main
- Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e.V., Villingen-Schwenningen
- Institut für Radiobiologie der Bundeswehr
- Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen
- MSB - Medizinische Systembiologie, Dresden
- Paul-Ehrlich-Institut, Langen
- Robert-Koch-Institut, Berlin



Zentren und Organisationen:

- Ärztezentrum Memmingen, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
- African Society of Blood Transfusion (AfsBT), Yaounde, Cameroon, Afrika
- Beijing Red Cross Blood Center, Beijing, China
- CIC biomaGUNE - Center for Cooperative Research in Biomaterials, Donostia San Sebastian, Spanien
- CNS - Centro Nazionale Sangue, Rom, Italien
- DRST - Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
- DKMS - Deutsche Knochenmarkspender Datei
- Finnmark Hospital Trust, Hammerfest, Norwegen
- General Directorate of Health Services, MoH, Ankara, Türkei
- Maxibone-Konsortium
- OrthoUnion-Konsortium
- REBORNE-Konsortium
- SMS - Stefan-Morsch Stiftung



Nachwuchsförderung – Exzellenz-Programme – Chancengleichheit

Im Netzwerk der DRK-Forschungsstandorte und auf Basis eines interdisziplinären Austausches zwischen klinisch-translationaler Forschung und Grundlagenforschung betreiben wir eine strukturierte Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Ein herausragender Beleg hierfür sind die vielen äußerst erfolgreichen Promotionsarbeiten in Zusammenarbeit mit den örtlichen Universitäten und Fakultäten, die auf den folgenden Seiten aufgeführt sind. Nicht zuletzt in der Ausbildung der Forschenden sind wir der guten wissenschaftlichen Praxis, aufgestellt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, verpflichtet. Unsere Forschungs-Richtlinie des DRK-Blutspendedienstes regelt verbindlich für alle Mitarbeitenden die Durchführung von Forschungsprojekten, die Beantragung und den Umgang mit internen und externen Forschungsmitteln, die Erarbeitung und

Auswertung von wissenschaftlichen Daten und die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen. Durch diese Regelungen wird der zukünftige Arbeitsstil unserer Nachwuchswissenschaftlerinnen und Wissenschaftler geprägt.

Die Entwicklung des wissenschaftlichen Nachwuchses an unseren universitären Standorten wird auch unterstützt durch öffentlich geförderte Programme, wie beispielsweise durch die DFG (DIAMICOM International Research Training Group 1874/2) oder durch die International Graduate School Molecular Medicine Ulm. Aktuelle Wissenschaftspreise internationaler Fachgesellschaften und Stiftungen prämierten hervorragende wissenschaftliche Arbeiten. Generell sind Stiftungen durch den Einsatz von Fördergeldern ein für die Nachwuchsförderung wesentlicher Baustein. Oder es werden junge Forschende mittels Reisestipendien, u.a. der

Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, unterstützt, damit sie an internationalen Kongressen und Tagungen teilnehmen können.

In unserer Arbeit folgen wir aus tiefer Überzeugung dem Codex des Internationalen Komitees vom Roten Kreuz. Wir sehen es als unsere Verpflichtung an, die Grundsätze und Regeln ethischen Verhaltens in allen unseren Tätigkeiten einzuhalten. Der Verhaltenskodex hilft uns, unsere Kultur der Förderung von Selbstbestimmung und der Rechenschaftspflicht durch Coaching und das Erlernen bewährter Praktiken weiterzuentwickeln.

Deshalb setzen wir uns entschieden für eine Gleichstellung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ein. Wir sind überzeugt, ein ausgewogenes Verhältnis der Geschlechter und die Vereinbarkeit von Familie und wissenschaftlicher Karriere dienen nicht allein der Chancengleichheit und wissenschaftlicher Exzellenz, sondern fördern darüber hinaus auch die Attraktivität unserer Standorte für hoch qualifizierten wissenschaftlichen Nachwuchs. Junge aufstrebende Wissenschaftlerinnen und

Wissenschaftler setzen ihre Ideen und Pläne sehr viel nachdrücklicher in Verbindung mit wertschätzenden Kontakten um. Zu unseren Förderinstrumenten zählt auch unser jährlich mehrtägiges Forschungsseminar, das durch Begleitung eines internationalen Forschungsbeirats bestehend aus renommierten Wissenschaftlern als Klausurveranstaltung durchgeführt wird. Dieser Austausch wird durch wöchentliche gemeinsame Online-Seminare mit regelmäßig über 100 Teilnehmern aus allen Standorten ergänzt.

Im DRK Forschungs-Netzwerk ist es eine Selbstverständlichkeit, niemanden wegen wissenschaftsfremder Eigenschaften, wie beispielsweise dem Geschlecht, der Herkunft, dem Alter oder dem Gesundheitszustand, von einer wissenschaftlichen Karriere auszugrenzen. Exzellente Wissenschaft braucht Diversität und Originalität. Um langfristig die Auseinandersetzung mit allen gesellschaftlich relevanten Themen zu sichern, ist es erforderlich, dass die Wissenschaft diese Lebensbereiche angemessen repräsentiert. Wir sind deshalb stolz auf unsere vielen Mitarbeitenden aus der ganzen Welt.



Promotionen, Habilitationen und Preise

Promotionen					
Titel	Name	Vorname	Thema	Standort	Jahr
Dr. hum. biol.	Amann	Elisa Maria	Immunomodulatory and Regenerative Effects of MSC in Trauma	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
Dr. hum. biol.	Waldmann	Rebekka	Investigations on the Molecular Biology of Human Adenylate Kinase 2 Deficiency (Reticular Dysgenesis)	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
Dr. med.	Blender	Alexandra	Sequenzierung des DCLRE1C-Gens in lymphozytären Neoplasien	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
Dr. med.	Hedderich	Diana Katharina	Pathogeninaktivierung von Erythrozytenkonzentraten mit Hilfe des INTERCEPT Systems durch S-303	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2018
Dr. med.	Böff	Lena	Untersuchungen zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Individuen mit Verdacht auf hereditäre Protein-C- oder Protein-S-Defizienz	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2018
Dr. med.	Begovic	Michael	Häufigkeit der HLA-Null-Allele in der Deutschen Stammzellspenderdatei (DSSD) Ulm	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
Dr. med.	Georgiew	Robert	Der Einfluss der TNF-alpha Genregulation auf das Ergebnis der unverwandten Stammzelltransplantation	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
Dr. rer. nat.	Matko	Sarah	Identification and generation of cytotoxic T lymphocytes relevant for the treatment of hematologic malignancies	Institut für Transfusionsmedizin, Dresden	2018
Dr. rer. nat.	Huck	Katrin	Die RhoGTPasen Cdc42 und Rac1 modulieren die Differenzierung von mesenchymalen Stromazellen im Knochenmark	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2018
Dr. med.	Schuldhass	Christopher	Mögliche Rolle der Serinprotease Granzym B in Monozyten und Monozyten-abgeleiteten dendritischen Zellen	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2019
Dr. med.	Mytilineos	Daphne	Analyse des Einflusses der HLA-DPB1-Kompatibilität auf den Therapieerfolg der unverwandten hämatopoetischen Stammzelltransplantation	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2019
Dr. med.	Portegys	Jan	Establishment of a regional rare-blood-donor registry and testing method for extended match transfusions	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2019
Dr. med.	Stempniewski	Lisa	Prävalenz und Eigenschaften natürlich präformierter Antikörper gegen S-303 behandelte Erythrozytenkonzentrate	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2019

