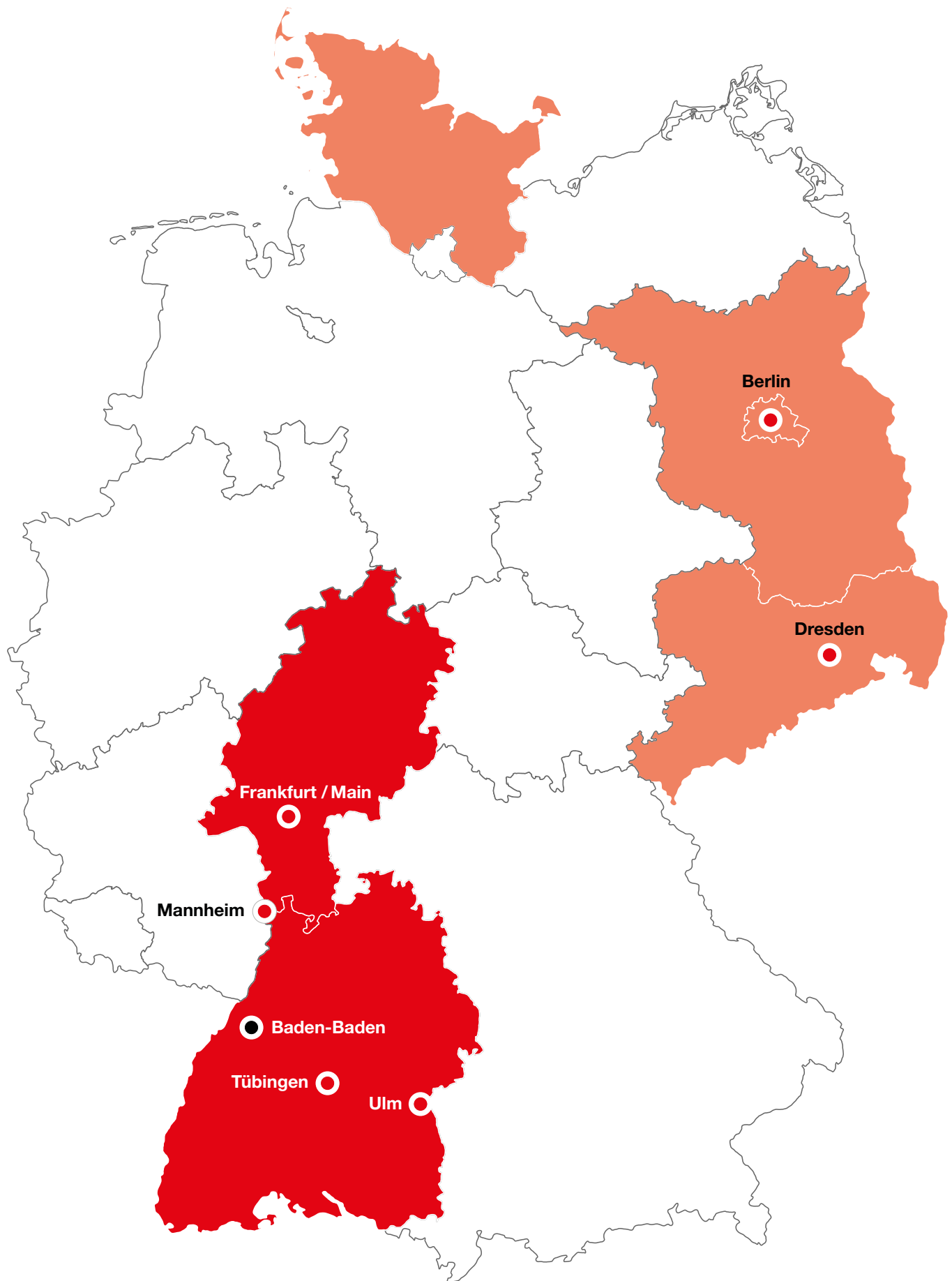




Forschungsbericht 2022 bis 2024

erarbeitetes theoretisches, experimentelles und translationales Wissen





 Berichtsstandort mit universitärer 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

Baden-Baden

Institut für Transfusionsmedizin
und Immunhämatologie
Gunzenbachstraße 35
76530 Baden-Baden

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

Dresden

Institut für Transfusionsmedizin
Blasewitzer Straße 68 / 70
01307 Dresden

Berlin

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

Die gemeinnützige GmbH DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen ist zusammen mit ihren Tochterunternehmen, dem DRK Blutspendedienst Nord-Ost sowie dem ZKRD (Zentrales Knochenmarkspende-Register Deutschland) und seinen Beteiligungen in Berlin, Mannheim, Tübingen und Ulm der größte Blutspendedienst in Deutschland. Etwa 2.600 qualifizierte Angestellte gewährleisten in den Instituten für Transfusionsmedizin und bei mobilen Blutspende-Aktionen, dass in einem Einzugsgebiet von über 32 Millionen Menschen jederzeit genügend Blutpräparate und immunhämatologische Laborleistungen für die regionalen Kliniken und Arztpraxen bereitstehen. Überdies beschäftigen sich die Einrichtungen auch mit der Entnahme von allogenen und autologen Blutstammzellspenden sowie der Immun- und Zelltherapie. Der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen sieht es als seine Pflicht an, durch Forschung und Bildung in den innovativen Bereichen der Blut-, Zell- und Immuntherapie die sichere transfusionsmedizinische Versorgung der Bevölkerung kontinuierlich zu verbessern.

Vorwort

Sehr geehrte, liebe Leserinnen und Leser,

vor Ihnen liegt der Forschungsbericht für die Jahre 2022 bis 2024. Im Rückblick zeigt sich die Welt von Krisen gebeutelt. Auch den DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen zusammen mit seinen Tochter- und Beteiligungsgesellschaften fordern diese Krisen in besonderer Weise heraus. Als kritische Infrastruktur ist es unsere Aufgabe, eine jederzeitige Versorgung mit Blut und Blutpräparaten auf höchstem Sicherheitsniveau für die Krankenbehandlungen in den medizinischen Einrichtungen unserer Länder zu gewährleisten. Viele medizinische Eingriffe und Behandlungen wären ohne bereitgestellte Blutpräparate und die hierfür in unseren Instituten rund-um-die Uhr erbrachten Dienstleistungen nicht durchführbar. Gleichzeitig müssen wir darauf vorbereitet sein, diese Aufgaben nicht nur unter den alltäglichen Bedingungen, sondern auch in den besonderen Situationen von zivilen oder militärischen Krisen zu bewältigen.

Unser größter Dank gilt deshalb zunächst unseren vielen Spenderinnen und Spendern, die uns durch ihre regelmäßige uneigennützig Blut-, Zell- und Plasmaspende dabei unterstützen, unseren zivilgesellschaftlichen Auftrag der Blutversorgung rund um das Jahr und besonders auch in schwierigen Zeiten sicher zu erfüllen.

Die Forschung in unseren Einrichtungen ermöglicht es uns, auf die vielfältigen Herausforderungen der Hämotherapie und der Behandlung mit Zell-, Gewebe- und Organspenden bestmöglich vorbereitet zu sein. Die in den vergangenen Jahren über den gesamten Blutspendedienst durchgeführten Projekte werden Ihnen in diesem Forschungsbericht vorgestellt. Diese Zusammenschau unterstreicht das in Forschung und Entwicklung gründende Alleinstellungsmerkmal unseres DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg - Hessen. Das hohe Engagement unserer Forscherinnen und Forscher ist ein Garant für die höchstmögliche Qualität der von uns erbrachten Versorgung und die Grundlage für eine kontinuierliche wissenschaftliche Fortentwicklung.

Wie in der Vergangenheit haben wir unsere Forschungsarbeiten in fünf Kategorien zusammengestellt: Hämotherapie, Transplantations-Immunologie, Zelltherapie, COVID und Molekulare Hämatologie. Obwohl die COVID-Pandemie 2023 offiziell als beendet deklariert wurde, war unsere Forschung hierzu noch im Gange. Insbesondere die Arbeiten über die Therapie mit Plasma von erkrankten und genesenen Blutspendenden – dem sogenannten Rekonvaleszenten-Plasma – wurden erst unlängst abgeschlossen. Die aus diesen klinischen Studien gewonnenen und international veröffentlichten Erkenntnisse bilden die wissenschaftliche Grundlage für eine schnelle Reaktion auf eine erneute pandemische Krise.

Die Hämotherapie wird als ein originäres Forschungsfeld in der Transfusionsmedizin angesehen und ist eine erhebliche zu leistende Aufgabe. Der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen sichert gemeinsam mit seinen Tochter- und Beteiligungsgesellschaften die Versorgung von medizinischen Einrichtungen in sieben Bundesländern, für inzwischen fast 34 Millionen Bürgerinnen und Bürger. Unsere vielzähligen Projekte zur Hämotherapie, an denen alle Forschungsstandorte beteiligt sind, bilden den Einstieg in unseren Bericht.

Neben der Versorgung mit Blut und Blutpräparaten stellen die Gewinnung und Aufbereitung von Blutstammzell-Präparaten, die patienten-individualisierte Diagnostik bei der Transplantation und innovative Therapieverfahren mit neuartigen Zellpräparationen Schwerpunkte unserer Arbeiten dar. Darüber berichten wir in den Kapiteln ‚Transplantations-Immunologie‘ und ‚Zelltherapie‘. Auf diesen Gebieten gibt es eine Vielzahl von fortlaufenden nationalen und internationalen Kooperationen der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus unseren Einrichtungen. Diese werden nicht zuletzt auch im Kapitel ‚Molekulare Hämatologie‘ veranschaulicht, u.a. zur Versorgung von Krebskranken oder für Therapien bei genetischen Defekten.

Wir sind besonders dankbar für die vielzähligen wissenschaftlichen Partnerschaften und Netzwerke und den daraus resultierenden Kooperationen mit hochgeschätzten europäischen und weltweiten Institutionen. Besonders dankbar dürfen wir für die intensive Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Bundes- und Landesministerien und die Europäische Union sowie für das Zusammenwirken mit Industrie und Wirtschaft und deren Förderungen sein.

Wir danken allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern unserer Institute, unseren Doktorandinnen und Doktoranden, sowie den mitwirkenden Bachelor- und Masterstudierenden für ihren unermüdlichen Einsatz und ihren Beitrag für den stetigen wissenschaftlichen Fortschritt in unserem Blutspendedienst. Über diese herausragenden Arbeiten berichten die folgenden Seiten.

Viel Freude beim Lesen!

