



Blick in die Wissenschaft | 37

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

Immuntherapie gegen Leukämie und Lymphome

Regensburger Mediziner zum neuen
Sonderforschungsbereich **TR 221:**
Leben für Leukämie- und Lymphompatienten

Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch

Immunregulation nach Transplantation

Darmflora und Stammzelltransplantation

Rupert M. Scheule hinterfragt
klinische Fallberatungen

Veronica Egger kann **Riechen Sehen**

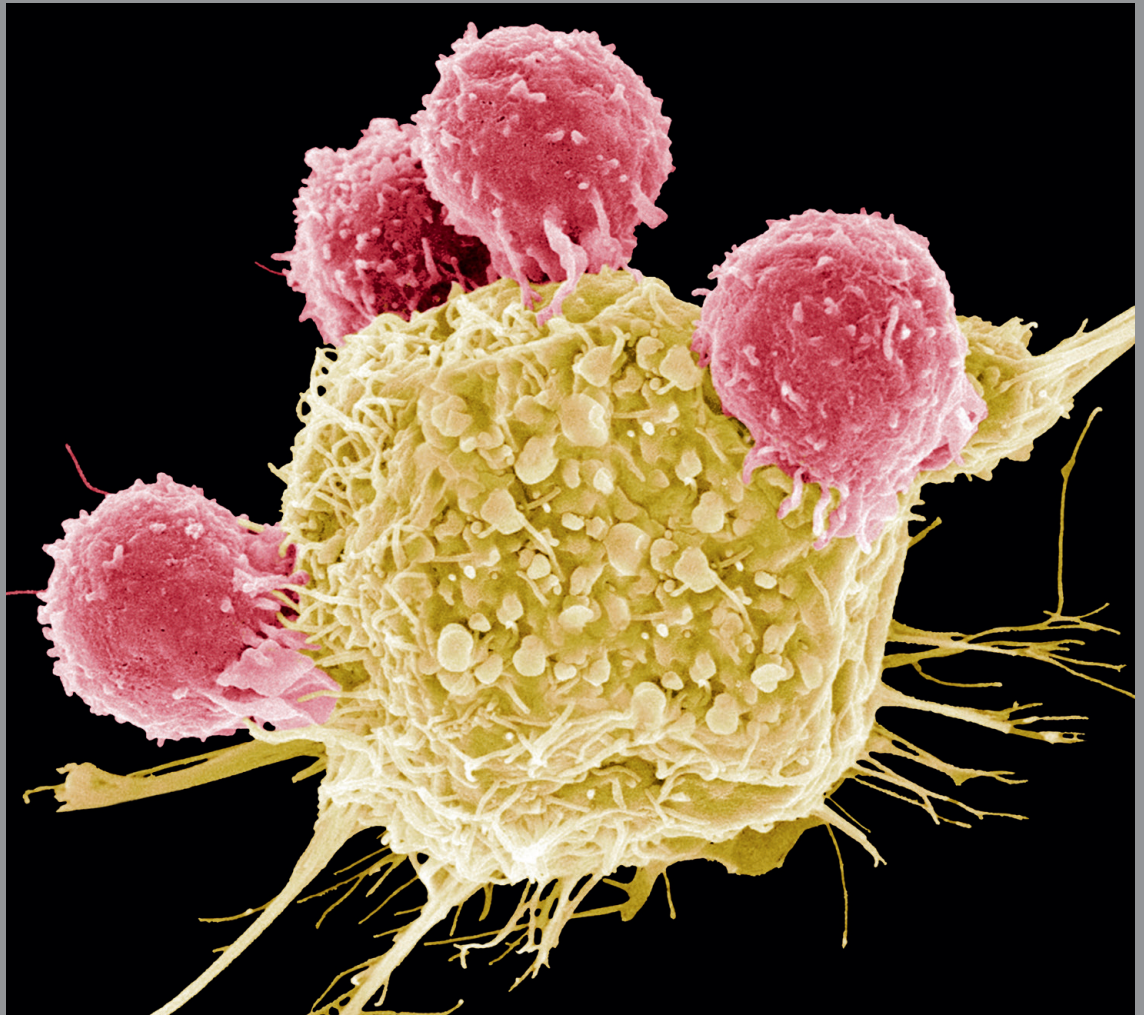
Ferdinand Evers und Klaus Richter zu
Hofstadters Schmetterling