Titel	Name	Vorname	Thema	Standort	Jahr
Dr. med.	Mattar	Philipp	Etablierung einer Methode zur mRNA-Detektion auf Einzelzellebene mittels Durchflußzytometrie und Anwendung dieser zur Untersuchung der Immunmodulation von Mesenchymal Stromalen Zellen	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2019
Dr. med.	Netsch	Philipp	Einfluss von mesenchymalen Stromazellen auf die Thrombozytenaktivierung	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2019
Dr. med.	Hang	Regina	ATP, HMGB, and S100A4 promote immunosuppressive mesenchymal stromal cells by enhancing their kynurenine production. Impact of necrosis on tumor-associated MSCs	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2019
Dr. med.	Krahnert	Sebastian	Analyse medikolegaler Problemstellungen bei der Gewinnung humaner Gewebetransplantate am Beispiel der Femurkopfspende	Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	2019
Dr. rer. medic.	Kloypan	Chiraphat	One-pot Formulation of Protein Submicron Particles and Their Haemo-compatibility.	Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	2019
Dr. rer. medic.	Suwanaporn	Nittiya	Biocompatibility of Biopolymer Submicron Particles.	Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	2019
Dr. rer. nat.	Orlik	Christian	Naïve human T cells selectively differentiate into Th1 and Th17 cells after costimulation by human keratinocytes	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2019
Dr. rer. nat.	Balta	Emre	Spatial oxidation of L-plastin downmodulates actin-dependent cellular functions	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2019
Dr. rer. nat.	Ghura	Hiba	The influence of fibronectin modulation on tumor growth	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2019
Dr. rer. nat.	Liang	Jie	Sulforaphane Inhibits Inflammatory Responses of Primary Human T-cells by increasing ROS and depleting Glutathione	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2019
Dr. rer. nat.	Xiong	Ying	Cofilin redox regulation and its impact on T cell mediated immunity	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2019
Dr. rer. nat.	Euchner geb. Blaha	Johanna	Establishment of an in vitro System Using Human Induced Pluripotent Stem Cells and CRISPR/Cas9 for the Imitation of Genetic Defects Exemplified by Primary Immunodeficiencies	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2019
Dr. med.	Torres Crigna	Adriana	Comparative analysis of the immunomodulatory properties of different mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2020

Titel	Name	Vorname	Thema	Standort	Jahr
Dr. med.	Tsamadou	Chrysanthi	The role of HLA-E polymorphism in the outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation: Retrospective analysis of two large independent acute leukemia cohorts	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2020
Dr. med.	Hesselbarth	David	The effect of titanium on the expression and activity of matrix metalloproteinase 7 in differentially activated macrophages	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2020
Dr. med.	Ganchev	Georgi	Wirkung von Komplementinhibitoren auf die komplementvermittelte Hämolyse durch Kälteautoantikörper	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2020
Dr. med.	Kremer	Heiner	Auswirkungen von hyperglykämisch modifizierter extrazellulärer Matrix von Endothelzellen auf die Charakteristika von Fett-Stroma-Zellen	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2020
Dr. med.	Wiest	Isabella	Thrombozytäre und inflammatorische Merkmale bei Alzheimer-Patienten und deren Beeinflussung durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2020
Dr. med.	Jacob	Katrin	Histonacetylierung in der intestinalen Lamina propria des menschlichen Darmes und deren funktionelle Konsequenzen	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2020
Dr. med.	Dzeko Varga	Kristina	Effizienz und Verträglichkeit peripherer Blutstammzellapheresen bei G-CSF-mobilisierten nicht verwandten Spendern	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2020
Dr. med.	Jäger	Maike	Berechnung, Analyse und Modellierung der Risiken transfusionsbedingter viraler Infektionen der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2020
Dr. med.	Paparella	Marco	Immunphänotypisierung mononukleärer Zellen des menschlichen Dickdarms unter homöostatischen und entzündlichen Bedingungen	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2020
Dr. phil. nat.	Danner	Eva	Rolle des endogenen CXCR4 Antagonisten EPI-X4 für die immunologische Überwachung der Mucosabarriere	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2020
Dr. rer. medic.	Prapan	Ausanai	Fabrication and Characterization of Hemoglobin Based Oxygen Carriers	Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	2020
Dr. rer. nat.	Urbanowitz	Ann-Kathrin	Potential hyperaktiver Gerinnungsfaktor IX Varianten für den Einsatz in der Hämophilie B Therapie	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2020

Titel	Name	Vorname	Thema	Standort	Jahr
Dr. sc. hum.	Fiori	Agnese	Effects of hyperglycemia on adipose-derived mesenchymal stromal cells: a study on their proangiogenic and immunomodulatory potential	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2020
Dr. sc. hum.	Mossel	Marije	Epigenetic regulation of S100A9 and S100A12 expression in monocytes-macrophage system in hyperglycemic conditions	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2020
Dr. med.	Wieckhusen	Carola	Molekulargenetische und serologische Charakterisierung seltener, klinisch relevanter Blutgruppenmerkmale	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2021
Dr. med.	Gerhards	Catharina	Quantifizierung der Expression klinisch relevanter Thrombozytenrezeptoren TXA2R, P2Y12 und CLEC2 in der ex vivo Megakaryopoese und in humanen Thrombozyten	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2021
Dr. med.	Hauber	David	Prognostische Faktoren der Stammzellmobilisierung	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2021
Dr. med.	Ziegler	Jacqueline	The effect of natural compounds on the redox regulation of T-cells	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2021
Dr. med.	Oulghazi	Salim	Effekt der alpha4 Integrin Ablation als sekundäre oder tertiäre Präventionsmaßnahme zur Verhinderung eines Diabetes mellitus in der NOD Maus	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2021
Dr. med.	Honus	Sibylle	Signaltransduktionswege zur kostimulations-abhängigen Phosphorylierung von L-Plastin in primären humanen T-Zellen	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2021
Dr. med.	Wiemers	Tim	Veränderung der thrombozytären miRNA Expression bei Patienten mit Morbus Alzheimer	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2021
Dr. med.	Trzaska	Timo	The Role of Granzyme B in Antigen-presenting Cells	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2021
Dr. med.	Schäfer	Verena	Differenzierung und differenzielle Absorption humaner Glycophorin-Blutgruppenantikörper mit Hilfe genetisch veränderter muriner Zelllinien	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2021
Dr. med.	Tamamushi	Yoko	The functionality of cold-stored platelet with apoptosis inhibition	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2021
Dr. rer. medic.	Skenderi	Zemra	Resin-induzierte Sensitivitätserhöhung der mikrobiologischen Diagnostik in organokultivierten Augenhornhauttransplantaten	Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	2021
Dr. rer. nat.	Kurzhaus	Stefan	Functional characterization of human intestinal dendritic cells under inflammatory conditions in health and disease	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie, Heidelberg	2021
Dr. sc. hum.	Eryilmaz	Marion	Development of a noninvasive prenatal test for the determination of fetal blood cell antigens	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2021

