

Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535955
Fax: +49 9131 8535958
www.medizin5.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen
Tel.: +49 9131 8535955
Fax: +49 9131 8535958
andreas.mackensen@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunregulation durch DN T-Zellen
- adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)
- T-Zellen zwischen Immuntherapie und Autoimmunerkrankung
- Immunmetabolismus
- Tumor-assoziierte Makrophagen und posttranskriptionelle Regulation der Leukämogenese
- Interaktion von Tumorzellen und Mikromilieumolekulare Immuntherapie
- T-zell-basierte Immuntherapie beim okulären Melanom
- Tumor-Mikromilieum und transendotheliale Migration
- Tumor immune escape
- zelluläre Immuntherapie
- HLA Labor

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 131
• Ärzte: 38
• Wissenschaftler: 9
(davon drittmittelfinanziert: 7)
• Promovierende: 13

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- stationäre und ambulante Therapie von Leukämien, Lymphomen und nicht-malignen Blutkrankungen
- allogene und autologe Knochenmark und Blutstammzell-Transplantationen
- Knochenmark-Transplantations-Ambulanz
- stationäre und ambulante Therapie von urologischen Tumoren, Knochen- und Weichteilsarkomen, Kopf-Hals-Tumoren, Lungentumoren und anderen soliden Tumoren
- ambulante Uro-Onkologische Therapieeinheit Erlangen (AURONTE)
- hämatologische Diagnostik

Forschung

Der wissenschaftliche Fokus der Medizinischen Klinik 5 liegt im Bereich der Tumorummunologie. Es werden grundlegende immunologische Mechanismen bei der Tumorentstehung, der Abwehr von Tumoren und der Immunevasion untersucht. Ein besonderer Forschungsschwerpunkt liegt in der Charakterisierung und Blockade der unerwünschten Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) nach allogener Stammzell-Transplantation (alloSZT) bzw. der gezielten Verstärkung der erwünschten Graft-versus-Leukämie Reaktion. Mit diesen Erkenntnissen sollen innovative, zell-basierte Arzneimittel entwickelt werden.

Immunregulation durch DN T-Zellen

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. S. Völkl
Eine besondere Rolle bei der Regulation des Immunsystems kommt der Population von humanen TCR α / β + CD4-CD8 doppelt-negativen (DN) T-Zellen zu. In diesem Projekt wird untersucht, über welche Mechanismen DN T-Zellen Immunreaktionen supprimieren können. Weiterhin wird evaluiert, welche biologische Relevanz humanen DN T-Zellen bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten zukommt. Langfristiges Ziel ist die Entwicklung eines therapeutischen Ansatzes zur Behandlung bzw. Prävention einer GvHD nach alloSZT.
Förderung: DFG, IZKF

Adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)

PI: Dr. J. Winkler, Prof. Dr. T. Winkler, Prof. Dr. M. Mach
Das Ziel dieses Projektes ist es, eine neuartige Therapiestrategie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten zur Verbesserung der humoralen Immunantwort in Patienten nach alloSZT zu entwickeln und klinisch zu testen. Wir entwickelten ein Phase I/IIA Studienprotokoll, bei dem transplantierte Patienten vier Monate nach der Stammzelltransplantation aufgereinigte B-Lymphozyten vom Stammzellspender erhalten. Die allogenen B-Lymphozyten werden als Einmalgabe den Patienten in vier Dosisstufen verabreicht. Wir haben bereits die ersten drei Dosisstufen 2016 abgeschlossen und konnten eine gute Verträglichkeit zeigen.
Förderung: DFG

T-Zellen zwischen Immuntherapie und Autoimmunerkrankung

PI: PD Dr. Dr. A.N. Kremer
Schwerpunkt dieser Gruppe ist die Separierung des gewünschten Graft-versus-Leukämie (GvL) Effekt im Rahmen der alloSZT von der unerwünschten GvHD mittels Charakterisierung der intrazellulären Prozessierung von HLA Klasse II

restringierten Antigenen sowie die Identifikation von tumor-spezifischen Zielantigenen beim Mamma-Karzinom.

Weiter analysieren wir die Rolle dieser Antigene bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und die CD4+ T-Zell medierte Abstoßung MHC Klasse II negativer Tumoren.
Förderung: DFG, Else Kröner Fresenius Stiftung, Ernst-Jung Stiftung, IZKF

Immunmetabolismus

PI: Prof. Dr. D. Mouggiakakos
Wir beschäftigen uns mit Veränderungen von Stoffwechsel und Immunsystem in Tumorerkrankungen und nach Stammzelltransplantation. Ein Verständnis der verantwortlichen (metabolischen) Mechanismen soll dabei helfen, Ansätze für die Tumorthherapie zu entwickeln. Darüber hinaus wollen wir Erkenntnisse aus der Tumorbio-logie nutzen, um Strategien für eine gezielte Immunabschwächung zu entwickeln. Diese sollen Grundlage für Ansätze zur Behandlung von GvHD nach Stammzelltransplantation sein.
Förderung: Deutsche Krebshilfe (Max-Eder Nachwuchsgruppe), José Carreras Leukämie-Stiftung, Else Kröner Fresenius Stiftung, EHA, Elitenetzwerk Bayern, ELAN, IZKF, Marohn Stiftung, Industrie