Special: Der weltberühmte Physiker
im persönlichen Interview

Mit Spotlights von

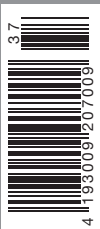
Jürgen Heinze zu **Ameisen aus der
Karibik** und

Christoph Wagner zu **Sigmar Polke**



© Steve Gschmeissner/Science Photo Library

Heft 37 | 27. Jahrgang 2018 | € 7,00 | ISSN 0942-928-X



**Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X

Heft 37

27. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel

Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer

Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers

Prof. Dr. nat. Felix Finster

Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee

Prof. Dr. theol. Andreas Merkt

Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter

Prof. Dr. rer. pol. Guido Schryen

Prof. Dr. med. Ernst Tamm

Prof. Dr. paed. Oliver Tepner

Prof. Dr. phil. Isabella von Treskow

Editorial Office

Dr. phil. Tanja Wagensohn

Universität Regensburg,
93040 Regensburg
Telefon (09 41) 9 43-23 00
Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH
Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg
Telefon (09 41) 7 87 85-0
Telefax (09 41) 7 87 85-16
info@univerlag-regensburg.de
www.univerlag-regensburg.de
Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Bastian Graf

b.graf@univerlag-regensburg.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny

MME-Marquardt

info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH
info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis € 7,00**Jahresabonnement**

bei zwei Ausgaben pro Jahr

€ 10,00 / ermäßigt € 9,00

für Schüler, Studierende und Akademiker
im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt)
zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je
Ausgabe. Bestellung beim Verlag.

Für Mitglieder des **Vereins der Ehemaligen
Studierenden der Universität Regensburg
e.V.** und des **Vereins der Freunde der Uni-
versität Regensburg e.V.** ist der Bezug des
Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag
enthalten.

Emily Whitehead ist berühmt. Wer aktuelle Fotos recherchiert, findet ein junges Mädchen, gerade mal 12 Jahre alt, frischer Teint, leuchtende Augen, offen, lebenslustig. Niemand käme auf die Idee, dass Emily vor sechs Jahren akut um ihr Leben kämpfen musste. Eine neue Krebsimmuntherapie hat ihr junges Leben gerettet.

Das Wissenschaftsmagazin Science titelt in der Dezember-Ausgabe 2013: „Krebsimmuntherapie – Durchbruch des Jahres“ und weiter „T cells on attack“. Emily verdankt ihr Leben ihren Immunzellen (T-Zellen), die im Labor gezielt zur Bekämpfung von Leukämiezellen verändert wurden. „T cells on attack“ umschreibt gleich mehrere Phänomene: (i) Fundamental neue Ansatzpunkte in der Krebstherapie; (ii) die Eliminierung von Krebszellen durch neu programmierte T-Zellen (s. Titelbild); (iii) aber auch Über- und Fehlreaktionen des veränderten Immunsystems, die noch schwer zu prognostizieren und kontrollieren sind.

Die Medizinische Fakultät der Universität Regensburg (UR) hat rechtzeitig die Weichen gestellt, um die Krebsimmuntherapie international wettbewerbsfähig mit zu gestalten. Mehrere klinische, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Forschergruppen haben dieses Thema stabil in Regensburg verankert. Das neue Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie wird mit drei in der Universität integrierten Lehrstühlen eine nachhaltig erfolgreiche Grundlagenforschung sicherstellen. Und das auf dem Klinikcampus angesiedelte José-Carreras-Centrum bietet mit der arzneimittelgerechten Anreicherung und Programmierung von Immunzellen beste Voraussetzungen für die Translation neuer Erkenntnisse in die Klinik.