Auszeichnungen und Preise					
Preis	Name	Vorname	Thema	Standort	Jahr
DGTI 2018, Best Abstract Award	Mangold	Charlotte	GMP-compliant generation of human granzyme B+ regulatory B cells for the therapy of graft-versus-host disease	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
DGTI 2018, Best Abstract Award	Romy	Kronstein-Wiedemann	Metabolomic investigation of human blood products using Raman-Trapping Microscopy	Institut für Transfusionsmedizin, Dresden	2018
DGTI 2018, Best Abstract Award	Kurz	Linjohn	Development of a GMP-compliant two-step maturation process for the generation of plasmacytoid dendritic cells as anti-tumor vaccine	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
DRK-BSD-Forschungs-Seminar 2018, Best Abstract	Weiß	Wanda	Development of a GMP-compliant two-step maturation process for the generation of plasmacytoid dendritic cells as anti-tumor vaccine	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2018
DGTI 2019 Best Poster Award	Kronstein-Wiedemann und Schmidt	Romy und Laura	Regulation of ABO antigen expression by miR-215-5p mediated inhibition of the transcription factor RUNX1	Institut für Transfusionsmedizin, Dresden	2019
ISTH 2019, Melbourne, Best Abstract Award	Marini	Irene	Apoptosis inhibition: a promising approach for cold storage of apheresis platelet concentrates	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2019
DGTI 2019, Best Poster award	Marini	Irene	Apoptosis inhibition: a promising approach for cold storage of apheresis platelet concentrates	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2019
ISTH 2019, Melbourne; Best Poster Award	Pelzl	Lisann	Phosphate-induced ORAI1 expression and store operated Ca ²⁺ entry in megakaryocytes	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2019
50. Hämophilie Symposium, Preis bestes Poster	Wagner	Miriam	Flow cytometer based approach to diagnose platelet dysfunction using low blood volumes	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2019
DRK-BSD-Forschungs-Seminar 2018, Best Abstract	Weiß	Wanda	Antigen uptake and processing by immature plasmacytoid dendritic cells is an active and protease-dependent process	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2019
Thromboseforum Stuttgart, Thrombosepreis	Althaus	Karina	Heparin-induced thrombocytopenia: Diagnostic challenges in intensive care patients especially with extracorporeal circulation	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2020
Günter Landbeck Excellence Award (GLEA)	Bakchoul	Tamam	Autoantibody mediated desialylation impairs human thrombopoiesis and platelet life span	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2020
DGTI Best Poster Award	Lorenz	Myriam	New insights into the genetics of chronic granulomatous disease (CGD)	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2020
DGTI 2021 Best Abstract Award	Ehrend	Elisabeth	Pre-Analytic depletion of medicinal anti-CD38 antibody from patient plasma for immunohematology testing	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2021

Preis	Name	Vorname	Thema	Standort	Jahr
DGTI 2021 Best Abstract Award	Ehrend	Elisabeth	Innovative test system for detection, specification and depletion of RBC-, HPA-, HNA- and medicinal antibodies	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2021
DRKBSD-Forschungs-seminar 2021 Best Abstract Award	Ehrend	Elisabeth	Präanalytische Depletion von medizinischem anti-CD38- Antikörpern aus Patientenplasma für die immunhämatologische Diagnostik	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2021
DRK-BSD-Forschungs-seminar 2021 Best Abstract Award	Herkt	Stefanie	CARAMBA: GMP- konforme Herstellung von SLAMF/- CAR-T- Zellen für die Behandlung von Multiplem Myelom	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2021
DGTI 2021, Best Abstract Award	Körper	Sixten	Effekt von Hochtiter-Rekonvaleszentenplasma bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19: Ergebnisse der randomisierten nicht verblindeten Studie CAPSID	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2021
DGTI 2021, Best Abstract Award	Lorenz	Myriam	Large deletion of the complete PIGA gene and flanking regions in a patient with PNH	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2021
DRK-BSD-Forschungs-Seminar Best Abstract	Ludwig	Carolin	mRNA vaccines enhance neutralizing immunity against SARS-CoV-2 variants in convalescent and ChAdOx1-primed subjects	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2021
DGTI 2021, Best Abstract Award	Marini	Irene	Inhibition of apoptosis in cold-stored platelet concentrates improves cell viability without impairing platelets' functionality	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2021
DGTI 2021 Best Abstract Award	Meyer	Annekarin	CARAMBA: GMP-Manufacturing of SLAMF7-CAR-T cells to treat multiple myeloma	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2021
Society for Leukocyte Biology Best Abstract Award	Silva Bermudez	Lina	Titanium nanoparticles enhance production and suppress GDF-15 clearance in macrophages	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2021
DGTI 2021, Best Poster Award	Uzun	Günalp	Monoclonal antibody immobilization of megakaryocyte antigens (MAIMA) assay: A novel tool for detecting human platelet antigens	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2021
DGTI 2021, Best Abstract Award	Zlamal	Jan	Iloprost prevents antibody induced thrombus formation in COVID-19	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen	2021

Habilitationen					
Titel	Name	Vorname	Thema	Standort	Jahr
PD Dr. med	Beate	Meyer	Neue Aspekte zur Ätiologie und Diagnostik medikamentös induzierter Immunhämolyse	Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	2021

Aufgabe

Mithilfe von etwa 350 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern stellt das IKT Ulm und das Institut Ulm die Versorgung des Universitätsklinikums Ulm sowie von über 130 weiteren Einrichtungen mit Dienstleistungen rund um Blutprodukte, Transfusionsmedizin und Zelltherapie sicher. Der Standort verfügt über eine Herstellungserlaubnis für eine breite Palette von Blutprodukten, Stammzellpräparaten und Zelltherapeutika und ist gemäß Qualitätsmanagement System nach DIN EN ISO 9001:2000 sowie nach DIN EN ISO 13485 zertifiziert. Die medizinische Laboratoriumsanalytik ist nach der DIN EN ISO 15189 akkreditiert. Patientensicherheit hat höchste Priorität.

Blutspende

Blut spenden ist direkt am Standort Ulm nach Terminvereinbarung möglich. Zusätzlich organisieren unsere mobilen Entnahmeteams mobile Spenderaktionen vor Ort und Informationsveranstaltungen rund um das Thema Blutspende. Unterstützt werden wir dabei von ehrenamtlichen Helfern, Patienteninitiativen

und nicht zuletzt von Verwandten und Freunden von Patienten. Ein wichtiger Punkt ist die Gewinnung von Spezialpräparaten bzw. Präparaten von Blutspenden mit bestimmten Blutgruppeneigenschaften zur Herstellung von ausgewählten Blutprodukten für Menschen, welche nur mit solchen gezielt hergestellten Präparaten versorgt werden können.

Forschung

In unseren Laboren analysieren wir Blut- und Gewebeproben mit den neuesten transfusionsmedizinischen, immunhämatischen, transplantationsimmunologischen und molekularbiologischen Methoden. Wir nutzen unser medizinisches und wissenschaftliches Know-how aus der Transfusionsmedizin um innovative Therapien zu erforschen, weiterzuentwickeln, herzustellen und in die klinische Anwendung zu bringen. Unser Ziel ist „from bench to bedside“, also sichere Blutprodukte, Stammzell- und innovative Zelltherapiepräparate zu produzieren und diese für Kliniken zur Patientenbehandlung bereitzustellen.