Tumor-assoziierte Makrophagen und posttranskriptionelle Regulation der Leukämogenese

PI: Dr. H. Bruns, Dr. C. Bach
Bei den meisten Tumorentitäten besteht das Tumormikromilieum zu einem großen Teil aus Makrophagen. Obwohl Makrophagen prinzipiell in der Lage sind, Tumorzellen zu eliminieren, und bedeutende Effektorzellen für Antikörpertherapien sind, stellt die Makrophagen-Infiltration bei den meisten Tumorerkrankungen paradoxerweise einen ungünstigen prognostischen Faktor dar. Im Zentrum der Projekte steht daher eine umfassende funktionelle und molekulare Analyse des Tumormikromilieus, insbesondere der Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM), und die Identifizierung und Modulierung potenzieller therapeutischer Target-Strukturen. Ein weiteres Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die Bedeutung posttranskriptioneller Prozesse, wie mRNA-Export aus dem Zellkern oder RNA-Modifikationen für die Leukämientstehung, zu untersuchen. Anhand der Interaktion des Onkogens HOXA9 mit dem zentralen posttranskriptionellen Regulator eIF4E konnten wir zeigen, dass die von EIF4E regulierten Prozesse essentiell für die Leukämogenese sind. Wir identifizieren nun die beteiligten molekularen Mechanismen sowie die Zielgene der HOXA9/eIF4E Interaktion, um Grundlagen für neue Strategien der Behandlung von akuten Leukämien zu schaffen.
Förderung: DFG, Wilhelm Sander-Stiftung, IZKF, Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

Interaktion von Tumorzellen und Mikromilieu

PI: Dr. G. Lutzny-Geier

Unsere Gruppe beschäftigt sich mit der Kommunikation von Tumorzellen mit ihrem Mikromilieu. Das Ziel ist zu verstehen, wie verschiedene Signalwege durch intrinsische Signale der Tumorzelle selbst und extrinsische Signale des Mikromilieus aktiviert werden. Daher untersuchen wir die Regulationsmechanismen der Tumorzellen bei der Interaktion mit dem Mikromilieu und die Möglichkeiten in diese Modulationen der Knochenmarksnische einzugreifen, um neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können.

Förderung: ELAN, Trunkstiftung, Industrie, DFG

Molekulare Immuntherapie

PI: Dr. F. Müller

Die Forschungsgruppe nutzt Antikörper-basierte rekombinante Immunotoxine, um Krebszellen spezifisch zu töten. Immunotoxin-induzierter Zelltod ist hoch immunogen, wodurch das immunsuppressive Milieu innerhalb eines Tumors moduliert und eine anti-Tumor-Immunantwort verbessert wird. Zentral für die Forschung sind 1. die Entwicklung innovativer Immunotoxine und 2. das Verständnis und die Verstärkung der Immunotoxin-induzierten anti-Tumor-Immunantwort.

Der Mechanismus der Immunmodulation durch Immunotoxine in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren wird in Tiermodellen untersucht.

Förderung: DFG, IZKF, Forschungsstiftung Medizin, Industrie

T-zell-basierte Immuntherapie beim okulären Melanom

PI: Dr. J. Bosch

Forschungsschwerpunkt dieser Arbeitsgruppe ist es, eine T-zell-basierte Immuntherapie spezifisch für das okuläre Melanom zu entwickeln. Insbesondere untersuchen wir, welche Immunzellen ins Melanom am immun-privilegierten Auge infiltrieren und ob Uveamelanom-Vakzine oder bi-spezifische Antikörper verschiedene CD4+ T-Zellen aktivieren und welche Zytokine dafür nötig sind. Zudem wird getestet, ob T-Zellen modifiziert mit chimärischen Antigen-Rezeptoren (CAR-T-Zellen) die Uveamelanom Zellen erkennen und lysieren.

Förderung: DFG

Tumor-Mikromilieu und transendotheliale Migration

PI: Dr. Y. Resheq

In unserer AG beschäftigen wir uns mit der Bedeutung der Depletion von H₂O₂ für Funktion und Differenzierung von dendritischen Zellen, um die Rolle dieses Mechanismus beim Tumor-

Immune-Escape besser zu verstehen. Darüber hinaus untersuchen wir die Rolle der transendotheliale Migration von Immunzellen bei der Tumor-Therapie, insbesondere bei der Graft-versus-Host-Erkrankung sowie dem Nierenzellkarzinom als Model eines immunogenen Tumors. Hierzu setzen wir spezielle Fluss-Assays ein, die es erlauben, die komplette Transmigrationskaskade zu visualisieren, um hierdurch spezielle immunologische Therapieansätze zu entwickeln. Förderung: ELAN, Staedtler Stiftung, Roggenbuck Stiftung, Forschungsstiftung Medizin

Tumor immune escape

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. M. Aigner

Tumore können sich der Erkennung durch das Immunsystem entziehen (Immune Escape). Ein Mechanismus beruht dabei auf der Sezernierung von Stoffwechselprodukten durch den Tumor. Der Tumormetabolit 5'-Deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA) spielt durch die Dysregulation von MTA bzw. des MTA abbauenden Enzyms MTAP in vielen malignen Erkrankungen eine Rolle. Wir untersuchen den Einfluss von MTA auf die Aktivierung, Proliferation und Effektor-Funktionen von CD4 und CD8 positiven T-Zellen in einer klinischen Forschergruppe mit dem Universitätsklinikum Regensburg.

