



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**

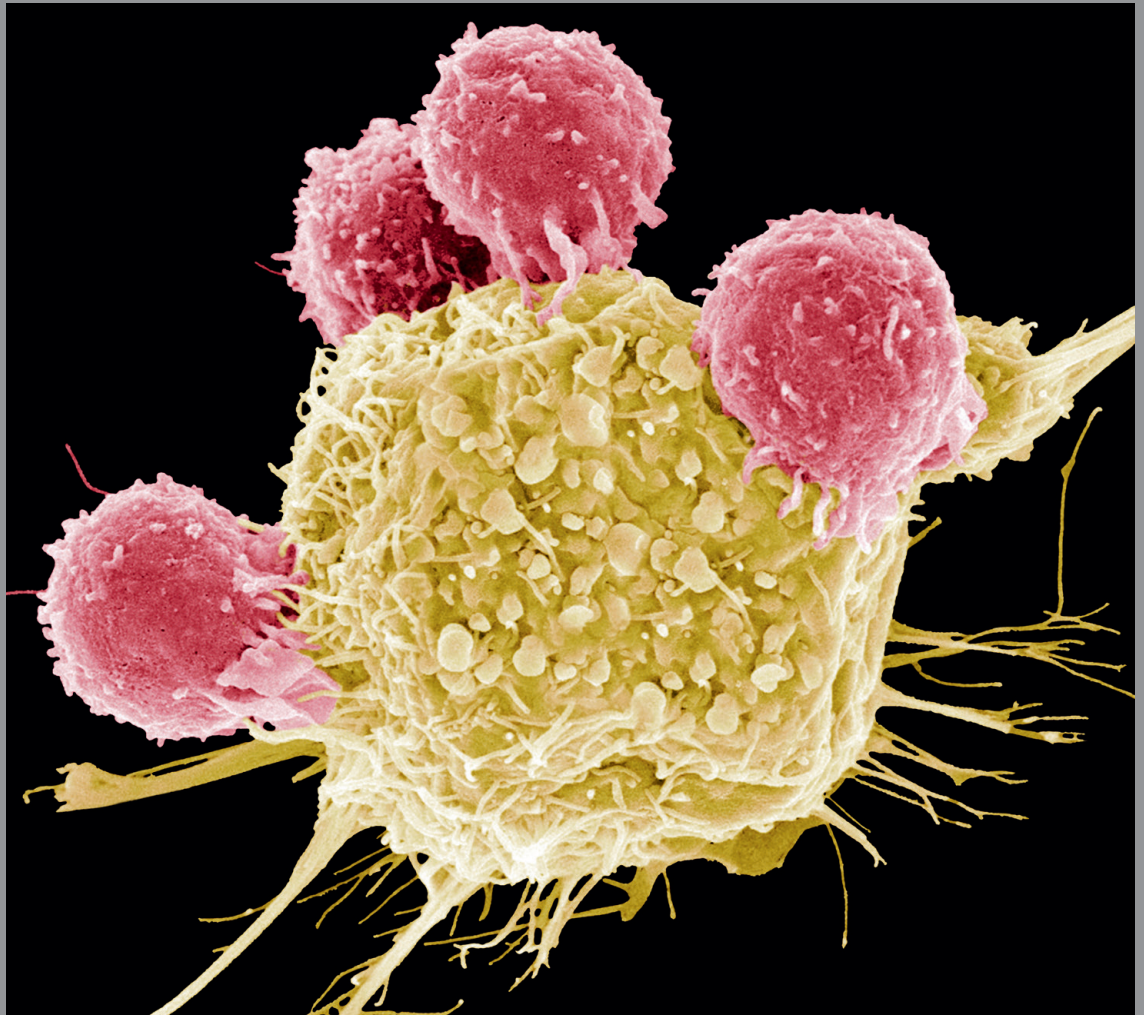
Ferdinand Evers und Klaus Richter zu
Hofstadters Schmetterling

Special: Der weltberühmte Physiker
im persönlichen Interview

Mit Spotlights von

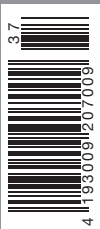
Jürgen Heinze zu **Ameisen aus der
Karibik** und

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 Moralthologie 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)

Darmflora und Stammzelltransplantation

Die Rolle intestinaler Mikrobiota in der Pathogenese der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

Daniela Weber, André Gessner, Ernst Holler

Die akute Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms (*graft-versus-host disease*, GvHD), eine Abstoßungsreaktion von transplantierten Spender-Immunzellen gegen den Empfänger, stellt nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) dar und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Bei einer SZT werden Blutstammzellen eines gesunden Spenders auf einen z. B. an akuter Leukämie erkrankten Patienten übertragen. Serielle Untersuchungen der Darmflora (Mikrobiom = Gesamtheit aller den Menschen oder andere Lebewesen besiedelnden Mikroorganismen) zeigten im Verlauf der SZT sowie bei Auftreten einer GvHD einen Verlust der bakteriellen Vielfalt (Diversität) des intestinalen Mikrobioms und einen Shift hin zu einer pathogenen Monoflora. Insbesondere der Verlust der natürlichen Darmflora mit protektiven (kommensalen) Bakterien wie den Clostridien sowie deren protektiver Stoffwechselprodukte korrelierte mit einer signifikant erhöhten GvHD-assoziierten Mortalität und einem reduzierten Gesamtüberleben. Einen wesentlichen Risikofaktor hierfür stellt der meist unvermeidliche Gebrauch von Breit-spektrum-Antibiotika für die Prophylaxe und die Therapie von Infektionen dar. Diese neuen Einblicke in die Rolle der intestinalen Bakterien (Mikrobiota) für die Pathophysiologie der akuten

Darm-GvHD lösten ein Umdenken über mögliche Mechanismen aus, wie protektive Mikrobiota besser geschützt bzw. wiederhergestellt werden können. Mögliche Optionen hierfür stellen der fäkale Mikrobiota-Transfer („Stuhltransplantation“), der Gebrauch von Clostridien-schonenden Antibiotika oder der Einsatz von Lebensmitteln, welche das Wachstum kommensaler Bakterien fördern (Präbiotika) dar. Mithilfe dieser Strategien könnten zukünftig Patienten mit SZT besser vor dem Auftreten einer akuten GvHD des Darms geschützt oder auch bei GvHD therapiert werden.