Ausblick

Die zellbasierten Therapien und die molekulare Diagnostik und Therapie werden als Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkte am Standort weiterentwickelt. In der Transplantationsimmunologie wird die Pionierarbeit fortgesetzt. Molekularbiologische Untersuchungen eines zunehmend breiteren Spektrums an Gewebemerkmalen (HLA-Merkmale und weitere Polymorphismen) sollen bei Stammzell- und Organtransplantationen zu einer optimierten Spenderauswahl beitragen und damit zur weiteren Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Das Know-how in der Genotypisierung wird zunehmend auch für klassische immunhämatische Diagnostik eingesetzt.

Die zellbasierten innovativen Therapien – Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs werden durch ein erweitertes Spektrum von zellulären Therapien und Optimierung der biotechnologischen Herstellungsverfahren an einen breiteren klinischen Einsatz herangeführt. Mit Arbeitsgruppen der Universität und des Universitätsklinikums Ulm, Forschungs- und Industriepartnern leben wir translationale Forschung.



Aufgabe

Als Spezialisten auf dem medizinischen Fachgebiet der Transfusionsmedizin versorgen wir das UKT und Krankenhäuser im Umkreis von Tübingen mit Blutprodukten und Laborleistungen. Eine ambulante Gerinnungssprechstunde mit Diagnostik und Beratung für Patienten mit Blutgerinnungsstörungen ergänzt das Portfolio am ZKT. Zu diesen Gerinnungsstörungen zählen thrombophile Erkrankungen, bei welchen eine vermehrte Blutgerinnung vorliegt und hämorrhagische Diathesen, also Störungen, bei denen es zu vermehrten Blutungen kommt. Zur Diagnose von angeborenen und erworbenen Thrombozytenerkrankungen führen wir funktionelle Untersuchungen, wie die Aggregometrie sowie die Durchflusszytometrie und mikroskopische Untersuchungen durch. Unser HLA-Labor ist EFI-akkreditiert.

Blutspende

Am Standort Tübingen sind Blut-, Plasma- und Thrombozytenspenden nach Terminvereinbarung möglich. Über die regionale Versorgung mit Routineblutprodukten hinaus, können durch die gezielte Einbestellung von Blutspendern auch Patienten überregionaler Kliniken mit seltenen Blutgruppenmerkmalen versorgt werden. Ein weiterer Schwerpunkt der Thrombozytenspende

ist die gezielte Gewinnung von Präparaten mit bestimmten Eigenschaften für Patienten der regionalen Kliniken, welche nur mit solch speziell hergestellten Präparaten versorgt werden können. Ziel der Plasmaspende ist eine Bereitstellung von geeigneten Ausgangsstoffen für weiterverarbeitende Betriebe, um hieraus z.B. spezielle Blutgerinnungs-Präparate herstellen zu können.

Forschung

Zu den Forschungsschwerpunkten am ZKT zählen die Biologie der Blutplättchen, die Pathophysiologie von Immunzytopenien, insbesondere von Immunthrombozytopenien sowie die translationale Entwicklung neuartiger immunhämatologischer Therapien. Aktuelle Forschungsthemen:

- Evaluation von kaltgelagerten Thrombozytenkonzentraten für die klinische Anwendung
- Untersuchung von Signaltransduktionswegen und Zytoskelettdynamik bei Immunzytopenien
- Untersuchung der Megakaryopoese und Thrombopoese bei Immunzytopenien
- Immunthrombose: diagnostische und klinische Fragestellungen

Eigene Reinraumbereiche der GMP-Reinheitsklassen (A/B, C & D) werden zur Herstellung der ZKT-eigenen, aseptischen Produkte sowie für klinische Forschungsprojekte genutzt.

Ausblick

Wir nutzen unsere medizinische und wissenschaftliche Kompetenz in der Transfusionsmedizin und im Umgang mit humanen Zellen und Geweben, um innovative Therapien zu erforschen, zu entwickeln, herzustellen und in die klinische Entwicklung zu bringen. In unserem GMP-Bereich arbeiten wir an einem Zelltherapie-Projekt mit mesenchymalen Stammzellen zur Behandlung des akuten Atemnotsyndroms. In Bezug auf das aktuelle Thema COVID-19 haben wir die antikörpervermittelte Thrombose und bei der Vakzin-induzierten Thrombozytopenie prokoagulante Thrombozyten als Schlüsselzellen identifiziert. Wir arbeiten an der Charakterisierung der antikörpervermittelten thromboembolischen Thrombozytopenie und der Weiterentwicklung von diagnostischen Möglichkeiten.



Aufgabe

Das IKTZ versorgt das Universitätsklinikum Heidelberg, die Thorax-Klinik in Heidelberg-Rohrbach und alle weiteren Krankenhäuser und Arztpraxen im Heidelberger Umfeld mit Blutprodukten und speziellen Zelltherapeutika. Es verfügt über eine stationäre Spende-Einrichtung, eine Reinraum-Anlage zur Prozessierung von Blutstammzellen und genetisch veränderten T-Lymphozyten und eine modern ausgestattete Blutbank. Bis Ende 2021 wurde dieses Gemeinschaftsunternehmen des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen und dem Universitätsklinikum Heidelberg in Personalunion mit dem universitären Institut für Immunologie geführt. Es existiert eine vertraglich vereinbarte, funktionierende Kooperation zwischen beiden Institutionen in der Forschung.

Blutspende

Blut- und Plasmaspenden nimmt unser Spendeteam, das im universitären Campus existiert, nach Terminvereinbarung entgegen. Die Spendezahlen konnten in den Jahren 2020/2021 stark gesteigert werden. Dazu gehören auch unterschiedliche Spezialpräparate wie beispielsweise Blutspenden für Patienten mit bestimmten Blutgruppeneigenschaften oder Blutplättchen für Patienten mit Antikörpern gegen bestimmte HLA-Komponenten.



Unsere Spendezahlen konnten in den Jahren 2020 und 2021 stark gesteigert werden. Dazu gehören auch unterschiedliche Spezialpräparate wie beispielsweise Blutspenden für Patienten mit bestimmten Blutgruppeneigenschaften oder Blutplättchen für Patienten mit Antikörpern gegen bestimmte HLA-Komponenten.

Forschung

Unsere Forschungslaboratorien sind auf wissenschaftliche Untersuchungen menschlicher immunkompetenter Zellen spezialisiert und dazu mit den modernsten Gerätschaften ausgerüstet. Als eines von 3 deutschen, durch die „Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS)“ akkreditiertes „Center of Excellence“ etablieren wir auch neue Verfahren zur Molekularen Immundiagnostik in der Transplantationsmedizin mit dem Ziel, individuell maßgeschneiderte Therapien anzubieten. Ein großes Anwendungsgebiet unserer Verfahren war in den letzten Jahren die COVID-19 Pandemie.

Ausblick

Unsere Planungen richten sich auf die Entwicklung neuer Blut-Zell-Produkte für die Behandlung von Krebs und chronisch entzündlichen Erkrankungen. Dabei rücken zunehmend genetische Ansätze zur Generierung individualisierter Zelltherapeutika in den Fokus. Weiterhin überprüfen wir spezielle, von uns selbst entwickelte Antikörper auf ihre Anwendbarkeit als „passive“ Immuntherapeutika.