Gemeinsam mit den Einrichtungen des Universitätsklinikums Regensburg und ergänzt durch ausgesuchte Teams der Universitäten Erlangen und Würzburg gelang nun unter Regensburger Federführung die Akquise eines von der DFG geförderten Sonderforschungsbereiches (SFB). Im Fokus dieses von Wolfgang Herr, Klinik für Innere Medizin III, koordinierten SFB stehen bislang ungelöste Herausforderungen bei der Immunzelltherapie von Leukämie- und Lymphompatienten. Der neue SFB sowie einige an der hiesigen Universität bearbeitete Fragestellungen werden in dieser Ausgabe vorgestellt.



© UR/Roswitha Kerzdörfer

Ein weiterer Themenfokus dieser Ausgabe: Ein Portrait des Physikers und Pulitzer-Preisträgers Douglas Hofstadter, dem 1974 als Doktorand während eines Gastaufenthaltes an der UR erstmals die Berechnung des Energiespektrums von Kristallelektronen in einem Magnetfeld gelang, heute berühmt als „Hofstadter Butterfly“. Anschaulich stellen Ferdinand Evers und Klaus Richter, Institut für Theoretische Physik, in ihrem Artikel die Bedeutung von „Hofstadters Schmetterling“ in den Kontext der 70er Jahre und zeigen den paradigmatischen Charakter der Doktorarbeit auf. 40 Jahre später, „zurück in Regensburg“, spricht Douglas Hofstadter in einem Interview mit Klaus Richter über seine Erinnerungen, Chopin, künstliche Intelligenz und seine ganz persönliche Metamorphose vom Physiker zum Kognitionswissenschaftler.

Ausgewählte Highlights aus der Moralphilosophie zur Prinzipienethik in der Medizin und aus den Neurowissenschaften zur Visualisierung des Riechens runden das Spektrum dieser Frühjahrsausgabe ab. Neu eingeführt haben wir mit dieser Edition die Kategorie „Spotlights“ – aktuelle wissenschaftliche Themen in Wort und Bild prägnant für Sie aufbereitet.

Ralf Wagner
(Redaktionsleitung)



Der neue Sonderforschungsbereich TR 221:

Leben für Leukämie- und Lymphompatienten

Wolfgang Herr

Anfang Januar 2018 hat ein neu eingerichteter Sonderforschungsbereich (SFB) Transregio 221 (TR 221) von Universität Regensburg (UR) und Universitätsklinikum Regensburg (UKR) seine Arbeit aufgenommen. Im Fokus stehen dabei bislang ungelöste Herausforderungen bei der Therapie von Leukämie- und Lymphompatienten.