Die Rolle der Darmflora in der Stammzelltransplantation

Eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) stellt eine kurative Therapieoption bei einer Vielzahl von malignen sowie nicht-malignen Erkrankungen dar. Hierbei werden Stammzellen des blutbildenden Systems eines gesunden Spenders in einen erkrankten Patienten transfundiert. Das so transplantierte Immunsystem des Spenders trägt schließlich dazu bei, maligne Zellen im Körper des Patienten zu bekämpfen (*graft-versus-leukemia effect*). Zu den typischen Indikationen einer SZT zählen neben malignen hämatologischen Erkrankungen z. B. die akute und chronische Leukämie, angeborene oder erworbene Störungen

des blutbildenden Systems, angeborene Störungen des Immunsystems sowie einige Stoffwechselstörungen.

Erste Stammzelltransplantationen wurden bereits in den frühen 1970er Jahren durchgeführt, inzwischen werden weltweit jährlich etwa 10 000 Menschen mit dieser Therapie behandelt. Dennoch ist eine SZT nach wie vor mit einer hohen Morbidität sowie Mortalität verbunden. Neben Infektionskomplikationen (bedingt durch den vorübergehenden Mangel an Zellen des blut-

Morbidität (lat. *morbidus* „krank“) ist eine statistische Größe in der Medizin, insbesondere in der Epidemiologie. Unter Morbidität versteht man die Krankheitshäufigkeit bezogen auf eine bestimmte Bevölkerungsgruppe. Die Morbidität ist ein Überbegriff für die Prävalenz (Anteil der bereits Erkrankten) und die Inzidenz (Rate der Neuerkrankungen innerhalb einer gegebenen Zeitperiode) einer Krankheit. Auf Grundlage der Morbiditätsrate kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit geschätzt werden.

Als **Mortalität** bezeichnet man die Sterberate bezogen auf eine Gesamt- oder Teilpopulation, z. B. in einem bestimmten Zeitraum; sie ist damit ein Begriff der allgemeinen Todesursachenstatistik. **Letalität** beschreibt die Sterberate unter den Erkrankten. Die Überlebensrate bezeichnet die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Diagnose einer Erkrankung.

bildenden Systems sowie die Immunsuppression) zählt vor allem die akute GvHD zu den gefährlichsten und lebensbedrohlichsten Nebenwirkungen einer SZT. Sie tritt bei ca. 30–50% aller Patienten auf. Ursächlich hierfür ist die Aktivierung von T-Lymphozyten des Spenders durch Human Leucocyte Antigen (HLA)-Moleküle, Empfänger-spezifische Eiweiße auf der Zelloberfläche des Empfängers. Zu den typischen Zielorganen der akuten GvHD zählen die Haut, die Leber sowie der Darm. Die GvHD innerer Organe, insbesondere des Darms, stellt v. a. im Falle eines Nicht-Ansprechens auf Immunsuppressiva (Steroide), der Standardtherapie der akuten GvHD, eine schwerwiegende Komplikation der SZT dar und ist mit einer hohen Letalität assoziiert.

Der wissenschaftliche Fokus richtet sich daher seit vielen Jahren darauf, die Pathophysiologie der akuten Darm-GvHD besser zu verstehen und geeignete Strategien für die Prophylaxe sowie Therapie dieser gefährlichen Komplikation zu entwickeln. Die Gemeinsamkeit aller Zielorgane der akuten GvHD besteht in der Exposition sowie der intensiven Interaktion des Gewebes mit der jeweiligen bakteriellen Flora. Bereits 1974 demonstrierte van Bekkum im Mausmodell, dass Darmbakterien eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Darm-GvHD spielen. Während Mäuse, die bis 40 Tage nach einer Knochenmarkstransplantation keimfrei gehalten wurden, keine Darm-