Aufgabe

Das Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie (ITI) in Mannheim versorgt mit seinen über 250 Mitarbeitenden das Universitätsklinikum Mannheim in allen transfusionsmedizinischen Belangen sowie über 25 Krankenhäuser im Norden Baden-Württembergs und in der Metropolregion Rhein-Neckar mit Blutprodukten. Am Institut werden alle gängigen Verfahren der Blut- und Plasmaspende, einschließlich Blutstammzellgewinnung angeboten. Hier befinden sich auch das EFI-akkreditierte Labor für Immungenetik und die Stammzell-Spenderdatei Rhein-Neckar. Die immunhämatologischen Labore befinden sich auf dem Gelände des Universitätsklinikums Mannheim. Damit wird die Notfallversorgung der Krankenhäuser und Kliniken jederzeit gewährleistet. Die Laboratorien sind nach DIN EN ISO 15189 und 17025 akkreditiert.

Blutspende

Am Standort wird ein breites Spektrum an Leistungen von der Blutspende über Thrombozyten-, Erythrozyten- und

Plasmaapheresen bis zur FACT-akkreditierten Stammzell-Gewinnung angeboten. Die mobilen Entnahmeteams fahren zu Blutspendeaktionen in die Regionen Nord-Baden, Nord-Württemberg und Süd-Hessen. Bedarfsorientiert unterstützt die stationäre Blutspendeabteilung die Blutversorgung durch die gezielte Einbestellung von Blutspendenden der „Notfall-Liste Rhein-Neckar“ mit seltenen Blutgruppen. Von Mannheim aus koordiniert die Werbeabteilung zentral die gesamten mobilen Aktionen im Blutspendedienst. Die zentralen Einheiten des IT-Bereiches unterstützen die Arbeiten der Teams, der Labors und der gesamten Administration.

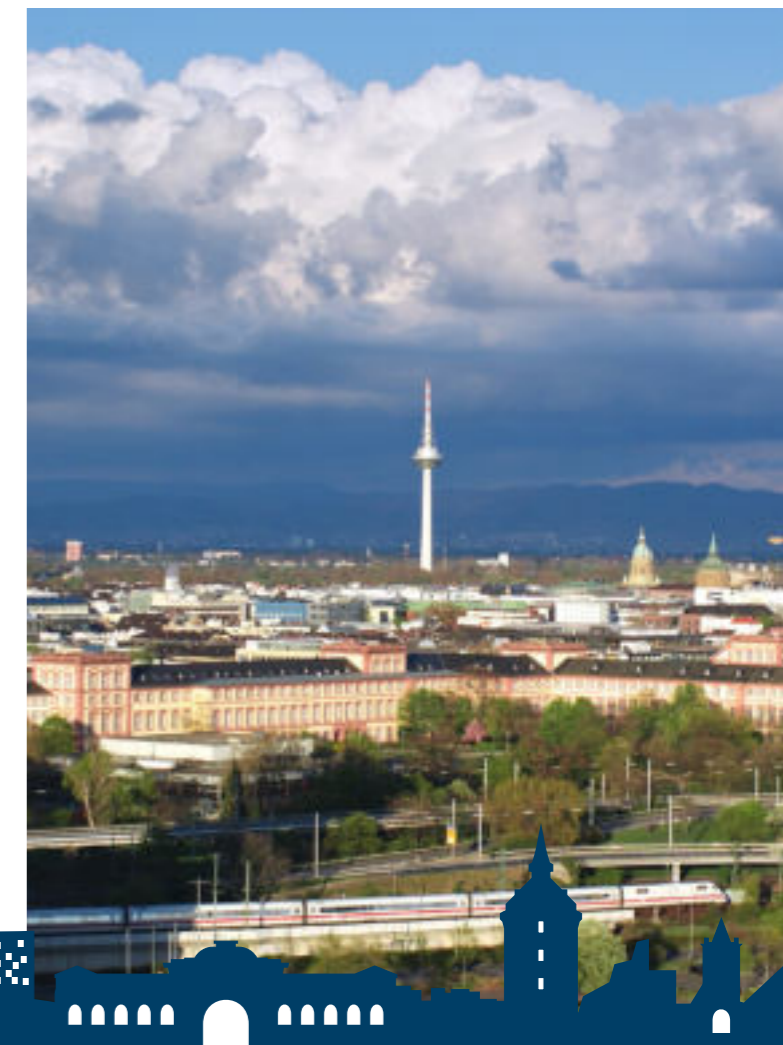
Forschung

Das Institut ist in Forschung und Lehre integriert in die Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Die Forschungsaktivitäten gliedern sich in die drei Bereiche Zell- und Immuntherapie, Thrombozyten-Immunologie und Sicherheit der Hämotherapie. Die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen verfolgen Fragestellungen zur experimentellen Zelltherapie, Stammzellen, angeborenen Immunität, Molekularbiologie der Blutzellen sowie zu Fragen der Versorgungsforschung. An der

Medizinischen Fakultät Mannheim sind die Arbeitsgruppen integriert in das ‚European Centre for Angioscience‘ (ECAS) und in das ‚Mannheim Institute for Innate Immunoscience‘ (MI3). Studentischer Unterricht wird im gesamten Medizinstudium und in den Masterstudiengängen des Mannheimer Reformierten Curriculums für Medizin (MaReCuM) erbracht.

Ausblick

Die Versorgungsforschung dient der zukünftigen Sicherstellung der Blutspende-Aufkommens. Innovative molekularbiologische Untersuchungsmethoden in der Immunhämatologie erlauben eine bessere Versorgung von immunisierten Patienten und dienen der Vorbeugung schwerer Immunhämolyse. Die qualitätskontrollierte Gewinnung von Zell- und Immuntherapeutika dient dem Ausbau der Zusammenarbeit mit regionalen Kliniken und bundesweit operierenden Stammzellspender-Dateien. In der translationalen Forschung werden gemeinsam mit den wissenschaftlichen Einrichtungen der Universität Heidelberg innovative Zell-basierte Konzepte in der Tumorbehandlung (z.B. Liquid Biopsy, CAR-T Zellen oder Tumorstammzellimpfung) weiterentwickelt.