Der klinische Hintergrund des Sonderforschungsbereichs TR 221

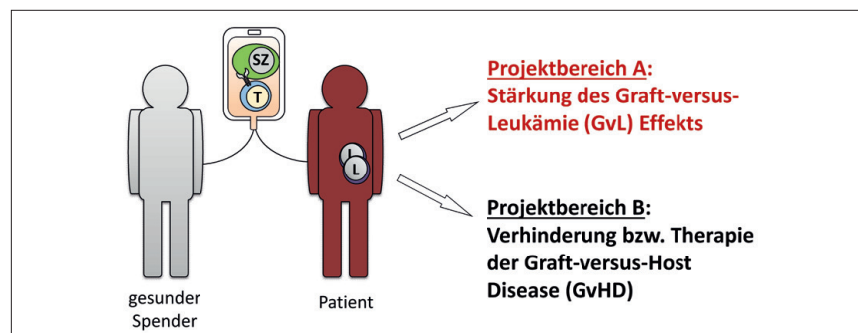
Für Patienten mit einer Leukämie- oder Lymphomkrankung ist die Chemotherapie die wichtigste Behandlungsform. Allerdings bildet sich bei einem Teil der Patienten die Erkrankung trotz Chemotherapie nicht zurück oder sie tritt nach einem ersten Therapieerfolg erneut auf. In vielen Fällen ist dann die „allogene“ Blutstammzelltransplantation, also der Transfer von Blutstammzellen eines gesunden Spenders, die einzige Heilungsmöglichkeit. Deren Wirksamkeit beruht darauf, dass die gesunden Stammzellen die Blutbildung des Patienten ersetzen und die ko-transplantierten bzw. sich aus den Stammzellen entwickelnden Immunzellen des Spenders noch vorhandene Leukämiezellen bzw. Lymphomzellen zerstören. Diese wichtige Leistung des Spenderimmunsystems wird als Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (*graft-versus-leukemia effect*, GvL) bezeichnet. Der GvL-Effekt ist allerdings nicht bei allen Patienten ausreichend stark, um einen Rückfall der Leukämie- oder Lymphomkrankung zu verhindern. Des Weiteren bleiben leider die immunologischen Wirkungen des Spenderimmunsystems nicht immer auf die Bekämpfung der Leukämie- oder Lym-

phomerkrankung beschränkt, sondern sie können sich auch gegen gesundes Körpergewebe des Patienten richten und dann die sogenannte Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (*graft-versus-host disease*, GvHD) verursachen, bei der insbesondere die Haut, die Leber und der Darm angegriffen werden, bei der chronischen Variante dieser Transplantationskomplikation auch zahlreiche andere Körpergewebe.

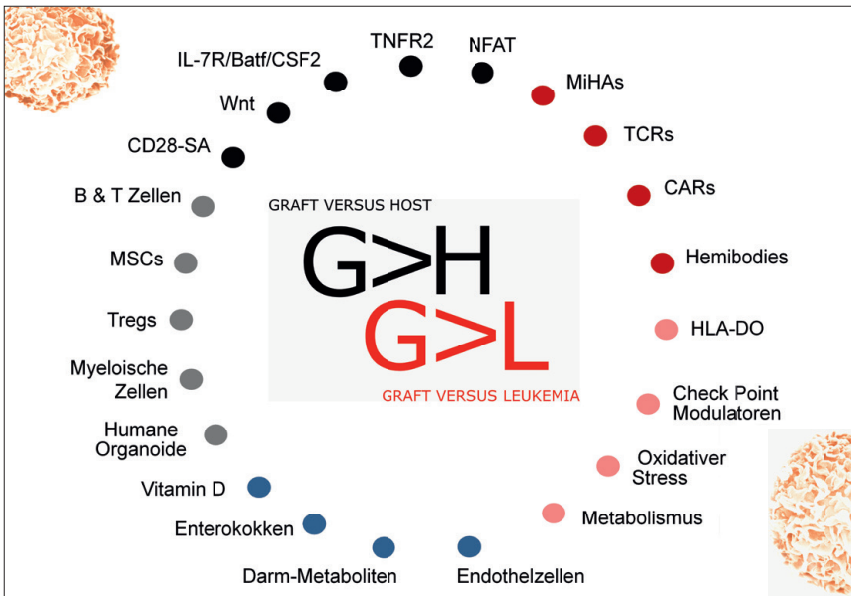
Die zentralen Ziele des Sonderforschungsbereichs TR 221

Der neue Sonderforschungsbereich mit dem Titel „Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation“ greift die oben genannten Probleme auf und möchte zunächst die komplexen immunologischen Wirkmechanismen der allogenen Blutstammzelltransplantation besser verstehen. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf den T-Zellen,