Ihre



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



Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter

Frankfurt und Mannheim im Oktober 2025

Inhaltsverzeichnis

PRÄAMBEL	8
HÄMOTHERAPIE	13
Blood Pharming	14
„Oehlecker Probe“ – die biologische Vorprobe	15
Stärkung der Plasmasammlung in Europa	16
Behandlung hämolytischer Erkrankungen	17
Single-Antigen Testzellen für die Immunhämatologie	18
Ambulante Erythrozytentransfusionen	19
Höhere Sicherheit bei der Transfusion von Erythrozyten	20
Third-Generation-Sequencing zur Blutgruppendiagnostik	21
Präklinische Evaluation kaltgelagerter Thrombozyten	22
NIPDisk: nicht-invasive Pränatal-Diagnostik	23
Blutgruppen-Genotypisierung	24
Blutspende-Bewusstsein in Deutschland	25
Erweiterte Blutgruppentypisierung von Blutspendern	26
Ausgewählte Publikationen zum Thema Hämotherapie	28
TRANSPLANTATIONS-IMMUNOLOGIE	31
Hämatopoetische Stammzellen	32
KIR2DS4 Polymorphismen in uHSCT	33
Hämatopoetische Blutstammzell-Transplantation	34
Neue Kreuzprobentechnik für die Transplantation	35
Regulatorische B-Zellen zur Behandlung der GvHD	36
MICB Matching für die Spenderselektion	37
Ergebnisse von haploidentischen Transplantaten	38
T-Zell-Immunbiologie	39

Gewinnung blutbildender Stammzellen	40
Ausgewählte Publikationen zum Thema Transplantations-Immunologie	42
ZELLTHERAPIE	45
Die 3Rs in der Forschung.	46
Antifibrotische Zelltherapien	47
Mesenchymale Stromazellen	48
Zellbasierte Therapien für Alle - SaxoCell CAReNK-AI	49
Identifizierung von Resistenzmechanismen.	50
Allogene MSC in der Regenerativen Medizin.	51
Aufbau einer Bank für iPSC aus PBMNC.	52
Extrazelluläre Vesikel aus mesenchymalen Stromazellen	53
SMART-MS Projekt - Behandlung der multiplen Sklerose.	54
Phase 1-Studie mit CAR-modifizierten NK-Zellen (CAR2BRAIN)	55
Das „Prime4Regeneration“ Projekt	56
Prime Editing autologer humaner Blutstammzellen.	57
GMP-konforme Herstellung von MSC	58
Ausgewählte Publikationen zum Thema Zelltherapie	60
COVID	62
Untersuchungen zur Pathogenese von Long-COVID	64
Vollblutspende während der Coronapandemie	65
Erkenntnisse aus der Gewinnung von Immunplasma	66
Die COVIC-19-Studie.	67
Support-E.	68
Thromboinflammation und Thrombusformation	69
Immungedächtnis nach akuter COVID-Infektion	70
Intensivmedizin in der COVID-19-Pandemie	71
Ausgewählte Publikationen zum Thema COVID	72

MOLEKULARE HÄMATOLOGIE	74
Hämophilie: "Bluterkrankheit"	76
Genregulatorische Netzwerke und funktionelle Assoziation	77
Megakaryozyten-Zerstörung bei ITP	78
Liquid Biopsy	79
Charakterisierung von Haplotypen.	80
MicroRNA-Profile	81
Gentherapie für die Hämophilie A	82
Herstellung von Erythrozyten aus iPSC	83
Behandlung hämatopoietischer Insuffizienz	84
Entwicklung einer ultrasensitiven Stufendiagnostik.	85
Das Immunsystem beeinträchtigende Gendefekte	86
Implantatbeschichtung für Makrophagenprogrammierung	87
Programmierung von Makrophagen durch GDF15	88
Epigenetisches Editing mittels Makrophagenmodell	89
Pathogenese der Immunthrombozytopenie.	90
Zellen zur Diagnostik thrombozytärer Antikörper.	91
Nanocarriers für eine effektivere photodynamische Therapie	92
Hämoglobin-Mikropartikel als kombinierte Wirkstoffträger	93
Einführung der Nanoporen-Sequenzierung	94
Ausgewählte Publikationen zum Thema Molekulare Hämatologie	96
VARIA	98
Vom Start an gesund sein	99
Auftragsforschung für Industriepartner	100
Drohnen transport für medizinische Versorgung.	101
DRK-Ehrenamtsforschung	102

Leben schenken - Stammzellen spenden	104
It's a Match.	106
500 Milliliter Leben	108
Promotionen, Habilitationen und Preise.	110
NextGeneration – The future is now.	116
 Kooperationen und Partnerschaften	 120
IKT Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm	122
ZKT Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen	124
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Baden-Baden	126
ITI Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	128
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt.	130
Institut für Transfusionsmedizin Dresden	132
ZTB Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	134

Präambel

Die “DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH”, die “DRK Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH” sowie die Mehrheitsbeteiligungen der “DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH” erkennen, dass neu zu entwickelndes theoretisches, experimentelles und translationales Wissen die Basis für eine zukunftsorientierte und rationale Medizin in den Bereichen Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgung bildet. Angesichts dessen setzen sich die Gesellschaften für Forschung und Entwicklung im Bereich der Transfusionsmedizin als satzungsgemäßes Ziel ein.

Dieses Ziel soll unter anderem durch eine strukturierte und regulierte wissenschaftliche Kooperation mit universitären Forschungseinrichtungen erreicht werden, insbesondere mit den medizinischen Fakultäten an den jeweiligen Standorten des DRK-Blutspendedienstes; ferner mit nationalen und internationalen Forschungseinrichtungen wie der Max-Planck-Gesellschaft, der Helmholtz-Gemeinschaft und dem EMBL; sowie mit nationalen und internationalen Organisationen zur Förderung der Wissenschaft; und mit nationalen sowie internationalen Blutspende-Einrichtungen. Auch eine Zusammenarbeit mit der medizinischen und pharmazeutischen Industrie ist vorgesehen.

Die Verwirklichung dieses Ziels erfolgt 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 sollen die disziplinäre sowie interdisziplinäre Zusammenarbeit auf nationaler und internationaler Ebene fördern. Die Mitarbeitenden des DRK-Blutspendedienstes sind verpflichtet, im Rahmen ihrer Tätigkeiten diesem Ziel zu dienen und wesentliche Beiträge zum medizinischen Fortschritt zu leisten.

**SPENDE
BLUT**

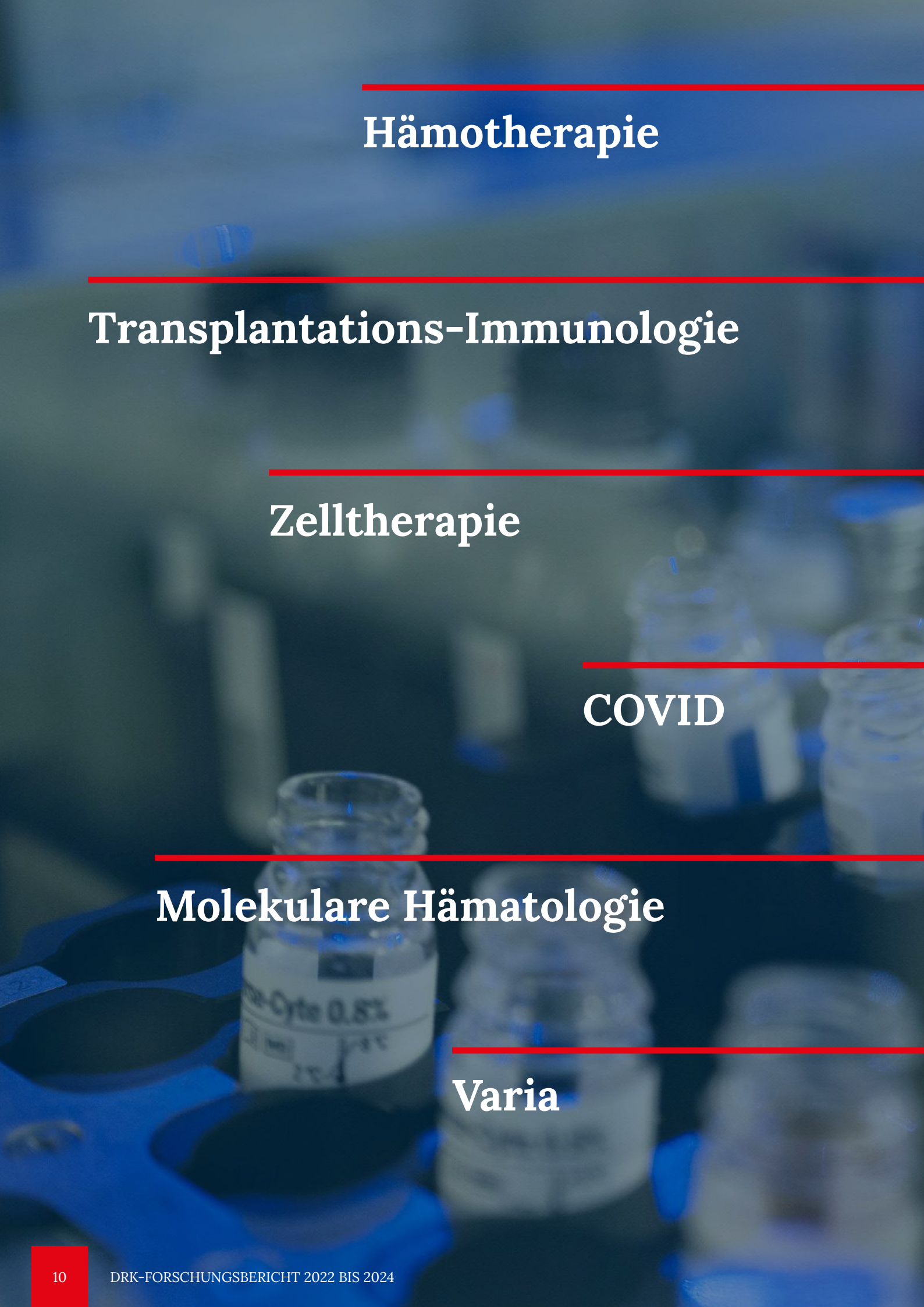


BEIM ROTEN KREUZ



112

BLUTSPENDEDIENST

The background of the entire page is a blurred photograph of laboratory glassware, including vials and test tubes, some containing liquids. The image has a blue color cast. Horizontal red lines separate the text elements.

Hämotherapie

Transplantations-Immunologie

Zelltherapie

COVID

Molekulare Hämatologie

Varia

Die Hämotherapie stellt das älteste Forschungsfeld in unserem Fachgebiet dar und beinhaltet die Durchführung von Blutspenden sowie deren Verarbeitung zu verschiedenen Blutprodukten. Dazu gehören auch Labortests, die sicherstellen, dass die gespendeten Blutpräparate die höchstmöglichen Qualitäts- und Sicherheitsstandards erfüllen, sowie die immunhämatologische Diagnostik im Kontext von Bluttransfusionen.

Seite 12

Die Transplantations-Immunologie beschäftigt sich mit den Methoden zur Gewinnung und Lagerung solider Organe oder Stammzellen sowie den diagnostischen Verfahren vor und nach einer Transplantation. Innerhalb des DRK liegt der Schwerpunkt der Forschung auf Transplantationen mit autologen oder allogenen blutbildenden Stammzellen.

Seite 30

Ziel der Zelltherapie ist es, geschädigtes Gewebe durch die Übertragung speziell angepasster Zellen zu regenerieren oder dessen biologische Funktionen zu verbessern. Zudem wird versucht, durch den Einsatz von Immunzellen Viren oder Krebszellen zu identifizieren und abzutöten. Die Untersuchung der körpereigenen Immunabwehr spielt hierbei eine zentrale Rolle.

Seite 44

Die COVID-19-Pandemie stellte uns vor enorme wissenschaftliche Herausforderungen. Die Suche nach Informationen rund um dieses Virus war mit ungelösten Fragen verbunden: Welche Impfstoffe gibt es, wie könnten wir am Virus Erkrankte behandeln und welche Spätfolgen treten auf? Antworten auf einige Fragen haben wir gefunden und veröffentlichen diese, um mit unserem Wissensfortschritt beizutragen, auf zukünftige Gesundheitsnotlagen vorbereitet zu sein.

Seite 62

Keine andere Disziplin der heutigen Medizin profitiert derartig von den Erkenntnissen der modernen Molekularbiologie wie die Hämatologie. Die Erforschung der Funktionen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems sowie das Verständnis grundlegender gentherapeutischer Wirkprinzipien bilden die Basis für die Entwicklung zukünftiger klinisch-translationaler Behandlungskonzepte.

Seite 74

Da Blut nicht synthetisch hergestellt werden kann, ist das Thema Blutspende eng mit zahlreichen wichtigen Bereichen verknüpft, über die wir nicht versäumen zu berichten und die wir hier unter dem Oberbegriff „Varia“ zusammenfassen. Dies umfasst Aspekte wie die Sensibilisierung der Bevölkerung, die Bindung von Spender*innen sowie die Diagnostik und Therapie von Volkskrankheiten bis hin zur Auftragsforschung.