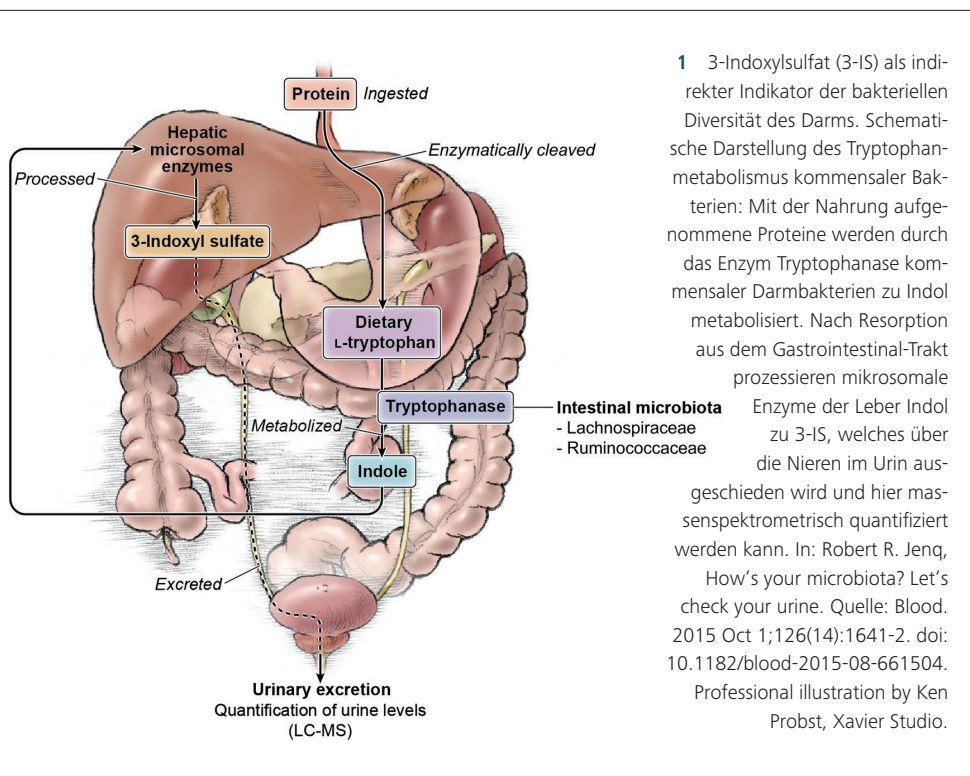
GvHD entwickelten, trug eine frühe bakterielle Wiederherstellung der Darmflora (Rekolonisierung) maßgeblich zum Anstieg der GvHD-assoziierten Mortalität bei. Klinische Daten von Beelen et al. erbrachten 1999 folgende Erkenntnis: Entfernt man die Darmflora partiell oder vollständig mithilfe spezifischer Antibiotika (Darmdekontamination), kann das Auftreten sowie die Schwere einer akuten GvHD des Darms reduziert werden. Obwohl diese Ergebnisse in Folgestudien nicht mehr bestätigt werden konnten, stellte die antibiotische Darmdekontamination sowie die protektive Isolation des Patienten mit dem Ziel einer bestmöglichen Keimreduktion in den meisten Transplantationszentren das klinische Dogma über viele Jahrzehnte dar.

In den letzten Jahren ermöglichten hingegen neuere Untersuchungsmethoden, die auf molekularen Analysen (16S-rRNA-Sequenzierung) der Darmflora beruhen, völlig neue Einblicke in die Diversität der menschlichen Mikrobiota. Der Begriff des Mikrobioms (= Gesamtheit aller den Menschen oder andere Lebewesen besiedelnden Mikroorganismen) wurde maßgeblich durch das 2007 von den National Institutes of Health (NIH) ins Leben gerufene „Human Microbiome Project“ geprägt, das sich die Erforschung der Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms sowie seiner Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten zum Ziel setzte. Intestinale Mikrobiota

scheinen demnach einen starken modulierenden Einfluss auf die Interaktion zwischen Immun- und Epithelzellen zu haben und erheblich zur Pathogenese zahlreicher Erkrankungen wie entzündlichen Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, aber auch Stoffwechselerkrankungen und sogar neurologisch/psychiatrischer Erkrankungen beizutragen.

Ungleichgewicht der Darmflora nach Stammzelltransplantation

Auch im Bereich der SZT eröffneten die neuen molekularen, von der Anzucht der Bakterien unabhängigen Analysemethoden eine völlig neue Sichtweise auf die Bedeutung intestinaler Mikrobiota für die Pathophysiologie der akuten Darm-GvHD. 2012 berichtete die Gruppe um Marcel van den Brink und Eric Pamer am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York (USA) erstmalig über seriell durchgeführte Mikrobiomanalysen bei Mäusen und Patienten nach SZT: Diese zeigten, dass im Verlauf einer SZT, insbesondere aber bei Individuen, welche eine akute Darm-GvHD entwickelten, eine erhebliche Störung der Mikrobiomzusammensetzung sowie ein Verlust der bakteriellen Diversität im Darm auftreten. Eine Modulation des Darmmikrobioms im Mausmodell hatte erhebliche Auswirkung auf das Überleben der Mäuse: Nachdem eine Elimination von Lactobazillen (Milchsäurebakterien) die GvHD-Intensität verstärkte, beeinflusste eine Zufuhr dieser Bakterien das Überleben der Mäuse positiv. 2014 zeigte die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ernst Holler in enger Kooperation und Entwicklungsarbeit mit Prof. Dr. Peter Oefner/PD Dr. Katja Dettmer, Institut für Funktionelle Genomik, und Prof. Dr. Rainer Spang, Lehrstuhl für Statistische Bioinformatik (alle Universität Regensburg), ebenfalls, dass bei Patienten früh nach Transplantation ein Verlust der Diversität auftritt, der mit einer starken Zunahme einer bestimmten Bakterienspezies, den Enterokokken, assoziiert war. Beides, der Diversitätsverlust und die Enterokokken-Dominanz, waren bei Patienten mit akuter Darm-GvHD am stärksten ausgeprägt. Dass ein Verlust der intestinalen Mikrobiomdiversität auch das Überleben von Patienten nach SZT maßgeblich zu beeinflussen scheint, zeigt eine retrospektive Analyse von Ying Taur 2014. Patienten mit einer geringen bakteriellen Diversität zum Zeitpunkt der Blutzellregeneration