die als Hauptakteure des spezifischen Immunsystems den GvL-Effekt und die GvHD sehr wesentlich beeinflussen. Mit dem im SFB erlangten Wissen sollen dann durch gezielte Eingriffe in das Spenderimmunsystem zum Einen der GvL-Effekt verstärkt und zum anderen die GvHD vermieden werden [1]. Werden die entwickelten Strategieansätze später klinisch angewendet, sollte sich dies bei den Patienten bemerkbar machen: in einer deutlichen Abnahme der Leukämierückfälle und GvHD-Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. Für diese anspruchsvollen Ziele arbeiten zahlreiche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus der immunmedizinischen Forschung in Regensburg, Erlangen und Würzburg im Rahmen eines SFB Transregio (TR) Forschungsverbunds intensiv zusammen. Im Projektbereich A untersuchen sie innovative Verfahren der Programmierung und Reaktivierung von T-Zellen (z. B. durch gentechnischen Transfer von T-Zell-Rezeptoren und chimären Antigen-Rezeptoren, Einsatz von multi-spezifischen Antikörpern, Immun-Checkpoint-Modulatoren und Minor-



1 Der SFB TR 221 verfolgt die zentralen Ziele, den im Rahmen der allogenen Blutstammzelltransplantation therapeutisch wirksamen Graft-versus-Leukemia-Effekt zu verstärken und die Graft-versus-Host-Erkrankung zu verhindern oder deutlich abzuschwächen. Dies soll durch eine gezielte Modulation bzw. Manipulation des Spenderimmunsystems erreicht werden. SZ: Stammzellen, T: T-Lymphozyten, L: Leukämiezellen. Grafik: Wolfgang Herr



2 Immunmechanismen und Interventionsstrategien, die im SFB TR 221 zur spezifischen Modulation des GvL-Effekts und der GvHD untersucht werden. Die Projekte im Bereich A zielen auf eine Verstärkung des GvL-Effekts durch Entwicklung antigenspezifischer T-Zelltherapien (●) oder durch Methoden zur Verbesserung der antigenunabhängigen Immunzellfunktion (●). Die Projekte im Bereich B untersuchen die der akuten und/oder chronischen GvHD zugrunde liegenden Pathomechanismen. Hierbei analysieren sie spezifische Zellsignalwege (●), immunregulatorische Netzwerke (●) und GvHD-beeinflussende Kofaktoren (●). Starke Synergieeffekte zwischen den Projektbereichen werden dadurch erwartet, dass jede entwickelte Immunmodulations-Strategie innerhalb des SFB-Netzwerks sowohl hinsichtlich des GvL-Effekts als auch der GvHD untersucht wird. Grafik: Wolfgang Herr

histokompatibilitätsantigen-spezifischen T-Zellen) für die gezielte Verstärkung des GvL-Effekts [2].

Als Beispiel werden nachfolgend zu diesem Artikel die Regensburger Projekte A02 (Simone Thomas, Wolfgang Herr) und A05 (Philipp Beckhove) vorgestellt. Im Projektbereich B entwickeln die Wissenschaftler neue Strategien für die effektive Verhinderung oder Behandlung der GvHD durch

die spezifische Modulation von Zellsignalwegen, regulatorischen Netzwerken der angeborenen und erworbenen Immunität sowie von pathogenitätsrelevanten Kofaktoren (z. B. Gewebeentzündungsvorgänge, Mikrobiom-Veränderungen, Vitamin D Metabolismus). Beispielhaft werden nach diesem Artikel die Regensburger Projekte B07 (Petra Hoffmann, Michael Rehli, Matthias Edinger), B08 (Markus Feuerer) und B13