Seite 98

Die Gewährleistung der Bereitstellung von Präparaten, die aus Blutspenden gewonnen werden, sowie die Sicherheit bei der Blutbehandlung (Hämotherapie) stellt eine zentrale Aufgabe des DRK-Blutspendedienstes dar. Nur durch die kontinuierliche Sicherstellung der Qualität in den einzelnen, aufeinanderfolgenden Abläufen und durch die Implementierung nachhaltiger Innovationen kann der hohe Standard der Versorgungssicherheit dauerhaft aufrechterhalten werden. In diesem fortlaufenden Prozess sind alle Mitarbeitenden in den Instituten auf vielfältige Art und Weise eingebunden.

Die nachfolgend beschriebenen Projekte repräsentieren daher lediglich die Spitze der kontinuierlichen Entwicklungsarbeiten. Der DRK-Blutspendedienst legt seit vielen Jahren einen besonderen Fokus auf die Forschung und Entwicklung von Verfahren zur Untersuchung, um Infektionsübertragungen zu vermeiden. Durch Fortschritte in der Entwicklung gelingt es, die bestehenden Testverfahren mithilfe molekulargenetischer Technologien ständig zu optimieren.

Das immunhämatologische Labor hat in den letzten Jahren eine umfassende Modernisierung durch neue technische Verfahren und Automatisierung erlebt.

Das infektionsdiagnostische Labor ist zudem national und international führend bei der Untersuchung neuartiger Erreger sowie solcher, die sich durch den Klimawandel in Mittel-Europa zunehmend verbreiten. Eine enge wissenschaftliche Kooperation mit den Bundesoberbehörden unterstreicht die herausragende Stellung dieses größten nationalen Infektionslabors. Die aus den jeweiligen Blutspenden gewonnenen Präparate unterliegen als Arzneimittel dem Arzneimittelgesetz und müssen während der Verarbeitung und Lagerung kontinuierlich hinsichtlich ihrer Qualität überwacht werden. Dabei unterscheiden sich Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie das gefrorene Frischplasma erheblich in Bezug auf Aufbewahrung und Lagerdauer. Die Forschungsarbeiten an

innovativen Blutpräparaten zielen darauf ab, Lagerungsveränderungen zu erkennen und zu überwinden, um eine sofortige Anwendung in klinischen Notfallsituationen sicherzustellen.

In der Grundlagenforschung beschäftigen sich Arbeitsgruppen im DRK-Blutspendedienst auch mit der Möglichkeit, Blutersatzstoffe durch moderne molekularbiologische Kulturmethoden herzustellen. In der klinischen Transfusionsmedizin besteht die Aufgabe darin, durch immunhämatologische Analysen am Patientenblut Krankheitsprozesse grundlegend zu verstehen, pathologische Veränderungen im klinischen Kontext zu identifizieren und dafür die bestmögliche Behandlung mit Blutpräparaten zu gewährleisten.

An dieser Entwicklung waren verschiedene Arbeitsgruppen innerhalb des DRK Blutspendedienstes maßgeblich beteiligt. Innovative molekulargenetische Untersuchungstechniken ermöglichen beispielsweise den Nachweis kindlicher Blutgruppenmerkmale bereits vor der Geburt im Blut der Schwangeren. Die jeweiligen labortechnischen Fortschritte und Erkenntnisse kommen zeitnah auch den Laboren zugute, die sich hauptsächlich mit Routinearbeiten befassen, dank translationaler Weitergabe im Verbund. Die Herstellung und Nutzung von Blutprodukten unterliegen in der Europäischen Union strengen Qualitätsvorgaben. Durch einen von der EU unterstützten strukturierten Austausch wurde die Grundlage für die Angleichung und Festlegung hoher Qualitätsstandards in Europa sowie in kooperierenden Nachbarländern geschaffen.

Hämotherapie



Ex vivo-Generierung von universellen Erythrozyten

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Die in vitro-Produktion von Erythrozyten stellt eine vielversprechende Ergänzung zu herkömmlichen Blutspenden dar, insbesondere für Patientengruppen, die nur schwer mit kompatiblen Erythrozytenkonzentraten versorgt werden können. Mit der imBMEP-A haben wir die erste immortalisierte, erythroide Zelllinie generiert, die direkt von retikulozytären Vorläuferzellen abstammt. Sie ist derzeit die einzige Linie, die auch im immortalisierten Zustand Hämoglobin produzieren

kann. Die klinische Anwendung von in vitro-erzeugten Erythrozyten wird jedoch derzeit durch die Unfähigkeit behindert, klinisch sinnvolle Dosen zu erreichen, was größtenteils auf die eingeschränkte in vitro-Enukleation von Erythrozyten-Vorläuferzelllinien im Allgemeinen zurückzuführen ist.

Gegenstand

Im Rahmen dieses Projektes soll die Zell-Linie imBMEP-A mittels Knockout der miR-30a-5p weiter optimiert werden, um diese einfach und schnell differenzieren zu können. Die miR-30a-5p ist ein Negativregulator der terminalen Enukleation. Zusätzlich sollen mittels einer vergleichenden Transkriptom- und Proteomanalyse zwischen der imBMEP-A und hämatopoetischen Stammzellen Faktoren identifiziert werden, die zur ineffizienten Enukleation in immortalisierten Vorläuferzellen beitragen könnten. Dabei können Gene identifiziert werden, die während der erythroiden Differenzierung entweder signifikant hochreguliert oder herabreguliert sind. Diese können anschließend mittels CRISPR/Cas-Technologie konstitutiv aktiviert bzw. ausgeschaltet werden.

Ergebnis

Unsere Analysen haben in imBMEP-A-Zelllinien veränderte Muster der Gen- und Proteinexpression identifizieren können, die für Apoptose fördernde Wege und die negative Regulierung der Zytoskelettdynamik stehen. Zu den daraus resultierenden Optimierungen der Zellen gehörten die transkriptionelle Aktivierung des Apoptoseinhibitors BCL-XL und der Knockout von SCIN, das für das Aktin-Cappingprotein Scinderin kodiert. Dies führte zu einer verbesserten Lebensfähigkeit und Wiederherstellung der Aktinnetzwerkbildung, begleitet von einer Zunahme der terminalen Erythropoese. Die neu gewonnenen Ergebnisse wurden zudem in eine internationale Patentanmeldung (PCT/EP2025/054225) aufgenommen.

Projektleitung:

Dr. Romy Kronstein-Wiedemann
Univ.-Prof. Dr. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- M. Sc. Jessica Thiel
- Dipl.-Biol. Madeleine Teichert
- PD Dr. Dr. Stephan Künzel
- M. Sc. Desiree Brändle

Kooperationen:

- Prof. Frank Buchholz und Dr. Duran Sürün, UCC, Medical Systems Biology, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- Dr. rer. nat. Kristin Schubert, Department für Molekulare Toxikologie, Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Leipzig
- Dr. Stefan Zimmermann, Labor für MEMS-Anwendungen, IMTEK-Abteilung für Mikrosystemtechnik, Universität Freiburg
- Dr. Lisa Wagenführ, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden, Technische Universität Dresden

Förderung:

DGTI-Stiftung, intern

Projektlaufzeit:

Seit 06/2011 fortlaufend



„Oehlecker Probe“ – die biologische Vorprobe

Ergebnisse einer Umfrage zur Anwendungspraxis der biologischen Vorprobe

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die sichere Bereitstellung von Blutprodukten ist eine zentrale Aufgabe der Transfusionsmedizin. Die immunhämatologischen Maßnahmen, die eine sichere Versorgung mit Blutprodukten gewährleisten, sind in der Richtlinie Hämotherapie geregelt. Dadurch sollen irreguläre Antikörper erkannt und hämolytischen Transfusionsreaktionen vermieden werden. Allerdings gibt es Konstellationen, die die immunhämatologische Diagnostik erschweren (z.B. Anti-CD38-Antikörper, panagglutinierende Autoantikörper) bzw. in denen die Bereitstellung Antigen-negativer Erythrozytenkonzentrate nicht möglich ist (z.B. irreguläre Antikörper gegen hochfrequente Antigene, hämolytische Anämie mit Autoantikörpern vom Wärmetyp). In diesen Fällen könnte die biologische Vorprobe („Oehlecker Probe“) einen Beitrag zur Sicherheit in der Hämotherapie leisten.

Gegenstand

Gemeinsam mit der Sektion Immunhämatologie und Immungenetik der DGTI wurde eine Umfrage zur Anwendungspraxis der biologischen Vorprobe („Oehlecker Probe“) durchgeführt. Die Mitglieder der DGTI wurden per E-Mail-Benachrichtigung zur Teilnahme eingeladen. Die Umfrage bestand aus zwei Fragen: 1. Wird die biologische Vorprobe empfohlen? 2. Werden zusätzlich Hämolyseparameter untersucht („in-vivo Hämolysetest“)?

Ergebnis

20 transfusionsmedizinische Einrichtungen nahmen an der Umfrage teil (17 aus Deutschland, 2 aus Österreich, 1 sonstige). 14 / 20 empfehlen die biologische Vorprobe unter bestimmten Bedingungen und 6 / 20 führen zusätzlich einen „in-vivo Hämolysetest“ durch. Typische Indikationen

sind u.a.: panagglutinierende Autoantikörper vom Wärmetyp, therapeutische Anti-CD38-Antikörper, inkompatible Transfusion bei Antikörpern gegen hochfrequente Antigene. Ob durch die biologische Vorprobe tatsächlich hämolytische Transfusionsreaktionen verhindert werden können, bleibt offen. Im Detail zeigen sich große Unterschiede in der Durchführung der biologischen Vorprobe.

Auch wenn eine Mehrheit der Teilnehmenden die biologische Vorprobe empfiehlt, kann daher gegenwärtig keine Empfehlung zur Anpassung der Richtlinien abgeleitet werden. Für eine systematische Untersuchung wäre zunächst eine Vereinheitlichung des Procederes anzustreben, das dann prospektiv untersucht werden müsste.

Projektleitung:

Dr. med. Philipp Blüm

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Dr. med. Nicole Sitzmann

Kooperationen:

- Dr. med. Christof Geisen,
- Dr. med. Christof Weinstock,
- Sektion Immunhämatologie und Immungenetik der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

03/2024 bis 09/2024



Stärkung der Plasmasammlung in Europa

Versorgungssicherheit und Krisenresilienz durch internationale Kooperation

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die Europäische Union sieht sich mit einem anhaltenden Mangel an humanem Plasma konfrontiert, das für die Herstellung lebensrettender Medikamente unverzichtbar ist. Dieser strukturelle Mangel und die Abhängigkeit von Plasmaimporten hat Besorgnis bei Gesundheitsexperten, Patienten und politischen Entscheidungsträgern ausgelöst.

Gegenstand

Um diese Abhängigkeit zu reduzieren und um die Plasmasammlung in Europa nachhaltig

zu stärken, wurde das SUPPLY-Projekt als eine internationale Kooperation unter der Leitung der European Blood Alliance (EBA) gegründet. Das Projekt wurde im Rahmen des Programms EU4Health von der Europäischen Kommission gefördert und hatte eine Laufzeit von September 2022 bis Februar 2024. Es umfasste ein Konsortium von 22 Partnern aus 13 europäischen Ländern, darunter nationale Blutspendeorganisationen, Forschungseinrichtungen und Fachgesellschaften aus dem Gesundheitssektor. Teilnehmende Partner aus Deutschland waren der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH mit seiner Tochtergesellschaft Nord-Ost gGmbH, sowie die Universität Hamburg.