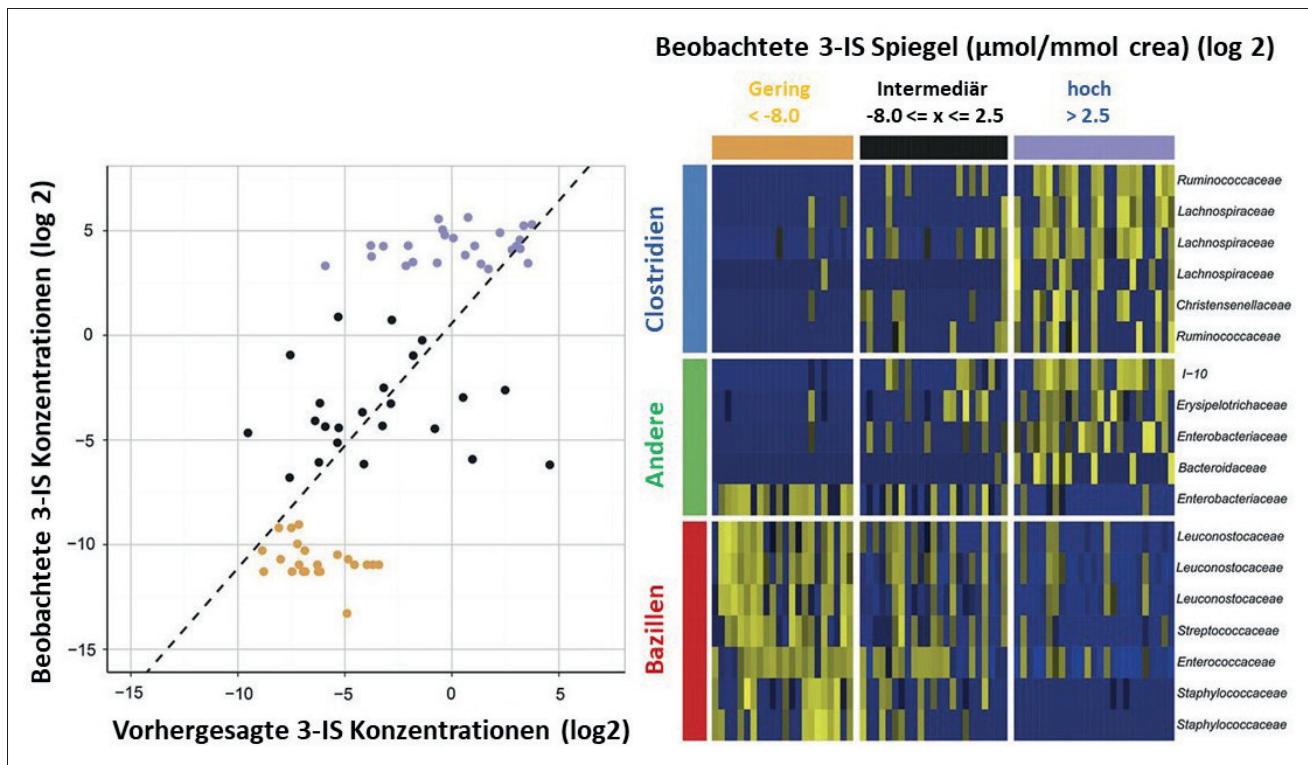
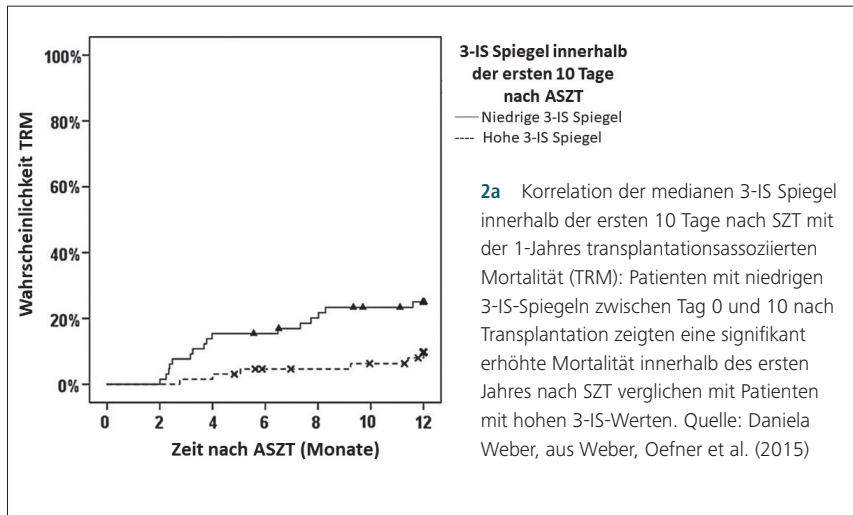
wiesen verglichen mit Patienten, die eine hohe bakterielle Diversität zeigten, ein signifikant schlechteres Überleben sowie eine deutlich erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität (englisch *transplantation related mortality*, TRM) auf.

Hierbei scheint insbesondere der Verlust bestimmter Bakterien der natürlichen Darmflora (kommensale Bakterien), etwa von Clostridien, eine zentrale Rolle zu spielen, da diese Bakterien eine wichtige

Funktion bei der Aufrechterhaltung eines dynamischen physiologischen Gleichgewichts im Darm (Homöostase) sowie der intestinalen Integrität einnehmen. Robert Jenq zeigte 2015, dass Patienten mit einem Verlust an *Blautia*, typischen Vertretern der Ordnung Clostridiales, eine signifikant erhöhte TRM von nahezu 30 % aufwiesen, während bei Patienten mit einem hohen Anteil an *Blautia* eine deutlich geringere TRM von 5 % zu beobachten war.