Förderung: DFG

Zelluläre Immuntherapie

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. R. Gary, Dr. M. Aigner

Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt auf der adoptiven T-Zelltherapie. Im Rahmen einer aktiven klinischen Prüfung Phase I/IIa werden seit 2014 virusspezifische T-Zellen gegen CMV und EBV für Patienten nach alloS₂T hergestellt. In Kollaboration mit der Charité Berlin wird wissenschaftlich ein Projekt zum Monitoring der T-Zell-Rekonstitution nach alloS₂T durch Next Generation Sequencing bearbeitet, bei welchem T Zellrezeptoren sequenziert werden. Neben Virus-spezifischen T-Zellen liegt der Fokus auch auf der Etablierung der GMP gerechten Herstellung von CARs (chimäre Antigen Rezeptor Zellen) und TRUCKS (Zytokinproduzierende CARs) und der Entwicklung klinischer Protokolle. Förderung: Deutsche Krebshilfe

HLA Labor

PI: Prof. Dr. B. Spriewald

In den letzten Jahren hat sich die Arbeitsgruppe mit den neuen Methoden zum Nachweis verschiedener Subklassen von anti-HLA Antikörpern im Rahmen der soliden Organtransplantation beschäftigt. Die immunogenetischen Arbeiten des Labors beschäftigen sich mit der Bestimmung von Polymorphismen bestimmter Zyto-

kin und T-Zell Regulationsgenen und deren Assoziation mit rheumatologischen und malignen Erkrankungen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in experimentellen Studien zur Induktion von Transplantationstoleranz und Reduktion der chronischen Abstoßung. Diese Arbeiten werden in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe für experimentelle Herzchirurgie durchgeführt.

Lehre

Die Medizinische Klinik 5 beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Tittlbach H, Schneider A, Strobel J, Zimmermann R, Maas S, Gebhardt B, Rauser G, Mach M, Mackensen A, Winkler TH, Winkler J. GMP-production of purified human B lymphocytes for the adoptive transfer in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Transl Med.* 2017 Nov 7;15(1):228

Resheq YJ, Menzner AK, Bosch J, Tickle J, Li KK, Wilhelm A, Hepburn E, Murihead G, Ward ST, Curbishley SM, Zimmermann HW, Bruns T, Gilbert DF, Tripal P, Mackensen A, Adams DH, Weston CJ. Impaired Transmigration of Myeloid-Derived Suppressor Cells across Human Sinusoidal Endothelium Is Associated with Decreased Expression of CD13. *J Immunol.* 2017 Sep 1;199(5):1672-1681

Bruns H, Böttcher M, Qorraj M, Fabri M, Jitschin S, Dindorf J, Busch L, Jitschin R, Mackensen A, Mougialakos D. CLL-cell-mediated MDSC induction by exosomal miR-155 transfer is disrupted by vitamin D. *Leukemia.* 2017 Apr;31(4):985-988

Jitschin R, Saul D, Braun M, Tohumeken S, Völkl S, Kischel R, Lutteropp M, Dos Santos C, Mackensen A, Mougialakos D. CD33/CD3-bispecific T-cell engaging (BiTE®) antibody construct targets monocytic AML myeloid-derived suppressor cells. *J Immunother Cancer.* 2018 Nov 5;6(1):116

Spriewald BM, Bach C, Zingsem J, Strobel J, Winkler J, Mackensen A, Roesler W. Depletion of donor-specific anti-HLA A2 alloantibodies in a hematopoietic cell transplant recipient using directed mismatched platelet transfusions. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Jun;53(6):791-794

Gary R, Aigner M, Moi S, Schaffer S, Gottmann A, Maas S, Zimmermann R, Zingsem J, Strobel J, Mackensen A, Mautner J, Moosmann A, Gerbitz A. Clinical-grade generation of peptide-stimulated CMV/EBV-specific T cells from G-CSF mobilized stem cell grafts. *J Transl Med.* 2018 May 9;16(1):124

Internationale Zusammenarbeit

M. Miano, MD, Department of Pediatric Haematology-Oncology, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genua: Italien

Prof. F. Falkenburg, Leiden University: Niederlande

Dr. T. Graf, Centre for Genomic Regulation, University of Barcelona: Spanien

Dr. I. Pastan, NCI, NIH, Bethesda: USA

Prof. R. Kiessling, Karolinska Institut, Stockholm: Schweden