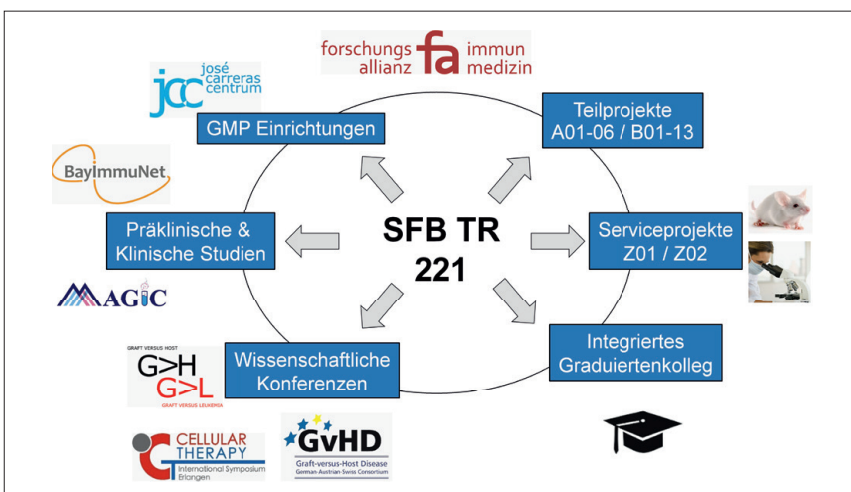
(Daniela Weber, André Gessner und Ernst Holler) erläutert. Die Strategien zur Stärkung des GvL-Effekts werden jeweils hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die GvHD untersucht, während umgekehrt GvHD-supprimierende Interventionen bezüglich ihres Einflusses auf die GvL-Wirkung getestet werden. Erfolgversprechende Strategien dieser grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten sollen mittelfristig in klinischen Studien überprüft werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der allogenen Blutstammzelltransplantation nachhaltig zu verbessern.

Die wissenschaftlichen Projekte wurden nach einem strengen zweijährigen Auswahlverfahren Ende November 2017 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) außergewöhnlich positiv bewertet und als Sonderforschungsbereich TR 221 der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg genehmigt. Hierdurch werden in der ersten Förderperiode über einen Zeitraum von vier Jahren insgesamt 15,2 Millionen Euro Forschungsmittel zur Verfügung gestellt, wobei die Universität Regensburg die prestigeträchtige Funktion der koordinierenden Sprecher-Universität übernimmt.

Der SFB verstärkt die immunmedizinische Forschung in Regensburg

Durch die DFG geförderte SFBs sind langfristig angelegte Forschungseinrichtungen der Hochschulen, in denen Wissenschaftler im Rahmen eines fächerübergreifenden Forschungsprogramms zusammenarbeiten. Sie ermöglichen innovative, anspruchsvolle und aufwendige Forschungsvorhaben durch die Koordination und Konzentration von Personen und Ressourcen in den beteiligten Hochschulen und dienen damit der institutionellen Schwerpunkt- und Strukturbildung.

Am neuen SFB TR 221 sind in Regensburg, Erlangen und Würzburg insgesamt 35 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als Teilprojektleiter beteiligt. Die Zusammenarbeit dieser drei benachbarten Universitäten auf dem Gebiet der Stammzelltransplantationsforschung ist seit vielen Jahren sehr eng und wird im SFB auf vielen Ebenen noch einmal intensiviert [3]. Mit der Förderung durch die DFG entstehen mehr als 50 Stellen für wissenschaftliches und medizinisch-technisches Personal, ein Graduiertenkolleg für die strukturierte Ausbildung der Doktoranden sowie be-



3 Transregionale Vernetzung und Interaktionen zwischen den immunmedizinischen Forschergruppen der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg im Bereich der Stammzelltransplantationsforschung. Durch den SFB TR 221 entstehen neue Möglichkeiten der vertieften Kooperation zwischen den Wissenschaftlern. Grafik: Wolfgang Herr



4 Der neue Sonderforschungsbereich zur allogenen Blutstammzelltransplantation vereint Wissenschaftler/-innen der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg. Das Foto entstand bei der Vorortbegutachtung am UKR im Juli 2017. Foto: UKR / Vincent Schmucker