Biomarker für die Vielfalt der Darmflora – Prädiktor für das Überleben nach Stammzelltransplantation

Der Gruppe von Ernst Holler in Regensburg gelang es 2014 und 2015, ebenfalls unter Beteiligung von Peter Oefner, Katja Dettmer und Rainer Spang vom Institut für funktionelle Genomik in Regensburg einen indirekten Marker für die bakterielle Diversität im Darm zu identifizieren. Hierbei handelt es sich um 3-Indoxylsulfat (3-IS), ein Tryptophanmetabolit kommensaler Bakterien. Die Aminosäure Tryptophan wird mit der Nahrung aufgenommen und anschließend durch das Enzym Tryptophanase kommensaler Bakterien zu Indol abgebaut. Nach dessen Resorption aus dem Darm wird es in der Leber zu 3-IS verstoffwechselt, bevor es über den Urin ausgeschieden wird. Dort können 3-IS-Spiegel mithilfe hochempfindlicher, massenspektrometrischer Verfahren gemessen werden und lassen so Rückschlüsse auf die Konzentration kommensaler Bakterien und damit der bakteriellen Diversität zu [1]. 3-IS kann jedoch nicht nur als indirekter Diversitätsmarker angewendet werden, es scheint zudem ein Prädiktor für



2b Die intestinale Mikrobiomzusammensetzung ist assoziiert mit 3-IS-Spiegeln im Urin. Mithilfe von Lasso-Regressions-Modellen (statistisches Verfahren) konnten anhand der Mikrobiomzusammensetzung im Stuhl 3-IS-Spiegel vorhergesagt werden. Das Streudiagramm zeigt vorhergesagte vs. gemessene 3-IS-Werte (Pearson Korrelations-Koeffizient $r=0.703$, $p < 0.001$). Die „heat map“ (rechte Teilabbildung) veranschaulicht, dass hohe 3-IS-Spiegel mit Vertretern der protektiven Clostridiales korrelierten, während niedrige 3-IS-Werte mit pathogenen Keimen wie Enterokokken assoziiert waren. Das relative Vorkommen der bakteriellen Spezies steigt von blau zu gelb an. Quelle: Daniela Weber, aus Weber, Oefner et al. (2015)

das Überleben von Patienten nach SZT zu sein: Patienten mit niedrigen 3-IS-Spiegel früh nach Transplantation (Tag 0–10) wiesen signifikant schlechtere Überlebenschancen sowie eine erhöhte GvHD-assoziierte TRM auf verglichen mit Patienten, welche in diesem Zeitraum über hohe 3-IS Werte verfügten [2a]. Eine Korrelation der gemessenen 3-IS-Spiegel im Urin mit Mikrobiomanalysen an gleichzeitig gewonnenen Stuhlproben zeigte darüber hinaus, dass hohe 3-IS-Spiegel mit hohen Konzentrationen an definierten, protektiven Bakterien wie Lachnospiraceae sowie Rhuminococaceae assoziiert waren, während niedrige 3-IS-Spiegel überwiegend mit pathogenen Keimen wie Enterokokken korrelierten [2b].

In der Folgezeit konnte der Zusammenhang zwischen einem frühen bakteriellen Ungleichgewicht (Dysbiose) und erhöhtem GvHD-Risiko sowie schlechtem klinischen „Outcome“ von mehreren Forschungsgruppen unabhängig voneinander gezeigt werden.

Risikofaktor Breitspektrum-Antibiotika

Wichtigste Risikofaktoren für die beobachteten Mikrobiomveränderungen im Verlauf einer SZT sowie bei Auftreten einer akuten Darm-GvHD stellen der Gebrauch systemischer Antibiotika für die Prophylaxe sowie die Therapie von Infektionen dar. Yusuke Shono vom MSKCC zeigte 2016, dass die Art des verwendeten Antibiotikums die

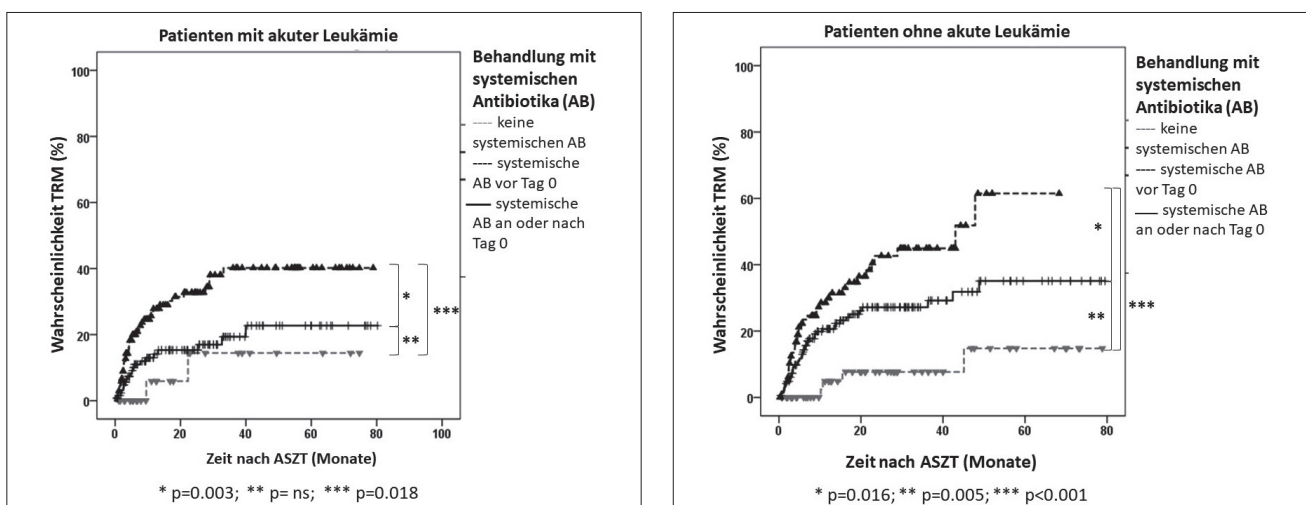
Mikrobiomzusammensetzung und darüber hinaus auch das Überleben von Patienten nach SZT wesentlich beeinflussen kann. Während die Anwendung von manchen Antibiotika (z. B. Piperazillin/Tazobactam oder Imipenem/Cilastatin) mit einer signifikant schlechteren Überlebenschance sowie einer erhöhten GvHD-assoziierten Mortalität verbunden waren, schien die Applikation anderer Substanzklassen (z. B. Cefepim und Aztreonam) sich weniger negativ auf das Überleben der Patienten auszuwirken. Als mögliche Ursache für etwaige Überlebensvorteile unter Cefepim und Aztreonam wird hypothetisiert, dass beide Antibiotika Wirkungslücken bei obligat anaeroben (also Sauerstoff-meidenden) Bakterien aufweisen und so protektive kommensale Bakterien wie Clostridien schonen.