Ergebnis

Durch die Entwicklung konkreter Empfehlungen, die Förderung von Best Practices und die enge Zusammenarbeit mit politischen und wissenschaftlichen Akteuren hat das Projekt die Grundlage für eine bessere Versorgungssicherheit und Krisenresilienz gelegt. Es wurde deutlich, dass aufgrund der multinational operierenden Plasmaverarbeiter eine ausschließlich nationale Strategie nicht ausreicht, um die Versorgungssicherheit in Europa zu gewährleisten. Die Ergebnisse des Projekts sind nicht nur ein wichtiger Schritt für die Gesundheit der Bevölkerung, sondern auch ein Modell für die erfolgreiche Zusammenarbeit auf europäischer Ebene innerhalb der EBA. Mit seiner klaren Vision und seinen praxisnahen Ansätzen leistete SUPPLY einen wichtigen Beitrag zur Stärkung des europäischen Gesundheitssystems.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Patrick Wuchter

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Dr. med. Thomas Burkhardt
- Martin Oesterer
- Kameliya Pavlova
- Rebecca Müller

Kooperationen:

- European Blood Alliance (EBA) mit 21 Partnern aus 13 europäischen Ländern

Förderung:

Intern; EU4Health von der Europäischen Kommission

Projektlaufzeit:

Seit 09/2022 bis 02/2024



Behandlung hämolytischer Erkrankungen

Anwendung der molekular zielgerichteten Komplementinhibition

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Die Destruktion von Erythrozyten (Hämolyse) durch extrinsische Faktoren (z.B. Antikörper, mechanische Schädigung) oder intrinsische Faktoren (z.B. Membran-, Enzymdefekte) spielen in der Transfusionsmedizin für die Produktqualität sowie die Pathophysiologie der vielfach mit Erythrozytentransfusionen behandelten hämolytischen Erkrankungen eine große Rolle. Die fehlregulierte Aktivierung des Komplementsystems ist ein zentraler Pathomechanismus der Hämolyse und einer damit assoziierten Thromboseneigung. Prototypische Beispiele sind die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) oder die Immunhämolysen. Zielgerichtete Inhibition der Komplementkaskade durch Antikörper oder „small molecules“ ist eine Therapieoption für diese Störungen. Bei PNH beträgt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Komplementinhibition nur etwa 50 %. Es besteht ein klinischer Bedarf für die Entwicklung besserer Therapien.

Gegenstand

Mit Partnern der Universitätsmedizin Ulm wurde der Mechanismus der Komplementinhibition untersucht und darauf basierend ein neuer Inhibitor entwickelt, welcher als Fusionsprotein die inhibitorischen Domänen der drei natürlichen Komplementregulatoren „Decay accelerating factor“ (CD55), Faktor H und „Complement Receptor 1“ (CR1) vereinigt. In klinischen Studien bei PNH untersuchten wir den Langzeitverlauf unter Hemmung des Faktor 5 mit Ravulizumab und C5a-Inhibitor sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan (Faktor D-Inhibitor), und Iptacopan (Faktor B-Inhibitor).

Ergebnis

Die Langzeitbeobachtung der Therapie mit Ravulizumab zeigte eine fast normale Überlebenswahrscheinlichkeit und eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität

der PNH-Erkrankten. Die Studien mit Iptacopan als Monotherapie und Danicopan als Zusatztherapie zu C5 Inhibitoren zeigten eine bessere Kontrolle der Hämolyse, einen signifikant verbesserten nachhaltigen Anstieg der Hämoglobinkonzentration sowie eine höhere Rate an Transfusionsfreiheit im Vergleich zu einer alleinigen anti-C5 Therapie. Prospektive klinische Studien und die Analysen im PNH-Register trugen zur Etablierung eines neuen Therapiestandards der PNH bei, der gleichzeitig auch ein Modell für andere komplementvermittelte Störungen ist. Die positiven Ergebnisse der proximalen Inhibitoren sind die Grundlage für eine Studie mit Zalplafin, welches mit der Serinprotease MASP-3 den ersten Schritt im alternativen Komplementweg hemmt.

Projektleitung:

Dr. med. Britta Höchsmann

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Personen:

- **Dr. med. Sixten Körper**
- **Dr. med. Astrid Marx-Hofmann**
- **Marina Pfetsch**
- **Ariana Schneider**

Kooperationen:

- **Institut für Pharmakologie und Naturheilkunde (Herr Prof. Christoph Schmidt)**
- **Institut für Traumaimmunologie (Herr Prof. Dr. Markus Huber-Lang)**
- **International PNH Interest Group (IPIG)**

Förderung:

Drittmittel (Firmenkooperationen und International PNH Registry and IPIG).

Projektlaufzeit:

Seit 2018



Single-Antigen Testzellen für die Immunhämatologie

Entwicklung eines patentgeschützten Verfahrens zur Herstellung von Testzellen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Derzeit verwendet die immunhämatologische Diagnostik konservierte primäre Erythrozyten als Testzellen. In der Konsequenz sind seltene, z.B. ethnische Antigene in den Testpanels unterrepräsentiert und Antikörper gegen hochfrequente oder nicht-polymorphe Antigene verschleiern die Diagnostik. Herausfordernd sind außerdem Situationen, in denen die Zielantigene niedrigexprimiert sind, wie bei einigen Thrombozytenantigenen, dort ist auch die Seltenheit homozygoter Merkmalsträger als Testzell-Spender sehr herausfordernd.

Gegenstand

Ein Verfahren zur Herstellung von single-Antigen-Testzellen wurde von uns etabliert und patentgeschützt, sowie für eine Reihe von

Antigenen bereits prototypisiert. Seither entwickeln wir Anwendungsprotokolle für diese Testzellen und Technologien zur Massenproduktion dieser Testzellen. Zahlreiche weitere Testzellen müssen noch generiert werden, die Fähigkeit der Testzellen zur humanidenten Glykosylierung muss geprüft und ggf. korrigiert werden. Wir gehen nach Gesprächen mit potenziellen Industriepartnern davon aus, dass erst nach Etablierung robuster Testprotokolle eine Auslizensierung der Technologie erfolgen kann.

Ergebnis

Die Eignung der single-Antigen Testzellen zur sensitiven Detektion und prädiagnostischen Depletion von antierythro- und -thrombozytären Antikörpern wurde gezeigt. Bisherige Beispiele sind die Blutgruppensysteme Rh, Fy, KEL, MNSs, HNA-1 und HPA-1 und -5, sowie das nicht-polymorphe, ubiquitär auf Erythrozyten exprimierte CD38. Die grundsätzliche Eignung der Testzellen für die Anwendung für solid-Phase Assays wurde demonstriert, die Prototypisierung anhand eines Minipaneln thrombozytärer Antigene dauert noch an. Gleichzeitig wird derzeit an der Entwicklung von Protokollen auf Basis von „Gelkarten“ gearbeitet, wobei wir das größte Potenzial bei auf Glaskugeln basierenden Matrices sehen. Protokolle zur Generierung relevanter Mengen (e12 und mehr) von Testzellen in Hohlfaserreaktoren, eine Kooperation mit einem Medizinproduktehersteller, sowie Methoden zur Testzell-Konservierung wurden erarbeitet. Die Präsentation von single-Antigen Zellen in Form von Mikroarrays, eine Zusammenarbeit mit einem französischen Start-up mit spezieller Expertise im Array-Spotting für die immunologische Diagnostik, war bisher nicht durchschlagend erfolgreich.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Bönig

Beteiligte Personen:

- **Eric Bräuchle**
- **Elisabeth Ehrend**

Kooperationen:

- **Innobiochip**
- **Dr. Antje Krämer, Terumo BCT**

Förderung:

Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Projektlaufzeit:

**Seit 2017 unter
wechselnder Förderung**



Ambulante Erythrozytentransfusionen

Studie zu Langzeit-Therapie bei hämato-onkologischen Erkrankungen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

Ausgangslage

Erythrozytentransfusionen werden bei Patienten mit chronischer Anämie in der Regel durchgeführt, um die Organfunktion und die Lebensqualität zu erhalten. Der Großteil der Studien zu Erythrozytentransfusionen schließt stationäre Patienten mit akuter Anämie ein und untersucht Transfusionstrigger, Sicherheit und Gesamtüberleben. Leitlinien empfehlen in der Regel die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten restriktiv zu stellen. Die Datenbasis zur Indikationsstellung und Steuerung der von Erythrozytentransfusionen als Langzeit-Therapie im ambulanten Kontext bei Patienten mit chronischen hämato-onkologischen Erkrankungen ist bislang unzureichend.

Gegenstand

Zur Entwicklung eines Studienprotokolls wurden in einem ersten Schritt eine retrospektive Analyse zur Praxis der ambulanten Erythrozytentransfusionen bei 804 Patienten mit insgesamt 7824 Transfusionsereignissen untersucht. Ziel war es, Einflußfaktoren auf den Hämoglobinanstieg nach Transfusion, die Zeit bis zur nächsten Transfusion sowie mögliche Optimierungsstrategien zu identifizieren.

Ergebnis

Die häufigsten Indikationen für eine Transfusion waren hämatologische Erkrankungen und solide Tumoren, die zusammen 82 % des Erythrozytenverbrauchs ausmachten. Der mediane (interquartile Range) prätransfusionelle Hämoglobinwert betrug 7,6 (7,0; 8,1) g/dL.

Eine lineare Regressionsanalyse zeigte, dass der Hämoglobinwert pro transfundierter Einheit um durchschnittlich 1,04 g/dL anstieg.

Negativ beeinflusst wurde dieser Anstieg durch eine gleichzeitige Thrombozytentransfusion, männliches Geschlecht, größere Körpergröße, höheres Körpergewicht und einen niedrigeren prätransfusionellen Hämoglobinwert.

Ein schnellerer Hämoglobinabfall nach Transfusion wurde mit einer geringeren Retikulozytenzahl, männlichem Geschlecht, größerer Körpergröße und gleichzeitiger Thrombozytentransfusion assoziiert. Die Zeit bis zur nächsten Transfusion verlängerte sich bei höheren Retikulozytenwerten, höheren prätransfusionellen Hämoglobinwerten und zwei transfundierten Erythrozyteneinheiten pro Termin. Unklar ist, ob eine Strategie nur eine Einheit zu transfundieren, tatsächlich Erythrozytenkonzentrate einspart und wie sich diese Strategie auf die Lebensqualität von Patienten auswirkt. Nicht-schwere Nebenwirkungen traten in maximal 0,24 % der Fälle auf.

Projektleitung:

Dr. med. Sixten Körper

Beteiligte Personen:

- **Cand. med. Nora Hemesath**
- **Cand. clin.res. Bianca Ries**
- **Dr. Astrid Marx-Hofmann**
- **Dr. Sabine Brüggemann**
- **Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**

Kooperationen:

- **intern**

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

Seit 2018



Höhere Sicherheit bei der Transfusion von Erythrozyten

Genotypisierung von Spendern und Evaluierung der elektronischen Kreuzprobe

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

Ausgangslage

Auf menschlichen Erythrozyten sind über 360 Blutgruppenmerkmale bekannt, was bedeutet, dass Patienten bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oft fremde Merkmale erhalten. Dies kann dazu führen, dass 3-5 % der transfundierten Patienten Antikörper gegen diese Merkmale bilden. Bei zukünftigen Transfusionen müssen dann Erythrozyten ohne das entsprechende Merkmal bereitgestellt werden. Die individuelle serologische Austestung ist zeitaufwendig und kann zu Verzögerungen bei operativen Eingriffen sowie hohen Kosten führen.

Gegenstand

Zunächst untersuchten wir, ob es möglich ist, für Patienten blutgruppengleiche EK bereitzustellen, wenn ein Teil der Spender breit typisiert wurde.

Dafür wurde ein Genotypisierungs-Verfahren entwickelt, mit welchem mit äußerst niedrigem Kosten- und Arbeitsaufwand im Laufe von 5 Jahren 50.000 Blutspender genotypisiert wurden. Das Verfahren umfasst die häufig zur Antikörperbildung führenden Blutgruppenmerkmale M, N, S, s, C^w, K, k, Kp, Fy, Jk, Lu und Wr, dazu Merkmale wie Js, LU8, Au, Do, Co, Di, Sc, LW, In, Vel, JR, Lan.