deutsame Investitionen in die Forschungsinfrastruktur. In Regensburg sind am SFB als Projektleiter beteiligt: Prof. Dr. Philipp Beckhove, Prof. Dr. Matthias Edinger, Prof. Dr. Matthias Evert, Prof. Dr. Markus Feuerer, Prof. Dr. Dr. André Gessner, Prof. Dr. Wolfgang Herr, PD Dr. Petra Hoffmann, Prof. Dr. Ernst Holler, Prof. Dr. Marina Kreutz, Dr. Katrin Peter, Prof. Dr. Michael Rehli, PD Dr. Simone Thomas, Dr. Daniela Weber, Prof. Dr. Daniel Wolff aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III sowie aus den Instituten für Interventionelle Immunologie, Immunologie, Pathologie und Mikrobiologie. Mehrere Projektleiter sind Angehörige des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie (RCI). Über die Bewilligung des SFB haben sich die beteiligten Wissenschaftler der drei Standorte gemeinsam mit den Präsidenten der Universitäten natürlich sehr gefreut. Einige Regensburger SFB-Projektleiter stellen ihr Forschungsgebiet und ihr konkretes Forschungsprojekt in den nachfolgenden Artikeln dieses Zeitschriftenbands exemplarisch vor [4].

Regensburg als immunmedizinischer Leuchtturm

Die gezielte Manipulation des Immunsystems zur effektiveren Behandlung von bisher nicht heilbaren Krebserkrankungen ist derzeit eines der dominierenden Themen in der Wissenschaftswelt. An der Fakultät für Medizin der UR und am UKR wurden schon frühzeitig die Weichen gestellt, um die Immunmedizin aktiv zu fördern und zu einem klinischen wie auch wissenschaftlichen Schwerpunkt zu entwickeln. So bietet das 2009 in Betrieb genommene José-Carreras-Centrum (JCC) für Somatische Zelltherapie am UKR-Campus mit seinen Reinraumlaboratorien einzigartige infrastrukturelle Voraussetzungen, um Immunzellen für die klinische Anwendung im Patienten separieren und neu programmieren zu können. Das JCC kommt nun auch den Wissenschaftlern des SFB TR 221 zugute. In mehreren weiteren Forschergruppen sowie im Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) wird interdisziplinär an der Entwicklung von innovativen

Immunzelltherapien gearbeitet. Mehrere DFG-geförderte Klinische Forschergruppen (KFO 146, 243, 262) haben das Gebiet der Immunmedizin in Regensburg nachdrücklich verankert und kontinuierlich weiterentwickelt. Besonders erfolgversprechend für die Arbeit der Regensburger Immunmediziner ist dabei die unmittelbare Nähe zu den Patienten, durch die die Forschungsergebnisse schnell in klinische Behandlungskonzepte übertragen werden können.

Literatur

- James L. M. Ferrara, John E. Levine, Pavan Reddy, Ernst Holler, Graft-versus-host disease. *The Lancet* 373 (2009), S. 1550–1561.
- Anurag K. Singh, Joseph P. McGuirk, Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. *Cancer Research* 76 (2016), S. 6445–6451.
- Hans-Jochem Kolb, Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 112 (2008), S. 4371–4383.
- Alois Gratwohl, Helen Baldomero, Jakob Passweg, Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. *Current Opinion in Hematology* 20 (2013), S. 485–493.



© UKR

Prof. Dr. med. **Wolfgang Herr**, Studium der Humanmedizin in Mainz, Tübingen und Jena. 1992 Promotion in Tumorimmunologie an der Medizinischen Klinik I der Universitätsmedizin Mainz, dort Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1997), dann Wechsel in die Medizinische Klinik III und Erwerb der Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Onkologie (2002), unterbrochen von Forschungsaufenthalten in Stockholm/Schweden (1993), Pittsburgh/USA (1998–2000) und Seattle/USA (2004). 2002 Habilitation für das Fach Innere Medizin in Mainz und Oberarzt, 2009 W2-Professor und Leiter der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe 183. Seit 2013 Direktor und W3-Professor der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Regensburg. Seit 2018 Sprecher des SFB TR 221 an den Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg.

Forschungsschwerpunkte: T-Zell-basierte Immuntherapien bei Tumorerkrankungen, akuten Leukämien und Blutstammzelltransplantationen