Mikrobiomuntersuchungen im Tierversuch zeigten zudem einen hohen Anteil von *Akkermansia muciniphila*, einem Bakterium mit Schleimhaut-degradierenden Eigenschaften in Tieren, die mit den Antibiotika Piperazillin/Tazobactam oder Imipenem/Cilastatin (siehe oben) behandelt waren. Dies wiederum könnte zur Störung der intestinalen Barrierefunktion beitragen und die Pathogenese der GvHD begünstigen.

Eigene Vorarbeiten aus Regensburg weisen darüber hinaus darauf hin, dass auch der Zeitpunkt des Antibiotikaeinsatzes eine wichtige Rolle für das Überleben nach SZT spielt. Insgesamt wurden hierfür 621 Patienten am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) sowie dem MSKCC untersucht. Patienten mit einem frühen Beginn systemischer Antibiotika bereits vor

dem Tag der Transplantation wiesen eine signifikant geringere Überlebensaussicht, eine erhöhte GvHD-assoziierte TRM sowie erheblich ausgeprägtere Mikrobiomstörungen auf als Patienten, welche erst nach der Transplantation mit systemischen Antibiotika therapiert wurden oder welche keine systemische Antibiose erhielten. Dies konnte an beiden Zentren, auch unabhängig voneinander und im multivariaten Vergleich mit klassischen Risikofaktoren der GvHD, wie Alter und Krankheitsstadium, bestätigt werden [3a und b].

Auch die Art der verwendeten Darmdekontamination leistet einen wesentlichen Beitrag zur Mikrobiomstörung. Bis 2012 wurden am UKR die beiden Substanzen Ciprofloxacin und Metronidazol (siehe auch oben) als antibiotische Prophylaxe verwendet. Das darunter vermehrt beobachtete Auftreten an Vancomycin-resistenten Enterokokken (von Klinikern aufgrund des Resistenzspektrums gefürchtet) war Auslöser für eine Umstellung der bislang verwendeten Darmdekontamination auf Rifaximin, einem lokal im Darm wirksamen Antibiotikum, welches aktuell in Deutschland zur Behandlung der Reisediarrhoe sowie zur Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie (eine durch eine Leberzirrhose bedingte, in Teilen reversible Krankheit des Gehirns) zugelassen ist. Eine retrospektive Analyse von insgesamt fast 400 Patienten brachte folgende Erkenntnis: Rifaximin scheint kommensale Bakterien im Darm zu schützen und sich protektiv auf die intestinale GvHD sowie das Überleben von Patienten nach SZT auszuwirken. Hierdurch



3a und 3b Kaplan-Meier-Kurven mit der transplantationsassoziierten Mortalität (TRM) in Relation zum Beginn der antibiotischen Therapie. Patienten mit frühem Beginn einer antibiotischen Therapie vor dem Tag der Transplantation zeigten die höchste TRM verglichen mit Patienten mit spätem Beginn. Patienten ohne eine antibiotische Therapie wiesen die geringste Rate an TRM auf. Dies konnte sowohl für Patienten der Hochrisikogruppe (akute Leukämie-Patienten, 3a), als auch für Patienten mit niedrigem Infektionsrisiko (ohne akute Leukämie, 3b) unabhängig voneinander gezeigt werden. Quelle: Daniela Weber, aus Weber, Jencq et al. (2017)

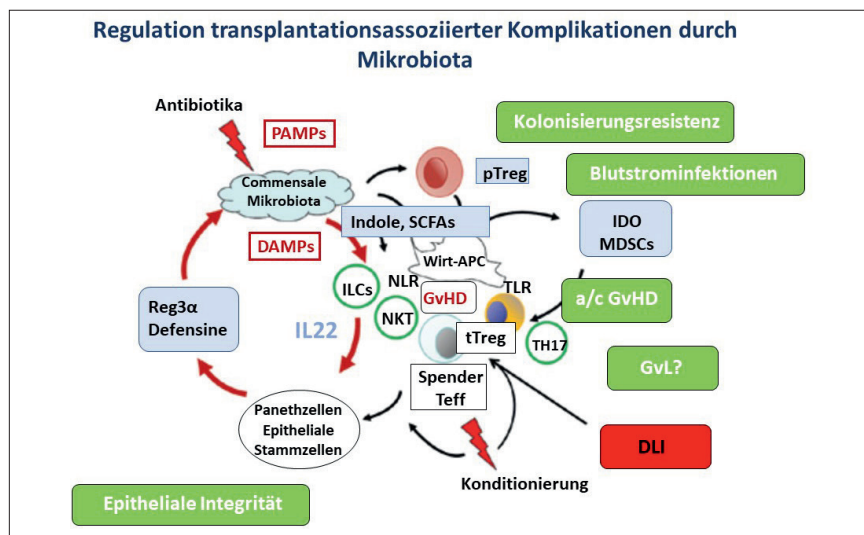
konnten Arbeiten über die positive Wirkung von Rifaximin auf die Mikrobiomzusammensetzung und die Krankheitsaktivität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch bei Patienten mit SZT bestätigt werden. Zwischenzeitlich wurde von einigen Zentren sogar völlig auf die Darmdekontamination verzichtet. Eine kanadische Arbeitsgruppe um Jean-Pierre Ruty berichtete im vergangenen Jahr z. B., dass Patienten ohne antibiotische Prophylaxe signifikant weniger häufig eine akute Darm-GvHD entwickelten und ein besseres Ergebnis nach SZT aufwiesen als Patienten, welche eine antibiotische Darmdekontamination erhielten.