Die bei den Spendern vorgefundenen Genotypen wurden zur Definition einer Patientenpopulation herangezogen. Anhand einfacher Abfragen der INLOG-Datenbank wird der Bestand an genotypisierten Spendern im BSD kontinuierlich beobachtet. Mit Hilfe eines IT-Tools soll berechnet werden, ob die fiktiven Patienten aus dem realen Bestand des Depots blutgruppengleich durch elektronisches Matching versorgt werden können.

Nun soll in einer klinischen Studie überprüft werden, ob in der Realität die Patienten des Universitätsklinikums Ulm mit passgenauen EK versorgt werden können und ob dadurch das Sensibilisierungsrisiko verringert und Transfusionen sicherer werden.

Ergebnis

Bis Ende 2024 waren 30.000 Spender im Rahmen des Projektes genotypisiert. Dies verbessert bereits jetzt die Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten, deren Merkmale durch Genotypisierung umfassend charakterisiert wurden. Die EK der genotypisierten Spender werden an viele Institute des Blutspendedienstes verteilt werden. Der Vorteil der Verfügbarkeit genotypisierter Präparate manifestiert sich im gesamten Verbund. Erste Berechnungen ergaben, dass an den meisten Tagen die Test-Patienten zumindest kompatibel für die Systeme FY, JK und Ss hätten versorgt werden können. Mit Erreichen der 50.000 typisierten Spender werden die Analysen zum elektronischen „Matching“ fortgesetzt.

Projektleitung:

Dr. Christof Weinstock

PD Dr. Daniel Fürst

Beteiligte Personen:

- **Dr. Christine Neuchel**
- **Fr. Sibel Özdeli**
- **Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**
- **Dr. Christof Weinstock**

Kooperationen:

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

Förderung:

**DRK-Blutspendedienst,
F+E_2020_002**

Projektlaufzeit:

**05/2020 bis 06/2025,
Fortsetzung beantragt**



Third-Generation-Sequencing zur Blutgruppendiagnostik

Haplotypbestimmung im Rhesusblutgruppensystem

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Die Bestimmung von Blutgruppen basierte bislang auf der serologischen Testung. Diese immunphänotypische Untersuchung kann jedoch nicht immer eindeutige, klinisch relevante Antworten liefern. Das Rhesusblutgruppensystem ist eines der vielfältigsten und komplexesten der bislang bekannten Blutgruppensysteme. Um Inkompatibilitäten innerhalb des Rhesusblutgruppensystems zwischen Spendern und Empfängern sicher zu detektieren und damit verbundene Alloimmunisierungen zu verhindern, ist es daher notwendig, diese Region nicht nur eindeutig sequenzieren zu können, sondern auch eine stabile, verlässliche Allelzuordnung der gefundenen Veränderungen zu gewährleisten. Dies ist mit klassischem First-Generation-Sequencing oder (Short-Read) Second-Generation-Sequencing nur sehr eingeschränkt leistbar.

Gegenstand

Um das Ziel der vollständigen Haplotypidentifizierung der Rhesusgene zu erreichen, bietet sich Long-Read-Sequenzieren (Third-Generation-Sequencing, TGS) an. Im Gegensatz zu den bislang verwendeten Sequenziermethoden mittels Sangersequenzierung (First-Generation-Sequencing) oder Next-Generation-Sequencing (Second-Generation-Sequencing) können hier DNA-Fragmente mit einer Länge von deutlich über 10 kb en bloc sequenziert werden. Dadurch kann eine fehlerfreie Zuordnung von Veränderungen zum mütterlichen oder väterlichen Allel erreicht werden („Phasing“). Ebenso wird durch die Länge der erzeugten Fragmente eine eindeutige Zuordnung der Sequenz zum entsprechenden Gen (RHD/RHCE) und zusätzlich die Detektion von Strukturvarianten, wie Deletionen und gegebenenfalls Konversionen, ermöglicht. Ein weiterer Vorteil sind die gegenüber

konventionellen Next-Generation-Sequencing-Plattformen anpassbaren Laufzeiten (bis < 1 Tag), die für eine Beschleunigung der Diagnostik genutzt werden können.

Ergebnis

In der ersten Projektphase konnte die amplifikationsfreie Haplotypbestimmung am Beispiel des gesamten Rhesus-Locus mittels Nanopore-Sequenzierung erfolgreich etabliert werden. Basierend auf diesen äußerst vielversprechenden Ergebnissen ist nun die Ausweitung auf die von der „International Society of Blood Transfusion“ (ISBT) gelisteten erythrozytären blutgruppenrelevanten geplant. Langfristig soll ein kompletter, effizienter und benutzerfreundlicher Arbeitsablauf definiert werden und die Methodik in die Routinediagnostik des Blutspendedienstes integriert werden.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Marita Führer

PD Dr. med. David Messerer, MME, MHBA

Beteiligte Personen:

- **Katja Bahle**
- **Lennart Herrlich**
- **Sarah Radecke**
- **Dr. phil. Frank Radecke**
- **Dr. rer. nat. Sina Rometsch**
- **Dr. biol. hum Rebekka Waldmann**
- **Dr. Christof Weinstock**
- **Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**

Förderung:

BSD-interne Förderung

Projektlaufzeit:

03/2024 bis 12/2028



Präklinische Evaluation kaltgelagerter Thrombozyten

Aktuelle Herausforderungen und zukünftige Perspektiven

Institut für klinische und experimentelle Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Tübingen | Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen

Ausgangslage

Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) ist eine essentielle Intervention zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Blutungen bei Störungen der primären Hämostase. Die TK werden entweder aus Buffy Coats der Vollblutspenden von vier bis sechs Einzelspendern als Pool-Thrombozytenkonzentrat (PTK) oder mittels Apherese (ATK) aus einer Einzelspende gewonnen. Die TK werden bei Raumtemperatur (RT, $+22 \pm 2^\circ\text{C}$) in einem gasdurchlässigen Beutel unter ständiger Agitation gelagert.

Gegenstand

TK dürfen i. d. R. max. 4-5 Tage (Entnahmetag + 4 Tage) verabreicht werden, da diese Lagerungskondition zu vermehrtem, bakteriellem Wachstum und folglich zu infekt-assoziierten Komplikationen führen kann. Trotz der beschränkten Lagerungsdauer wird in ca.

1–20 pro 50.000 Fällen im Jahr eine bakterielle Kontamination beobachtet. Ein weiteres Problem ist, wie auch bei anderen Blutprodukten, dass Angebot und Nachfrage schlecht kalkuliert werden können. Somit ist es schwierig, adäquate Reserven vorrätig zu haben, ohne dass es zu massivem Verwurf kommt. Dazu kommt, dass die kurze Haltbarkeit der TK eine große Herausforderung für kleinere Einrichtungen in ländlichen Regionen darstellt. Angesichts der Limitationen könnte eine Kaltlagerung der TK eine neue Strategie sein, um den Qualitätsverlust der Thrombozyten während der Lagerung zu verhindern. Interessanterweise weisen die kaltgelagerten Thrombozyten eine bessere Funktionalität (z.B. Aktivierung, Aggregation und Adhäsion) im Vergleich zu RT auf.

Ergebnis

In der ersten Studie unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass nach Kaltlagerung eine verbesserte Thrombozytenfunktion im Vergleich zu RT nachweisbar ist. Andererseits führt die Kaltlagerung zu einer verstärkten Aktivierung der Apoptose und verfrühter Elimination der Thrombozyten aus der Zirkulation. Als Folge dieser Ergebnisse, berichtete unsere AG im Jahr 2023, dass der Apoptose-Inhibitor (G04, RhoA Inhibitor) zu einer Unterdrückung der intrinsischen Apoptose in den Thrombozyten während der Kaltlagerung beiträgt. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass der Apoptose-Inhibitor keinen nachteiligen Einfluss auf die in vitro Funktionalität, z.B. die Expression von Aktivitätsmarkern (CD62 und CD63) und die Fähigkeit zur Aggregation, haben. In diesem Projekt wird die Auswirkung des Apoptose-Inhibitor G04 auf die ex vivo und in vivo Thrombozytenfunktion von 4°C -gelagerten TKs untersucht.

Projektleitung:

Dr. rer. nat Irene Marini

Beteiligte Personen:

- Frau Dr. Stefanie Nowack-Harnau
- Frau Inka Miksa
- Herr Julian Dürr

Förderung:

DRK-Forschungsproject

Projektlaufzeit:

2019 bis 2024



NIPDisk: nicht-invasive Pränatal-Diagnostik

Feststellung fetaler Blutgruppenmerkmale

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die häufigste immunologische Unverträglichkeit einer Schwangeren und dem Feten wird durch RhD hervorgerufen. Dabei entwickelt die Schwangere spezifische Alloantikörper, die bei der nachfolgenden Schwangerschaft den Morbus Haemolyticus Neonatorum (MHN) mit schweren Verlaufsformen verursachen können. Derzeit erhalten alle RhD-negativen Schwangeren bereits während der Schwangerschaft eine Immunprophylaxe (RhD-Prophylaxe), unabhängig davon, ob sie ein RhD-negatives oder positives Kind erwarten. Nach der Geburt erhält die Mutter eine weitere Einheit RhD-Prophylaxe, falls das Neugeborene RhD-positiv ist. Eine fetο-maternale Inkompatibilität kann durch weitere Antigene (Kell, Humane Plättchenantigene - HPA) ausgelöst werden, wobei hier eine Immunisierung der Mutter und Schädigung des Feten bereits in der ersten Schwangerschaft mit einem Antigen-positiven Kind auftritt. Bei frühzeitiger, pränataler Diagnose kann eine Immunglobulintherapie erfolgen, um so Erkrankungen beim Kind zu verhindern.

Gegenstand

Ziel des Verbundprojekts war die Entwicklung eines sensitiven, automatisierten Systems zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) der klinisch wichtigsten Blutgruppenantigene. Das System sollte eine kurze Analysezeit (< 1 h) besitzen und neben RhD auch die Bestimmung weiterer Antigene (Kell, HPA-1a) ermöglichen. Dazu wird auf einer mikrofluidischen Kartusche (LabDisk) zellfreie DNA (cfDNA) aus einer Vollblut-Probe der Mutter mittels digital droplet PCR (ddPCR) analysiert. Durch die NIPD kann bei Schwangeren mit Antigen-negativen Feten auf die Immunprophylaxe verzichtet werden und

durch die Einsparung unnötig verabreichter Prophylaxeinheiten ergibt sich ein signifikanter gesundheitsökonomischer Beitrag.

Ergebnis

Im Rahmen des Verbundprojekts konnte der Prozess der Blutplasma-Separation und die Vertropfung für die ddPCR auf der LabDisk etabliert werden. Darüber hinaus wurden die PCR-Assays für RHD, Kell und HPA-1 sowie anonyme Kontrollmarker entwickelt. Eine wesentliche Herausforderung bestand in der direkten Amplifikation aus Plasma ohne Aufreinigung der cfDNA. Dies ist mittels ddPCR prinzipiell möglich, jedoch auf Grund der geringen Kopienzahl fetaler cfDNA im mütterlichen Plasma nur bei ausreichend großem Probenvolumen möglich.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert

Beteiligte Personen:

• **Dr. sc. hum. Marion Eryilmaz**

Kooperationen:

• **INNO-TRAIN Diagnostik GmbH**

• **Hahn-Schickard**

• **biotechrabbit GmbH**

Förderung:

BMBF

Projektlaufzeit:

04/2021 bis 12/2024



Blutgruppen-Genotypisierung

Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die Sichelzellerkrankung (Sickle Cell Disease, SCD) ist eine der häufigsten monogen vererbten Krankheiten der Welt und endemisch in Afrika (insbesondere in subsaharischen Gebieten), im Nahen und Mittleren Osten, sowie im Mittelmeerraum. Durch die zunehmende Auswanderung von Menschen aus Hochprävalenzgebieten ist die Zahl der Erkrankten und damit die Bedeutung der SCD in Europa gestiegen. In Deutschland leben zurzeit geschätzt über 3.000 Menschen mit einer SCD. Für die Therapie akuter Komplikationen der SCD werden häufig Bluttransfusionen eingesetzt. Aufgrund der häufigen Transfusionen und der möglichen Unterschiede in den Blutgruppenmerkmalen zwischen den SCD-Patienten und Blutspendern besteht ein hohes Risiko der Alloimmunisierung, die mit akuten und verzögerten Transfusionsreaktionen einhergehen können.