Institut für Transfusionsmedizin und

Immunhämatologie Frankfurt

Aufgabe

Die mehr als 400 Mitarbeiter des Frankfurter Instituts erfüllen zentrale Aufgaben des DRK-BSD BaWüHe einschließlich der Tochtergesellschaft und Beteiligungsgesellschaften, darunter die Medizinische Geschäftsführung, die Bereichsleitungen Qualitätsmanagement und Qualitätskontrolle sowie die Fachkoordinationen Immunhämatologie und Transplantationsimmunologie. Ebenfalls am Institut beheimatet ist eine große Produktionsabteilung, eine Entnahmeabteilung mit sieben mobilen Blutspendeteams, die Deutsche Stammzellspenderdatei DSSD, und mit der Abteilung für Transplantationsimmunologie das Regionallabor für die Region DSO Mitte und kollaborierende Transplantationseinheiten, Blut-, Blutkomponenten- und Stammzellspendeeinheit sowie GMP-Labors für die Zelltherapeutikherstellung. Hierbei werden diese medizinisch-pharmazeutischen Funktionseinheiten lokal unterstützt von engagierten Haustechnik- und IT-Abteilungen, Vertrieb und Spenderwerbung, deren zentrale

Bereichsleitungen in Schwesterinstituten angesiedelt sind. Das immunhämatologische Labor betreut neben dem Universitätsklinikum 75 Kliniken und Praxen mit diagnostischen Leistungen und therapeutischen Empfehlungen, der Vertrieb beliefert 100 Vertragskunden mit Blutprodukten. Der Standort verfügt über Herstellungserlaubnisse, Zulassungen und Genehmigungen für Blutprodukte und Gewebe einschließlich einer Reihe Zelltherapeutika für neuartige Therapien. Akkreditierungen bzw. Zertifizierungen nach DIN EN ISO 9001:2000, 13485, 15189, 17025, durch JACIE, DAkkS, EFI und weitere illustrieren die große Bedeutung, die der Patientensicherheit beigemessen wird.

Blutspende, Komponenten- und Zellspende

Im Institut werden arbeitstäglich Blut-, Plasma-, Thrombozyten-, Lymphozyten- und Stammzellspenden entnommen, Blutspendetermine führen wir außerdem mit mobilen Entnahmeteams unterstützt durch das lokale DRK-Ehrenamt im Umland des Instituts durch. Alle Patienten und Spender werden vor der Entnahme den Risiken der Entnahme

entsprechend aufwändig voruntersucht, um eine sichere Spendeerfahrung zu gewährleisten. Leukozyten- und Stammzellpräparate werden von Frankfurt aus weltweit Patienten zur Verfügung gestellt. Unsere Frauenmilchbank erweitert unser Engagement für die Patientensicherheit um ein für einen Blutspendedienst unkonventionelles, aber nicht minder lebensrettendes Präparat.

Forschung

Die Breite des Faches und Spezialkenntnisse unserer Wissenschaftler widerspiegelnd, verfolgen wir grundlagenwissenschaftliche, diagnostische, translationale und klinische Fragestellungen. Derzeit besonders aktive Schwerpunkte sind die Entwicklung einer Prophylaxe gegen eine immunologische Blutplättchenmangel-Krankheit, die zu schweren Hirnblutungen bei Neugeborenen führen kann, der Genterapie der Bluterkrankheit und zellbasierter Medikamente zur Behandlung von Krankheiten wie Krebs, therapieresistente Infektionen oder überschießende Immunreaktionen.



Aufgabe

Als eines der Institute des DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH nimmt das ITM Plauen mit zirka 110 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern wichtige Versorgungsaufgaben auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin wahr. Der Standort verfügt über die Herstellungserlaubnis für eine breite Palette von Blutprodukten und Zelltherapeutika und ist gemäß Qualitätsmanagement System nach DIN EN ISO 9001:2015 zertifiziert. Ein weiterer Schwerpunkt ist im ITM Plauen die Laboratoriumsdiagnostik. Neben eigenen Blutprodukten werden im Labor des ITM Plauen Blut- und Gewebespenden verschiedener externer Auftraggeber untersucht. Die medizinische Laboratoriumsanalytik ist nach der DIN EN ISO 15189:2014 akkreditiert.

Blutspende

In unserem Institut und auf über 600 mobilen Terminen in der Region Westsachsen werden jährlich von unseren Teams zirka 35.000 Vollblutspenden abgenommen. Unterstützt werden wir dabei von ehrenamtlichen Helfern.

Ein Schwerpunkt unserer Standorte in Plauen und Zwickau ist Durchführung von maschinellen Plasmaspenden für die Versorgung von Kliniken und die Gewinnung von Plasma zur Herstellung lebenswichtiger Medikamente. Jährlich führen wir zirka 40.000 Plasmapheresen und zusätzlich 3.500 Thrombozytapheresen zur Versorgung von Patienten durch. Die Abnahme von Vollblut zur Herstellung von Serumaugentropfen und die Möglichkeit, in unserer Einrichtung Eigenblut spenden zu können, vervollständigen unser Angebot.

Forschung

In unseren Laboren analysieren wir Blut- und Gewebeprobe mit den neuesten transfusionsmedizinischen, immunhämatischen und molekularbiologischen Methoden. Wir nutzen unser Wissen aus der transfusionsmedizinischen Diagnostik, um innovative Therapien zu erforschen und weiterzuentwickeln. Unser Ziel ist es, sichere Blutprodukte für Kliniken bereitzustellen und unseren Kunden modernste Untersuchungsmethoden anzubieten. Insbesondere bei der Diagnostik von

Stammzell- und Gewebepräparaten besteht die Notwendigkeit, stets neue Methoden zu implementieren. Auf Grund der Corona-Pandemie wurden im ITM Plauen verschiedene SARS-CoV-2-Tests eingeführt. Diese werden einerseits zur Charakterisierung von Rekoaleszenzplasma sowie für Seroprävalenz- und Impfstudien eingesetzt.

Ausblick

Am Standort Plauen wird wie bisher die kontinuierliche und sichere Versorgung der Kliniken mit Blut- und Plasmaprodukten im Vordergrund stehen. Die Weiterentwicklung und Qualitätssicherung der diagnostischen Methoden im Spenderscreening, der klinischen Chemie und im immunhämatischen Patientenlabor steht vor allem im Focus. Dabei wird auf die Nutzung eigener personeller Ressourcen, deren Aus- und Weiterbildung, sowie eine kontinuierliche Personalentwicklung Wert gelegt. Weiterhin wird sich das ITM Plauen in der Infektionsdiagnostik und Epidemiologie in bestehende Forschungsprojekte einbinden und neue Kooperationen eingehen.



Aufgabe

Das Institut in Dresden ist Sitz der Gesellschaft des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost gemeinnützige GmbH. Gemeinsam mit der Außenstelle in Görlitz übernimmt das Institut Dresden die Versorgung der Krankenhäuser und Praxen in Ostsachsen mit Blut- und Blutkomponenten, sowie weiterer transfusionsmedizinischer Dienstleistungen und der immunhämatologischen Diagnostik. Darüber hinaus ist Dresden Sitz der zentralen Produktion für die Region Berlin, Brandenburg und Sachsen. Das Institut Dresden ist zudem Sitz der Stiftungsprofessur für Transfusionsmedizin an der med. Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden. Das Institut Dresden ist nach DIN EN ISO 9001:2000 und DIN EN ISO 15189 zertifiziert und nach DIN EN ISO 13485 akkreditiert.

Blutspende

Blutspenden ist in unserem Institut in Dresden und Görlitz direkt und nach Terminreservierung möglich. Sowohl Vollblutspenden, als auch Thrombozyt- und Plasmapheresen werden

gewonnen. Die mobilen Blutspendetermine in Ostsachsen werden mit Blutspendeteams in Dresden und Görlitz angefahren und zu einem großen Teil von ehrenamtlichen Helfern der DRK Kreisverbände unterstützt. Seit 2021 bietet das Institut Dresden die Möglichkeit zur Blutspende in eigens angemieteten Räumlichkeiten der Centrum Galerie.