Fragen über mögliche Vorteile bestimmter Strategien, ob nun eine Darmdekontamination erfolgen sollte oder ob ganz darauf verzichtet werden kann, die Art der verwendeten Breitspektrumantibiotika etc. bilden derzeit die Grundlage zahlreicher Diskussionen und haben ein generelles Umdenken im Umgang mit Antibiotika im Setting der SZT ausgelöst.

Zudem gilt auch die akute GvHD selbst als Risikofaktor: Durch inflammatorische Prozesse kommt es zu einer Destruktion von Panethzellen, Zellen mit starker sekretorischer Aktivität, die man im Magen-Darm-Trakt findet und durch die Produktion von antimikrobiellen Peptiden (AMPs) wie Regenerating-islet-derived 3α (Reg3α) sowie Defensinen (Abwehrstoffen unseres angeborenen Immunsystems) einen wichtigen Beitrag zur Regulation der Mikrobiomzusammensetzung leisten. Durch die Reduktion an Panethzellen sowie konsekutiv an AMPs wird der Verlust an kommensalen Bakterien sowie das Überwiegen einer enteropathogenen Flora begünstigt [4].

Blick in die Zukunft

Ergebnisse experimenteller Studien wie etwa die Anwendung von Lactobazillen (Milchsäurebakterien), die die GvHD bei Mäusen positiv beeinflusst, die Vortherapie von Mäusen mit Antibiotika, welche die Schwere der GvHD moduliert oder die Applikation von Clostridien, welche die intestinale Butyratkonzentration erhöht, zeigen deutlich, dass eine Mikrobiommodulation einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis nach allogener Stammzelltransplantation haben kann. In der Klinik wird daher aktuell intensiv an einer Strategie der Mikrobiommodulation geforscht. Mögliche Ansätze stellen hierbei ein fäkaler Mikro-



4 Interaktion des Mikrobioms mit der intestinalen GvHD-Reaktion. Die GvHD ist eingebettet in die Regulation durch regulatorische Zellen: naive regulatorische T-Zellen (tTreg), periphere, induzierte regulatorische T-Zellen (pTreg), Indolyl-dioxygenase (IDO)-produzierende myeloische Suppressorzellen (MDSC), natürliche Killer-T-Zellen (NKT) und Innate Lymphoid Cells (ILC). Kommensale, natürlicherweise vorkommende Bakterien und pathogene Bakterien setzen Lipopolysaccharid (bakterielle Zellwandbestandteile) und andere „Damage“ oder „Pathogen-associated Molecular Patterns“ (DAMP, PAMP) frei, die Immunzellen aktivieren können; kommensale Bakterien produzieren protektive, schützende Metabolite (Stoffwechselprodukte), u. a. Indole und kurzkettige Fettsäuren (SCFA), die die Immunregulation steuern. Diese Metabolite induzieren auch das epithelstabilisierende Interleukin-22 (IL-22), das Panethzellen und epitheliale Stammzellen schützt. Panethzellen, Zellen mit starker sekretorischer Aktivität, die man im Magen-Darm-Trakt findet, produzieren AMPs wie Defensine und Reg3α, die die Balance der kommensalen Bakterien fördern und Pathogene unterdrücken. Diese Balance wird gestört, wenn Antibiotika die kommensalen Bakterien unterdrücken oder die Darmepithelzellen und Panethzellen durch die Vorbehandlung (Konditionierung) oder die GvHD geschädigt werden. Quelle: Ernst Holler, Daniela Weber, Neue Aspekte eines alten Konzepts. Zur Rolle des intestinalen Mikrobioms bei der Graft-versus-Host-Erkrankung. SPECTRUM ONKOLOGIE 7 (2017), S. 50–51

biotransfer (FMT) oder der Einsatz von Prä-, Pro- und Postbiotika dar. Mittlerweile gibt es erste vielversprechende Fallberichte aus Japan und Österreich: Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Darm-GvHD konnten durch die Applikation einer FMT und die damit erfolgte Wiederherstellung der intestinalen Mikrobiomdiversität erfolgreich therapiert werden.

Auch in Regensburg bleibt der wissenschaftliche Fokus unserer Arbeitsgruppe weiterhin die Erforschung der Pathogenese der akuten Darm-GvHD. Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Transregio 221 (SFB TR 221) soll in einem Kooperationsprojekt zwischen der Medizinischen Klinik III und dem Institut für Klinische Mikrobiologie die Rolle der Enterokokken bei der Entstehung der akuten Darm-GvHD näher untersucht werden (Teilprojekt B13): In dem Projekt soll die zentrale Frage geklärt werden, ob eine Zunahme von Enterokokken im Mikrobiom lediglich ein Indikator der Dysbiose ist oder ob die Enterokokken selbst durch stammspezifische Pathogenitätsfaktoren zur Inflammation und zur GvHD beitragen.