Gegenstand

Die Ethnie-spezifischen Unterschiede bei Blutgruppenmerkmalen stellen für die transfusionsmedizinische Versorgung von SCD-Patienten eine besondere Herausforderung dar. Eine frühzeitige Kenntnis der Blutgruppenmerkmale D, C/c, E/e, K, Fy(a/b), Jk(a/b), M/N, S/s kann bei Versorgung mit kompatiblen Blutpräparaten das Risiko der Alloimmunisierung durch Transfusion minimieren. Ziel dieser Studie ist die Häufigkeit dieser Blutgruppenmerkmale molekulargenetisch bei einer SCD-Patientenpopulation zu ermitteln und diese mit der Häufigkeit von Blutgruppenmerkmalen in der hiesigen Blutspenderpopulation zu vergleichen. In Zusammenarbeit mit der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg sollten bis zu 500 SCD-Patienten aus dem Deutschen SCD-Register für die o.g. Merkmale genotypisiert werden.

Ergebnis

DNA-Proben von 498 SCD-Patienten wurden mittels kommerzieller und inhouse PCR-Verfahren auf den Blutgruppenmerkmalen RHD, RHCCeE, K/k, Fy(a/b), Fy0, Jk(a/b), M/N und S/s untersucht. Die dabei ermittelten Allelfrequenzen waren vergleichbar mit den Angaben für afrikanische Populationen und waren deutlich zu unterscheiden von den Allelfrequenzen in der Blutspenderpopulation. Z. B. wurde das in der europäischen Population nur sehr selten vorkommende Fy(0) Merkmal bei 252 (50,6 %) der SCD-Patienten nachgewiesen. Mit der Kenntnis der Blutgruppenmerkmale lässt sich die transfusionsmedizinische Versorgung der SCD-Patienten besser planen und wird vermutlich zu geringerer Immunisierung durch Blutgruppenantigene führen.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert

Beteiligte Personen:

- Marie Kuhn (Cand. med.)
- Gabi Rink (MTA)

Kooperationen:

- PD Dr. med. J. Kunz, Dr. med. Pierre Allard (Universitäts-Kinderklinik Heidelberg)

Förderung:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH (F+E_2022_016)

Projektlaufzeit:

01/01/2023 bis 31/12/2023



Blutspende-Bewusstsein in Deutschland

Implementierung eines Awareness-Panels zum Thema Blutspenden

Social impact research lab - Institut für Transfusionsmedizin Berlin

Ausgangslage

Nur rund 3 % der Bevölkerung in Deutschland sind Blutspendende. Um die Zahl der Spendenden zu steigern ist die Sensibilisierung, die Schaffung von Bewusstsein (Awareness) für ein soziales Anliegen wie das der Blutspenden ein grundlegender erster Schritt. Aktuell gibt es keine repräsentativen Daten über das Blutspende-Bewusstsein in Deutschland. Ein Blutspende-Awareness-Panel kann die Datenbasis schaffen, um den Status Quo des Blutspende-Bewusstseins und dessen Entwicklung im Zeitablauf messbar zu machen.

Gegenstand

Damit z. B. die Effizienz von Interventionen, etwa Kampagnen, für die Blutspende im Zeitablauf analysiert werden kann, ist es wichtig, Entwicklungen des Blutspende-Bewusstseins in der Bevölkerung sichtbar zu machen. Darum ist das Ziel dieses Projekts, das öffentliche Bewusstsein und die Einstellung zum Thema Blutspenden, sowie Einflussfaktoren auf das Blutspende-Bewusstsein in Deutschland, kontinuierlich zu messen. Dazu wird ein Awareness-Panel implementiert. Durch die in regelmäßigen Abständen wiederholte Befragung von Personen, entstehen neben punktuellen Querschnittsdaten, Längsschnittdaten, mit denen Veränderungen im Zeitablauf betrachtet werden können. Das Panel umfasst eine Stichprobe von 2.000 Personen mit repräsentativen Quoten für Geschlecht, Alter, Bundesland, städtisch und ländlich. Es wird in halbjährigen Wellen über die geplante Projektdauer geführt. Ab der zweiten Welle werden die Panelteilnehmenden erneut angesprochen. Panelmortalität wird mit Auffrischungsstichproben begegnet (Erwartung: 60 % Retargeting, 40 % neue Stichprobe). Der standardisierte Fragebogen beinhaltet die Messung des ungestützten und gestützten Blutspende-Bewusstseins, das auf breiter Ebene als eine

Möglichkeit des prosozialen Engagements, aber auch explizit abgefragt wird. Ergänzend sind weitere Einflussfaktoren wie Werteentwicklung, gesellschaftliche Trends und etablierte Skalen zur Messung von prosozialem Verhalten inkludiert.

Ergebnis

Das Projekt befindet sich in der Konzeptionsphase, in der die Einrichtung des Panels geplant und der Panelfragebogen entwickelt wird. Eine Implementierung erfolgt im ersten Halbjahr 2025. Anschließend werden alle sechs Monate Daten erhoben, die wertvolle Erkenntnisse zur Schaffung und Entwicklung von Blutspende-Bewusstsein in der Bevölkerung liefern und dazu beitragen können, Strategien zu entwickeln, die das Blutspendeverhalten in der Bevölkerung wirksam fördern.

Projektleitung:

Dr. Sigrun Leipnitz, Studienleitung
Spenderbeziehungsmanagement

Beteiligte Personen:

- **Prof. Dr. Michel Clement (Universität Hamburg)**
- **Dr. Besarta Veseli (Universität Hamburg)**
- **Luisa Leman (Universität Hamburg)**

Kooperationen:

- **Universität Hamburg, Lehrstuhl für Marketing und Media**

Förderung:
intern

Projektlaufzeit:
2024 bis 2027



Erweiterte Blutgruppentypisierung von Blutspendern

zur Sicherstellung der Versorgung von immunisierten Patienten

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Baden-Baden

Ausgangslage

Im Rahmen der Blutgruppenuntersuchung von Blutspendern werden gemäß den *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Bestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten*, zunächst die AB0-Blutgruppenmerkmale, die Rhesusformel C, c, D, E, e, sowie das K-Merkmal bestimmt. Bei wiederkehrenden Spendern (Mehrfachspender) reicht zur Identitätstestung sogar nur die Bestätigungstypisierung der AB0- und des Rhesus-D Merkmals. Dieser Untersuchungsumfang ist zunächst ausreichend im Sinne einer Minimalanforderung zur Sicherstellung der Versorgung der meisten Patienten mit Blutprodukten. Zur Versorgung auch von immunisierten und somit oftmals chronisch transfusionsbedürftigen Patienten, reichen diese Testungen jedoch oftmals nicht aus. In diesen Fällen ist die Vermeidung bestimmter Blutgruppenmerkmale manchmal unerlässlich und erfordert eine genauere Charakterisierung möglichst vieler klinisch relevanter Blutgruppenmerkmale.

Gegenstand

Aus organisatorischen und auch aus wirtschaftlichen Gründen ist eine vollständige Typisierung aller Spender gar nicht sinnvoll. Stattdessen werden v.a. die Blutgruppen 0 und A, sowie bestimmte seltene Rhesusformeln für eine erweiterte Blutgruppenbestimmung der folgenden Merkmale: Cw, k, Kp(a), Kp(b), Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), Le(a), Le(b), M, N, S, s, Xg(a), Lu(a), Lu(b), Wr(a) und VW ausgewählt. Die Testung dieser Blutspender erfolgt fortlaufend anlässlich einer Vollblutspende, noch bevor die Freigabe dieser Spenden erfolgt. Damit ist sichergestellt, dass

die erweiterte Typisierung sogar schon für die aus der aktuellen Spende hergestellten Produkte zur Verfügung steht. Die Eingabe der Ergebnisse erfolgt wiederum in INLOG, und steht somit allen immunhämatologischen Laboratorien in unserem Blutspendedienst zur Verfügung. Auch für die Auswahl von Testzellen sind diese Spenden unerlässlich. Für die Diagnostik von speziellen bzw. seltenen Antikörpern, die mit kommerziellen Testkits nicht zuverlässig nachgewiesen werden können, stellt das Institut in Baden-Baden 10 Chargen eines Spezialpanels p.a. her. Die ist für die Diagnostik von immunisierten Patienten besonders wertvoll.

Ergebnis

Derzeit wird wöchentlich bei ca. 400 Blutspenden eine erweiterte Blutgruppenbestimmung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Typisierung werden unmittelbar in INLOG eingestellt. Die Versorgung von immunisierten Patienten im DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen ist somit auf höchstem Niveau sichergestellt. Eine kontinuierliche Fortführung dieses Projekts ist geboten, um regelmäßig neue v.a. junge Spender zu typisieren, die hoffentlich noch eine lange Spenderkarriere vor sich haben und schließlich ist nicht jeder Spender immer verfügbar! Das Spezialpanel, das mittlerweile an über 30 Referenzlaboratorien weltweit abgegeben wird, bedient eine wachsende Nachfrage für die komplexere immunhämatologische Diagnostik und wäre ohne die jahrelange sorgfältige erweiterte Blutgruppentypisierung von Blutspendern und die sehr fruchtbare kollegiale Kooperation in unserem Blutspendedienst gar nicht denkbar!

DRK-BAD Identification RedCells - Special

For research only!

LOT DRK-BAD IRC-46S

Expires: 2025-08-02



System			Rh - Hr																Kell																Duffy		Kidd		Lewis		P		MNS				Xg		Lutheran		Dombrock		Ishwaga		Results	
	Rh - Hr	Donor	Spezial-Antigene Special types	D	C	c	E	e	C ^W	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Xg ^a	Xg ^b	Lu ^a	Lu ^b	Do ^a	Do ^b	Au ^a	Au ^b	IAT																							
1	ccee	rr	Vw+ Yt(b+) ⁺⁵	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	1																							
2	CCD.ee	R1R1	Js(a+) ⁺⁵	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	2																						
3	CcD.ee	R1r	Tar+ D ^{VII} + ⁵ , HLA+ ⁵	+ ^W	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	3																						
4	C ^C C ^W D.ee	R1 ^W R1 ^W	Cx+ ⁺⁵ MAR- ⁻⁵⁵	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	4																							
5	CCD.ee	R1R1	Wu+ ⁺⁵	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	5																						
6	CCD.ee	R1R1	Wr(a+) Yt(b+) ⁺⁵	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	6																						
7	CCD.ee	R1R1	Ge2- ⁵ KCAM- ⁺⁵ , HLA+ ⁵	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	7																						
8	CCD.ee	R1R1	Kp(b-) ⁺⁵ HLA(+) ⁵	+	+	0	0	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	8																						
9	ccee	rr	Yt(a-) ⁺⁵ k-, HLA+ ⁵	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+ ^W	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	9																						
10	ccee	rr	Cs(a-) ⁺⁵ Co(b+) ⁺⁵	0	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	10																						
11	CCD.ee	R1R1	Vel- ⁺⁵	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+ ^W	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	11																							
12	C ^C C ^W D.ee	R1 ^W R1 ^W	Jr(a-) ⁺⁵ MAR- ⁺⁵⁵ , HLA+ ⁵	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	12																						
	Patientenzellen Patient's cells																																																							