Forschung

Die Forschung im Institut Dresden findet im Rahmen des Lehrstuhls für Transfusionsmedizin der Medizinischen Fakultät statt. Ein Schwerpunkt liegt hierbei in der Translation zell- und gentherapeutischer Ansätze in eine klinische Anwendung innerhalb der Krebsimmuntherapie. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die Erforschung von molekularen Mechanismen der Bildung von roten Blutzellen und des Einflusses der Blutgruppen auf selbige. Ziel ist letztlich die Züchtung von universell verträglichen Erythrozyten. Weitere Schwerpunkte bestehen in der Immunogenetik und Gewebetransplantation, wo immunologische Aspekte einer Organ- und Stammzelltransplantation untersucht werden.

Ausblick

Das Institut Dresden ist über den Lehrstuhl für Transfusionsmedizin fest in die Forschungsschwerpunkte der Exzellenzuniversität TU Dresden, sowie in nationale und internationale Verbundforschungsprojekte, eingebunden. Im Bereich der Krebsimmuntherapie arbeitet die Arbeitsgruppe mit dem Dresdner Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT) an der Entwicklung neuartiger Zelltherapien zur Behandlung von Krebs und koordiniert zudem seit 2021 ein Projekt innerhalb des Zunftclusters „Saxocell“ zur zellulären Immuntherapie. Es ist daher davon auszugehen, dass das Institut Dresden auch weiterhin einen wichtigen Beitrag im Bereich der Zell- und Gentherapie leisten wird.

Institut für Transfusionsmedizin

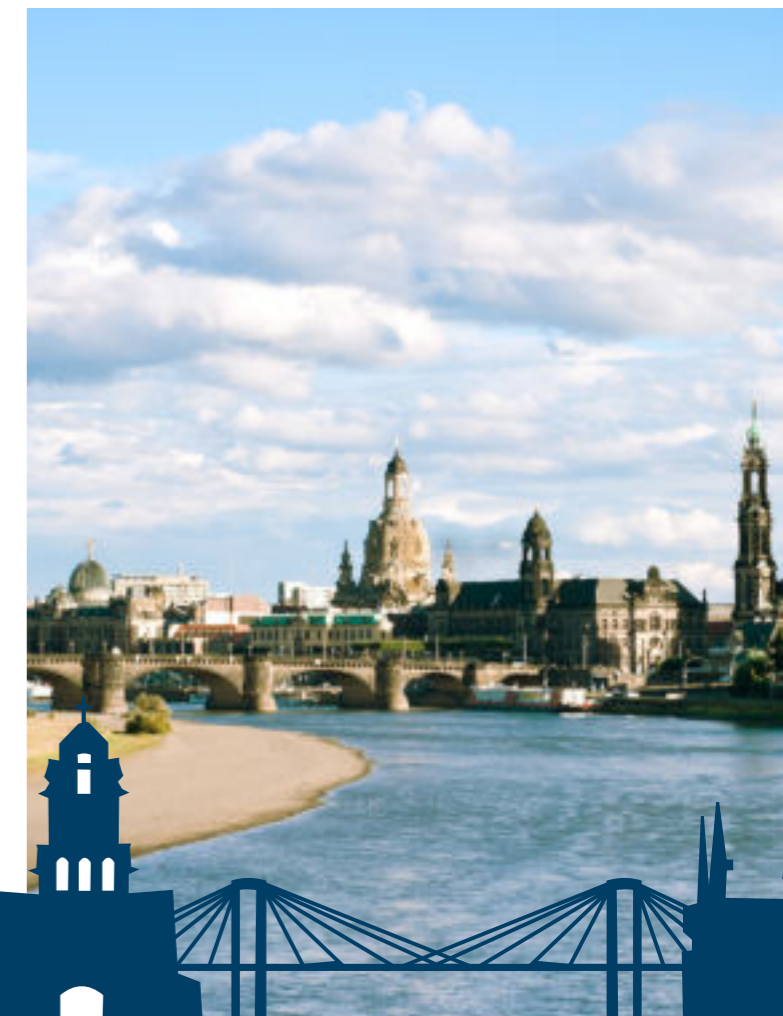
Blasewitzer Str. 68/70 - 01307 Dresden

Tel.: +49 351 44508 0

Fax.: +49 351 44508 120

Institutsleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn



Aufgabe

Die wesentlichste Aufgabe des ZTB ist die transfusionsmedizinische Versorgung der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit zirka 100.000 Transfusionen pro Jahr sowie weiterer Krankenhäuser und Arztpraxen in Berlin und Brandenburg. Hierzu gehören neben der allgemeinen Immunhämatologie wie Blutgruppenbestimmungen, Kreuzproben und Antikörpersuchteste auch die spezielle immunhämatologische Diagnostik sowie die molekulargenetische Blutgruppenbestimmung. Das Gewebetypisierungslabor (HLA-Diagnostik) sichert die HLA-Typisierung und die gezielte HLA-Ak-Diagnostik im Rahmen von soliden Organ- als auch Stammzell-Transplantationen. Ein Thrombozyten- und Granulozyten-Labor wird vorgehalten. Die Labore sind anerkannte Referenzlabore und beim College of American Pathologists (CAP) akkreditiert.

Blutspende

In den zwei Blutspende-Standorten Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum werden von Montag bis Sonnabend Vollblut-, Eigenblut-,

besonders aber Plasma- und Zellspenden entnommen, die primär für die Versorgung der Patienten der gesamten Charité eingesetzt werden. Schwerpunkt ist die Gewinnung von etwa 21.000 Thrombozyten-Konzentraten pro Jahr, die über Apherese-Techniken hergestellt werden. Neben einem seit Jahren an die Charité gebundenen Spenderstamm sind vor allem Studenten und Mitarbeiter der Charité in die Spendeprozesse involviert. Die Spendergewinnung und Öffentlichkeitsarbeit finden in enger Kooperation mit dem DRK-BSD-Nord-Ost statt.

Forschung

Schwerpunkte sind in Kooperation mit der Charité diagnostische und therapeutische Fragestellungen bei den unterschiedlichsten Formen der Immunhämolyse sowie mikrobiologische und infektionserologische Themen im Rahmen der Gewebespende und Gewebeverarbeitung (Tissue Banking). Des Weiteren wird an der Entwicklung erythrozytärer Blutersatzstoffe sowie Themen der Konservensicherheit und Blutversorgung in Havarie-Situationen gearbeitet. Im HLA-Bereich ist die Weiterentwicklung von Matching-Strategien bei der soliden Organtransplantation (Niere) sowie

der Stammzelltransplantation wissenschaftlicher Schwerpunkt. Die Fragestellung der Blutdrucksenkung durch regelmäßige Blutspenden wird ebenfalls näher betrachtet.

Ausblick

Neben dem Thema der Transplantationsimmunologie mit dem Gewebetypisierungslabor (HLA-Labor) stehen Fragestellungen der Sicherheit der Gewebetransplantation im Mittelpunkt. So wird die Eignung von postmortal gewonnenem Blut für die Infektionsdiagnostik als auch die Entwicklung neuer Verfahren zur Sehnen transplantation entwickelt. Im Forschungsverbund Kommunikations- und Informationsplattform für resiliente krisenrelevante Versorgungsnetze (ResKriVer) beschäftigt sich das ZTB mit der Blutversorgung in Krisen- und Notfallsituationen. Mit Arbeitsgruppen der Universitätsmedizin Charité, des BCRT und des BIH sind wir im interdisziplinären Austausch. Die DAkkS-Akkreditierung sowie die Einführung eines elektronischen SOP-Verwaltungssystems stellen aktuelle Projekte dar.