Hier werden neben neuartigen molekularen Charakterisierungsansätzen funktionelle Ansätze wie die Kultur intestinaler Epithelzellen und konventionelle und keimfreie (gnotobiotische) Mausmodelle der GvHD angewandt, um zahlreiche Enterokokkenisolate von stammzelltransplantierten Patienten vergleichend zu analysieren.

Trotz aller neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre ist und bleibt die Rolle des Mikrobioms im Setting der SZT ein noch nicht hinreichend erforschtes Gebiet, welches noch sehr viel Raum für zahlreiche Fragestellungen und wissenschaftliche Möglichkeiten bietet. Insbesondere die exakte Interaktion zwischen spezifischem Immunsystem (Effektor- und regulatorischen T- und B-Zellen) und Mikrobiota gilt es besser zu verstehen. Wichtiger noch ist jedoch die Tatsache, dass durch neue Forschungserkenntnisse auf diesem Gebiet neue Strategien entwickelt werden können, um die Prophylaxe sowie die Therapie der akuten Darm-GvHD weiter zu optimieren und damit die Überlebenschancen von Patienten mit SZT zu verbessern.

Es ist heute aber auch klar, dass die SZT eine Modellsituation für die Untersuchung des Einflusses des Mikrobioms auf Krankheitsbilder darstellt: In der Infektiologie wurde für hämatologische Patienten gezeigt, dass Mikrobiomveränderungen das Auftreten systemischer Infektionen und multiresistenter Keime beeinflussen. Sowohl für die klassische Chemotherapie als auch für die Immuntherapie maligner Erkrankungen mit den neu entwickelten und sehr erfolgreichen Checkpointinhibitoren ist mittlerweile aufgezeigt, dass Mikrobiomstörungen den Therapieerfolg auch langfristig erheblich

beeinträchtigen können und eine Modulation des Mikrobioms die Bekämpfung von Tumorzellen durch das Immunsystem deutlich verbessern kann.

Literatur

Ernst Holler, Peter Butzhammer et al., Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20 (2014), S. 640–645.

Daniela Weber, Peter Oefner et al., Low urinary indoxyl sulfate levels early after transplantation reflect a disrupted microbiome and are associated with poor outcome. *Blood* 126 (2015), S. 1723–1728. doi: 10.1182/blood-2015-04-638858.

Daniela Weber, Peter Oefner et al., Rifaximin preserves intestinal microbiota balance in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 51 (2016), S. 1087–1092.

Daniela Weber, Robert Jenq, et al. Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 23 (2017), S. 845–852.



© privat

Dr. **Daniela Weber**, geb. 1985 in Straubing. 2004–2010 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg. 2011 Dissertation: Summa cum laude, Innere Medizin I, Universitätsklinik Regensburg (Prof. Dr. Jürgen Schölmerich): *Adiponectin downregulates CD163 whose cellular and soluble forms are elevated in obesity*. Seit 2011 Facharzt Ausbildung in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Regensburg (Prof. Dr. Wolfgang Herr). Seit 2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich der klinischen und experimentellen Forschung für allogene Stammzelltransplantation (Prof. Dr. Ernst Holler). Dr. Daniela Weber wurde 2017 für den George Santos Clinical Award ausgewählt. Der Preis wird für den besten wissenschaftlichen Artikel des Jahres durch das Editorial Board der Zeitschrift BBMT und die American Society for Blood and Marrow Transplantation vergeben. Sie erhielt den George Santos Clinical Award für ihren Beitrag über die Rolle eines frühen Einsatzes von Breitspektrum-Antibiotika als Risikofaktor für eine Störung der Mikrobiomzusammensetzung sowie für ein schlechtes Überleben von Patienten nach SZT. Der Award ist nach George W. Santos (1928–2001) benannt, einem renommierten Experten auf dem Gebiet der SZT und Begründer des Knochenmarktransplantationsprogramms des Johns Hopkins Oncology Centers.

Forschungsschwerpunkt: Pathophysiologie der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung in der allogenen Stammzelltransplantation

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. **André Gessner**, geb. 1961 in Bremen. Studium der Medizin und Molekularbiologie an der Universität Hamburg, Promotionen 1989 und 1993. 1996 Facharzt für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie. 1997 Habilitation an der FAU Erlangen. 2001 Forschungsaufenthalt UCSF, San Francisco, USA. 2002 Fachimmunologe. 2003 C3-Professor für Medizinische Mikrobiologie an der FAU Erlangen. Seit 2010 W3-Professor (Lehrstuhl) und Leiter des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Regensburg. Seit 2015 Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät.



© privat

Forschungsschwerpunkte: Infektionsimmunologie, Mikrobiom



© privat

Prof. Dr. med. **Ernst Holler**, geb. 1954 in Bad Reichenhall. 1973–1980 Studium der Humanmedizin an der LMU München. 1980–1991 Ausbildung zum Internisten und Facharzt für Hämatologie/Onkologie an der Med. Klinik III, Klinikum Großhadern. 1992 Habilitation an der LMU München: TNF α und andere Zytokine als Mediatoren der Graft-versus-Host-Erkrankung. 1993–1998 Oberarzt für Stammzelltransplantation und Intensivmedizin an der Med. Klinik III, Klinikum Großhadern, München. Seit 1998 Leiter des klinischen und experimentellen allogenen Stammzelltransplantationsprogramms als Oberarzt der Abteilung für Hämatologie/Onkologie bzw. Klinik für Innere Medizin III der Universität Regensburg.

Forschungsschwerpunkte: Pathophysiologie der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung, Biomarker und Früherkennung der GvHD, Mikrobiom und Komplikationen nach Stammzelltransplantation