Siehe Anmerkungen auf der Rückseite / Refer to remarks on the reverse

Name:

Blutgruppe:
Blood group:

Interpretation:

Datum / Unterschrift:
Date / Signature:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH, 76530 Baden-Baden



Projektleitung:

Prof. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt

Dr. med. Susanne Seyboth

Beteiligte Personen:

• J. Kütke-Rieger

Förderung:

DRK-Blutspendedienst

Baden-Württemberg - Hessen gGmbH

Projektlaufzeit:

Seit 2016



Ausgewählte Publikationen zum Thema Hämotherapie

- Boecker C, Sitzmann N, Halblaub Miranda JL, Suhr H, Wiedemann P, Bieback K, Rudolph M, Klüter H. Noninferior Red Cell Concentrate Quality after Repeated Air Rescue Mission Transport for Prehospital Transfusion. *Transfus Med Hemother* 2022;49:172-179.
- 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* 2022;117:488-494.
- Bugert P, Rink G, Klüter H. Evaluation of Single Nucleotide Variants in Intron 1 of the ABO Gene as Diagnostic Markers for the A1 Blood Group. *Transfus Med Hemother* 2023 18;50:263-269.
- Kirschall J, Uzun G, Bakchoul T, Marini I. In vitro Hemostatic Functions of Cold-Stored Platelets. *Transfus Med Hemother* 2023;51:94-100.
- Marini I, Pelzl L, Tamamushi Y, Maettler CT, Witzemann A, Althaus K, Nowak-Harnau S, Seifried E, Bakchoul T. Inhibition of GPIb- α -mediated apoptosis signaling enables cold storage of platelets. *Haematologica* 2023;108:2959-2971.
- Weinig E, Rink G, Stürtzel A, Seyboth S, Gröger D, Schneeweiß C, Weinstock C, Scharberg EA, Bugert P. KNMB, a novel Knops blood group antigen located in LHR-C. *Transfusion* 2023;63:E56-E58.
- Zlamal J, Singh A, Weich K, Jaffal H, Uzun G, Pelzl L, Althaus K, Bakchoul T. Platelet phosphatidylserine is the critical mediator of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica* 2023;108:2690-2702.
- Brixner V, Cardoso M, Spaepen E, Seifried E. Impact of Shelf-Life Extension on Platelet Availability: Results from an Inventory Management Modeling Study. *Transfus Med Ther* 2024;51:393-401.
- Kronstein-Wiedemann R, Künzel SR, Thiel J, Tonn T. Role of MiRNA in the Regulation of Blood Group Expression. *Transfus Med Hemother* 2024;51:237-251.
- Pelzl L, Uzun G, Marini I, Zlamal J, Trumpp PN, Karakuyu A, Bakchoul T, Althaus K. Heparin-activated procoagulant platelet assay: a flow cytometry-based functional test for heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2024;22:470-479.





Die Transplantation von Organen oder blutbildenden Stammzellen stellt oft die einzige Möglichkeit dar, das Leben eines Menschen zu retten.

Seit vielen Jahren widmen sich Forschungsgruppen des DRK-Blutspendedienstes der Gewinnung, Aufbereitung und Lagerung sowie den immunologischen Aspekten der Transplantation von blutbildenden Stammzellen. Besonders erwähnenswert ist die Gründung des Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) in Ulm, das vor 1992 als Tochtergesellschaft des DRK-Blutspendedienstes ins Leben gerufen wurde. Das ZKRD agiert als zentraler Knotenpunkt zur Vermittlung von Blutstammzellspenden sowohl national als auch international und gewährleistet somit die bestmögliche Zuordnung und Verteilung von Stammzellspenden aus globalen Registern an die Transplantationszentren.

Ähnlich wie bei der klassischen Blutspende stellt sich bei der allogenen (Fremdspender-) Stammzelltransplantation eine Person selbstlos für eine kranke Person zur Verfügung. Bei der Auswahl und medizinischen Betreuung dieser Spender können die Fachabteilungen des DRK-Blutspendedienstes auf ihre langjährige Erfahrung mit Blutspenden und den damit verbundenen qualitätssichernden Laboruntersuchungen zurückgreifen. Gleichzeitig müssen alle Spender individuell auf die Gewinnung von Stammzellen vorbereitet werden. Neueste Erkenntnisse über das Knochenmark, dem Standort der blutbildenden Stammzellen, sowie deren Mobilisierung in den Blutstrom tragen sowohl zur Sicherheit der Spende als auch zum Erfolg der Transplantation bei.

Der Erfolg einer allogenen Stammzelltransplantation hängt maßgeblich von der sorgfältigen Auswahl des spendenden Individuums ab. Hierzu werden im Vorfeld umfassende immungenetische Laboranalysen durchgeführt. Die Typisierung der menschlichen Leukozytenantigene (HLA) ist eine bewährte Methode, um die größtmögliche Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger im hochpolymorphen HLA-System zu ermitteln.

Wissenschaftler*innen im DRK-Blutspendedienst forschen an den immungenetischen Zusammenhängen, die den Erfolg der Stammzelltransplantation beeinflussen können. Bei einer Transplantation werden jedoch nicht nur die blutbildenden Stammzellen übertragen, sondern auch T-Lymphozyten und NK-Zellen (natürliche Killerzellen) sind im Präparat enthalten. Durch die Übertragung dieser Immunzellen entsteht einerseits der gewünschte Effekt einer Immunantwort gegen die Krebszellen des Patienten (Graft-versus-Leukämie-Effekt), andererseits besteht jedoch auch das Risiko einer gefürchteten Immunreaktion mit den Zellen des Empfängers (Graft-versus-Host-Effekt).

Arbeitsgruppen im DRK-Blutspendedienst entwickeln Verfahren, um den hämatopoetischen Chimärismus – also das Nebeneinander von Immunzellen verschiedener Individuen – möglichst präzise zu erkennen und zu überwachen. Unsere spezialisierten modernen Labore, die gemäß den Standards der European Federation for Immunogenetics (EFI) sowie DIN ISO 15189 (DAkkS) akkreditiert sind, bieten das gesamte Spektrum an transplantationsdiagnostischen Untersuchungen vor und nach Transplantationen an.

So arbeiten wir stetig daran, die gewonnenen Erkenntnisse aus der Forschung auf klinische Situationen zu übertragen und die Therapie mit Stammzellen sowie bei Organtransplantationen kontinuierlich zu verbessern.

Transplantations- Immunologie



Hämatopoetische Stammzellen

Interaktion mit der Knochenmarknische

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die Knochenmarknische bestimmt 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. 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. HSCs und MSCs wurden in 3D-Chips eingesetzt und in einem Mikrobioreaktor kokultiviert. In Mikrokavitäten mit 300 μ m Kantenlänge ließen sie sich in einem drei-dimensionalen Wachstumsgeflecht kokultivieren. Mittels immunfluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen konnten charakteristische Verbindungsproteine wie α - und β -Catenin sowie N-Cadherin nachgewiesen werden. In weiteren 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

Beteiligte Personen:

- Anke Diehlmann

Kooperationen:

- Prof. Dr. Dr. Nils Nicolay, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Leipzig

Förderung:

Intern; CORA-IBER-Programm der
European Space Agency (ESA)

Projektlaufzeit:

Seit 2016 fortlaufend



KIR2DS4 Polymorphismen in uHSCT

Der Einfluss auf das Überleben bei lymphatischen Erkrankungen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Der Killer-Zell-Immunoglobulin-like Rezeptor (KIR) Genkomplex steuert aktivierende und inhibierende Rezeptoren der angeborenen Immunität, wobei HLA-Merkmale als wichtige Liganden fungieren. Die Balance zwischen diesen Signalen reguliert die Zellaktivität; eine Aktivierung erfolgt nur bei Überwiegen stimulierender Signale. Das KIR2DS4 Gen ist bei über 90 % der europäischen Bevölkerung vorhanden, wobei einige Allele eine 22bp Deletion im Exon 5 aufweisen, was zu einem verkürzten Protein führt, das nicht an der Zellmembran exprimiert wird. Im Gegensatz dazu vermitteln andere Allele ohne Deletion aktivierende Signale. Spender mit dem KIR-AA Genotyp und deletiertem KIR2DS4 verfügen nicht mehr über einen aktivierenden Rezeptor, was das Risiko für Krankheitsrezidive und Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen nach Stammzelltransplantationen beeinflussen kann.

Gegenstand

Ziel unseres Projekts war es, beide KIR2DS4 Varianten in einer großen Kohorte von Patienten und deren unverwandten Spendern zu typisieren und mit Überlebensendpunkten zu korrelieren, um folgende Hypothesen zu überprüfen:

- Die Häufigkeit von KIR2DS4N und KIR-AA Genotypen kommen bei Patienten mit maligner hämatologischer Erkrankung häufiger vor.
- Ausschließliches Vorhandensein von KIR2DS4N Allelen beim Spender wirkt sich ungünstig auf das Überleben und die Rezidivinzidenz bei Patienten aus.

Ergebnis

Von 2810 Transplantatpaaren waren 68,8 % (n=1934) 10/10 HLA-ident und 31,2 % (n=876)

9/10 HLA-gematcht. Die Verteilung von KIR1D bei Patienten und Spendern war gleich (P-Wert = 0,205). Eine multivariate Analyse bei 10/10 HLA-gematchten Patienten mit lymphatischer Erkrankung zeigte ein besseres HSCT-Ergebnis (OS: Hazard Ratio (HR) 0,62, P=0,002; DFS: HR 0,70, P=0,011; GRFS: HR 0,67, P=0,002; NRM: HR 0,55, P<0,001), wenn sie Transplantate von AA/KIR1D-Spendern erhielten. Dieser Effekt wurde weder bei 9/10 HLA-gematchten Patienten mit lymphoider Erkrankung noch bei Patienten mit myeloischer Erkrankung beobachtet. Unsere Studie zeigt, dass das Vorhandensein von KIR1D-Allelen nicht mit der Erkrankung der Patienten assoziiert ist. Die Verwendung von Transplantaten von AA/KIR1D-Spendern bei 10/10 HLA-identen unverwandten Transplantation mit lymphatischen Erkrankungen führte zu einem positiven Überlebensergebnis.

Projektleitung:

PD. Dr. Daniel Fürst, Transplantationsimmunologie Ulm

Beteiligte Personen:

- Dr. Sowmya Gowdavalley
- Dr. Christine Neuchel
- PD. Dr. Joannis Mytilineos
- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Förderung:

**Wilhelm-Sander Stiftung,
DRK-Blutspendedienst BW/Hessen
(F+E_2020_005)**

Projektlaufzeit:

16/07/2019 bis 15/07/2022



Hämatopoetische Blutstammzell-Transplantation

Einfluss des HLA-G Matchings auf das Überleben nach Transplantation

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Das Outcome nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) hängt in hohem Maße von der Auswahl des am besten geeigneten Stammzellspenders ab. Eine wesentliche Komplikation nach einer HSCT ist die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (GvHD), die sich zu einem lebensbedrohlichen Zustand entwickeln kann und in bis zu 15 % der Fälle zum Tod der Patienten führt. HLA-G kann interagiert mit inhibitorischen Rezeptoren auf Effektorzellen und unterstützt die Bildung von regulatorischen T-Zellen. Damit begünstigt es eine Immuntoleranz. HLA-G-Differenzen könnten wiederum die Bildung einer tolerogenen Immunantwort bei den Transplantat-Empfängern negativ beeinflussen.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst

AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. biol. hum. Christine Neuchel
- Dr. biol. hum. Elisa Amann
- Dr. rer. nat. Immanuel Rode
- Anita Richter
- Sowmya Gowdavalley
- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
- PD Dr. med. Ioanis Mytilineos

Kooperationen:

- Institut für Statistik Universität Ulm
- Deutsches Register für Blutstammzelltransplantationen

Förderung:

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

Projektlaufzeit:

07/2019 bis 11/2021



Gegenstand

Entsprechend dieser Hypothese analysierten wir die Auswirkung von HLA-G-Mismatches einer großen Kohorte von 2083 allogenen HSCT-Transplantationen, welche in den Merkmalen HLA-A-, -B, -C, -DRB1 und DQB1 übereinstimmten (10/10 Match). HLA-inkompatibel transplantierte Patienten wurden nicht eingeschlossen, da wir den Effekt der Inkompatibilität von HLA-G isoliert betrachten wollten. Das Risiko für chronische GvHD war bei Transplantaten mit HLA-G Differenz signifikant höher als in der HLA-G-kompatiblen 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 war, $p=0,967$). Darüber hinaus war die negative Auswirkung von HLA-G-Inkompatibilitäten auf die chronische GvHD nur bei den jungen Patienten unter 30 Lebensjahren signifikant nachweisbar (< 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

Wir konnten zeigen, dass im Rahmen von HLA-G inkompatiblen Transplantationen die Inzidenz der chronischen GvHD gegenüber der HLA-G kompatiblen Transplantation signifikant erhöht war. Dieser Effekt betrifft besonders Patienten, die weniger als 30 Jahre alt waren. Dies könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass im HLA-G inkompatiblen Setting gezielt Thymusgewebe, ein Bereich in dem HLA-G stark exprimiert wird, attackiert wird und dadurch die Entwicklung einer GvHD begünstigt wird. Dieser Effekt wäre in jüngeren Patienten ausgeprägter, da der Thymus in älteren Menschen durch natürliche Abbauprozesse bereits weniger leistungsfähig ist.