Leben schenken – Stammzellen spenden

Deutsche Stammzellspenderdatei (DSSD) – Entstehung, Struktur und Standorte

DSSD Nord Lütjensee und Schleswig; DSSD Ost-Berlin, Cottbus und Dresden; DSSD Rhein-Main Kassel und FFM; DSSD Rhein-Neckar Mannheim; DSSD Süd Ulm; DSSD Nabelschnurblut: Mannheim

Seit Anfang der 1990er Jahre setzen sich die an unseren Instituten entstandenen regionalen Spenderdateien für die Rekrutierung von Freiwilligen für die Knochenmark- und Blutstammzellspende ein. Spendenwillige werden aus dem Kreis der Blut-Spendenden oder aber auch über örtliche Typisierungsaktionen geworben. Die Zahl dieser registrierten Spender und Spenderinnen ist zwischenzeitlich auf etwa 350.000 angewachsen. Anfang 2007 haben wir unsere regionalen Dateien unter dem gemeinsamen Dachverbund der Deutschen Stammzellspender-Datei (DSSD) zusammengefasst. Dieser Verbund wirbt mit einem gemeinsamen Internetauftritt sowie mit regionalen Kompetenzen und Ansprechpartnern: <https://www.stammzellspenderdatei.de>

Durch gemeinsame Aktionen, wie z. B. „Blutspender werden Stammzellspender“ richten wir uns vor allem an jüngere Spenderinnen und Spender. Über 30 Mitarbeitende sorgen an den regionalen Standorten der DSSD rund um das

Jahr für den Erhalt des hoch-differenzierten Stammes der Spendenwilligen, für eine sorgfältige Vermittlung der klinischen Anfragen und die zeitnahe Gewinnung und Verteilung von Blutstammzell- und Knochenmarkspenden.

Für den Erfolg einer Stammzelltransplantation ist eine möglichst vollständige Übereinstimmung der Gewebemerkmale (MHC) zwischen den blutbildenden Zellen der spendenden Person und der Empfänger notwendig. Unsere immunogenetischen Labore arbeiten hierfür mit hochmodernen molekular-biologischen Techniken, die fortlaufend angepasst und verfeinert werden. Die aktuellen Forschungen auf diesem Gebiet sind in Forschungsbericht unter der Kategorie „Transplantations-Immunologie“ aufgeführt. Diese Gewebemerkmale und wenige pseudonymisierte, d.h. kodierte Daten (Geschlecht, Alter) unsere Spendenwilligen werden dem Deutschen Stammzell-Spenderregister (ZKRD) gemeinnützige GmbH in Ulm gemeldet. Das ZKRD wurde von 30

Jahren als Tochtergesellschaft der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH gegründet. Dort erfolgt eine deutschland-, europa- und weltweite und Datenschutz-rechtlich konforme Vermittlung von Stammzell-Spenden in Zusammenarbeit mit den behandelnden Transplantationszentren. Damit wird gewährleistet, dass eine Stammzell-Spende für den Spender und den Empfänger anonym ablaufen kann. Insgesamt sind in Deutschland fast 10 Millionen Spender registriert, davon mehr als 70 % bei der größten nationalen Datei, der DKMS. Weltweit besteht über das ZKRD Zugriff auf mehr als 38 Millionen Spender und Spenderinnen, um den geeigneten „Lebensretter“ für einen an Blutkrebs schwer erkrankten Patienten zu finden.

Zwecks Stärkung der nationalen Sichtbarkeit und der Zusammenarbeit ist die DSSD der Stiftung Knochenmark- und Stammzellspende Deutschland (SKD) beigetreten und ist derzeit deutschlandweit die drittgrößte Datei.

Die Stammzell-Spenden erfolgen wiederum in unseren Blutspende-Instituten. Derzeit spenden jährlich zirka 200 DSSD Spender für Patienten auf der ganzen Welt periphere Blutstammzellen oder Knochenmark und geben dadurch diesen Patienten eine neue Chance für das Leben.



*Heike während ihrer Stammzellspende
“Es ist für mich ein sehr gutes Gefühl
geholfen zu haben!”*

*“Ich habe mich registriert, weil mein
Lebensspruch lautet: Ich behandle
meine Mitmenschen, so wie ich selbst
behandelt werden möchte – mit
Anstand und Respekt. Wer ist nicht
ab und zu in einer Situation, wo er
Hilfe braucht. Deswegen habe ich
mich angemeldet und war bereit zu
spenden. Wenn sich keiner anmeldet,
kann keiner geholfen bekommen. Über
meine Spende kann ich sagen, für mich
waren es diverse Untersuchungen, Zeit,
die ich aufwenden musste. Für einen
Menschen bedeutet es Hoffnung und
eine Chance weiterleben zu können.
Ich finde es bedauerlich, dass so wenig
Menschen bereit sind, dies zu tun. Ich
wünsche dem Patienten, dass meine
Spende ihm hilft weiterzuleben und er
vielleicht auch wieder gesund wird.“der
Bevölkerung stetig fortzuentwickeln.*

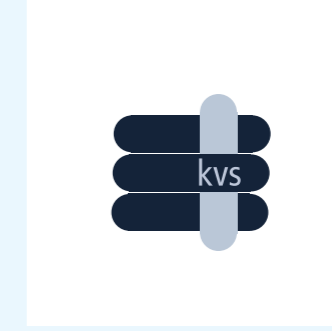
Den vielen Helfern und ehrenamtlichen Mitarbeitern bei den Typisierungsaktionen und den Verwandten und Freunden von Patienten sowie den Patienten-Initiativen, die diese Aktionen mittragen, möchten wir herzlichst für die fortlaufende Unterstützung danken. Unser besonderer Dank gilt aber den vielen ungenannten freiwilligen Spendenden, die mit ihrer altruistischen Stammzell-Spende den Empfängern zu einem neuen Leben verhelfen.





Wir danken unseren Förderern

Wir sind unseren öffentlichen und institutionellen Förderern und Partnern zu größtem Dank verpflichtet. Ihre Unterstützung hat unsere Forschung auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin und angrenzender Fachgebiete für eine zeitgemäße und sichere Versorgung mit Blutprodukten sowie für den Einsatz von innovativen Zelltherapeutika erst möglich gemacht.





FÜR'S LEBEN GERNE BLUT SPENDEN!

DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg –
Hessen gemeinnützige GmbH

Stabstelle Forschung & Entwicklung
Friedrich-Ebert-Str. 107
68167 Mannheim

+49 621 3706817
www.drk-forschungsbericht.de

Medizinischer Geschäftsführer
Univ. Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried

Leiter der Stabstelle F&E
Univ. Prof. Dr. med. Harald Klüter

Edition bei FAKTENHAUS GmbH
Leitung Redaktion: Nora Winter
Leitung Grafik: Lana Kotova
Fotografie: Markus Winter – FAKTENPUNKT