Neue Kreuzprobentechnik für die Transplantation

Bessere Sensivität des LCT durch Etablierung des Flow-Crossmatches

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

Ausgangslage

In der Transplantationsimmunologie wird bei einer Kreuzprobe Serum des Patienten mit Leukozyten des Spenders inkubiert. Eine positive Kreuzprobe zeigt das Vorliegen von donorspezifischen Antikörpern an. Technisch basiert die Kreuzprobe auf dem Lymphozytotoxizitätsprinzip (LCT). Komplementbindende IgG und IgM Antikörper verursachen eine komplementabhängige Zytolyse, die unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar wird. Die LCT-Kreuzprobe hat einen hohen positiv prädiktiven Wert für eine Abstoßungsreaktion, jedoch eine vergleichsweise niedrige Sensitivität, das heißt es werden hauptsächlich verhältnismäßig hochtitrige komplementbindende Antikörper erfasst, die bekanntermaßen eine hohe Relevanz haben.

Gegenstand

Das Standard Flow-Crossmatch wurde entwickelt, um die niedrige Sensitivität bei der Detektion von Antikörpern zu verbessern. Es nutzt antikörperbeladene Lymphozyten und ist auf frisches Material angewiesen. Probleme wie falsch positive Ergebnisse durch lymphozytotoxische Antikörper und bestimmte Oberflächenmoleküle auf B-Zellen beeinträchtigen die Genauigkeit. Um diese Herausforderungen zu adressieren, wird ein neues Protokoll basierend auf den Halifax-Methoden etabliert, das eine Unterscheidung zwischen T- und B-Zellen ermöglicht und unspezifische Bindungen reduziert. Dies soll die Sensitivität und Spezifität des Flow-Crossmatches erhöhen und zudem zur Bestimmung von HLA-Merkmalen beitragen, wofür derzeit spezifische HLA-Antikörper gesammelt werden.

Ergebnis

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass, wie im Halifax/Protokoll beschrieben, das Enzym Pronase genutzt werden sollte, um die falsch-positiven Ergebnisse des B-Zell-Crossmatches zu reduzieren. Geeignete Cut-offs für die Auswertung des Flow-Crossmatches werden etabliert. Hierzu werden Ergebnisse des virtuellen Crossmatches, bei dem die HLA-Antikörper des Patienten mittels bead-basierten Assays spezifiziert werden und mit der HLA-Typisierung des Spenders verglichen werden, mit den Ergebnissen des Flow-Crossmatches abgeglichen. Bisher zeigte sich auch eine deutlich höhere Sensitivität des Flow-Crossmatches im Vergleich zum LCT. Dies ist auf die Detektion von nicht-komplement aktivierenden Antikörpern zurückzuführen. Außerdem konnte bereits erfolgreich ein Nullallel, das mittels molekularbiologischer Methoden nicht eindeutig nachweisbar war, bestätigt werden.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- **Christina Merk**
- **Elisa Amann**
- **Christine Neuchel**

Förderung:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg/Hessen, F+E_2023_006

Projektlaufzeit:

01/01/2024 bis 31/12/2026



Regulatorische B-Zellen zur Behandlung der GvHD

Ein innovativer zelltherapeutischer Ansatz zur Immunsuppression

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ist eine schwerwiegende Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation, die durch eine überschießende Immunreaktion des Spenderimmunsystems gegen Zellen des Empfängers verursacht wird. Trotz etablierter immunsuppressiver Therapien bleibt die Behandlung der GvHD herausfordernd. In diesem Kontext rücken in den letzten Jahren regulatorische B-Zellen (Bregs) zunehmend in den Fokus der Forschung, da sie durch die Sekretion immunsuppressiver Moleküle wie Interleukin-10 (IL-10) und Granzym B (GrB) eine kontrollierende Rolle in der Immunantwort einnehmen. Präklinische Studien deuten darauf hin, dass Bregs die inflammatorische Reaktion bei GvHD abschwächen können, was ihre Anwendung als zelltherapeutische Strategie vielversprechend macht.

Gegenstand

Das vorliegende Forschungsprojekt zielt darauf ab, eine GMP-konforme Methode zur *ex-vivo*-Generierung von regulatorischen B-Zellen für den therapeutischen Einsatz bei GvHD zu etablieren. Dabei wurde ein Protokoll entwickelt, das die Differenzierung von B-Zellen in GrB-exprimierende regulatorische B-Zellen (GraB-Zellen) durch Stimulation mit Interleukin-21 (IL-21) und Phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) ermöglicht. Diese Methode stellt eine Alternative zur bisherigen Nutzung xenogener Antikörper gegen den B-Zell-Rezeptor (BCR) dar und könnte somit das Sicherheitsprofil der Zelltherapie verbessern. Experimentelle Daten zeigen, dass PMA eine ebenso effektive Aktivierung der B-Zellen ermöglicht wie anti-BCR-Antikörper. Zudem weisen die generierten GraB-Zellen eine hohe Viabilität und stabile regulatorische Funktion auf, was ihre potenzielle therapeutische Anwendbarkeit unterstreicht.

Ergebnis

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass *ex-vivo* generierte regulatorische B-Zellen die immunmodulierende Kapazität besitzen, T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktionen *in vitro* zu unterdrücken. In präklinischen *in-vitro*-Modellen konnte eine Reduktion von proinflammatorischen T-Zell-Antworten nach Infusion von regulatorischen B-Zellen nachgewiesen werden. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage für zukünftige klinische Studien zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Zelltherapie. Die Entwicklung einer standardisierten GMP-konformen Herstellung von regulatorischen B-Zellen könnte somit eine vielversprechende neue Behandlungsoption für Patienten mit GvHD darstellen.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Bernd Jahrndörfer,
Abteilung Immunzelltherapeutika / ATMP

Beteiligte Personen:

- Carolin Ludwig
- Johanna Veh
- Charlotte Mangold
- Anja Felsen
- Prof. Dr. med. Dorit Fabricius

Förderung:

DRK-BSD, FE_2018_008

Projektlaufzeit:

01/01/2020 bis 31/12/2022



MICB Matching für die Spenderselektion

Auswirkungen von MICB-Unterschieden bei Stammzell-Transplantation

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

In früheren Studien wurden MICA-Polymorphismen mit einer erhöhten Inzidenz von akuter Transplant-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) und schlechteren Behandlungsergebnissen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) in Verbindung gebracht. MICB ist ein weiteres exprimiertes Mitglied der MHC-class I related chain Gene und sein Einfluss auf das HSCT-Behandlungsergebnis ist noch nicht vollständig geklärt.

Gegenstand

Wir haben eine große Kohorte von Patienten und Spendern auf MICB-Polymorphismen typisiert und die Auswirkung von MICB-Matching auf das Ergebnis einer unverwandten hämatopoetischen Stammzelltransplantation untersucht. Insgesamt wurden 3031 Patienten in dieser Studie analysiert. 69,2 % der Patienten waren 10/10-HLA-kompatibel, d.h. stimmten in den klassischen, bei der allogenen Stammzelltransplantation ansonsten beachteten Merkmalen völlig überein. 30,8 % der Patienten waren in 9 von 10-HLA-Merkmalen kompatibel. Die MICB-Typisierung wurde mit einem auf kurzen Amplikons basierenden NGS-Typisierungsassay mittels Illumina MiSeq-Plattform durchgeführt. Unterschiede in den Proteinen wurden als fehlende Übereinstimmung (Mismatch) betrachtet. MICA-Polymorphismen wurden als mögliche Konfounder identifiziert und daher als Parameter in die multivariaten Analysen aufgenommen.

Ergebnis

Aufgrund des starken Kopplungsungleichgewichts mit klassischen HLA-Genen war eine Stratifizierung für den HLA-Matching-Status erforderlich, und es wurde keine Auswirkung von MICB-Unterschieden in der 10/10-HLA-Matching-Gruppe im Vergleich zu den MICB-Matching-Fällen festgestellt. In der Gruppe mit 9/10 HLA-Übereinstimmungen

zeigten MICB-Mismatches jedoch ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben (DFS), GvHD und rezidivfreies Überleben (GRFS) im Vergleich zu den MICB-gematchten Fällen (DFS: HR 1,24, $p=0,011$; GRFS: HR 1,26, $p=0,002$). MICA-Differenzen hatten keinen Einfluss auf einen der Ergebnisparameter.

Unseren Ergebnissen zufolge könnten die zuvor den MICA-Unterschieden zugeschriebenen Effekte durch MICB-Polymorphismen beeinträchtigt worden sein. Wir haben gezeigt, dass MICB-Unterschiede einen kleinen, aber relevanten Effekt bei 9/10 HLA-gematchten Transplantationen haben. Somit kann eine MICB-Typisierung bei der Spenderauswahl unter ähnlich geeigneten 9/10-identen Spendern sinnvoll sein, insbesondere wenn HLA-B-Mismatch akzeptiert werden müssen.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Fürst,
AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- Dr. biol. hum. Elisa Maria Amann
- Dr. biol. hum. Sowmya Gowdavalley
- Anita Richter
- Sibel Özdeli
- M.Sc. Teresa Saal
- Dr. med. Amelie Schmid-Möglich
- Dr. biol. hum. Christine Neuchel
- PD Dr. med. Joannis Mytilineos
- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Förderung:

Wilhelm Sander-Stiftung

Projektlaufzeit:

07/2019 bis 06/2024



Ergebnisse von haploidentischen Transplantaten

Positives Outcome T-CY Haplo-Tx versus 10/10 MUD+ATG in Deutschland

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Nur etwa 30 % der Patienten, die eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (alloHSCT) benötigen, finden einen passenden Familienspender. Bei ca. 25 % der europäischen Patienten und noch mehr bei anderen ethnischen Gruppen ist kein voll kompatibler unverwandter Spender verfügbar. Alternativen wie haploidente Spender oder Nabelschnurbluttransplantationen gewinnen an Bedeutung. Die Anwendung von Cyclophosphamid nach der Transplantation (PT-CY) hat zu einem Anstieg haploidenter Transplantationen geführt, da es das Risiko einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) verringert. Neueste Studien zeigen, dass Haplo-Tx mit PT-CY vergleichbare Überlebensraten und Inzidenzen für akute und chronische GvHD aufweist wie Transplantationen mit MUD-Spendern bei hämatologischen Malignomen.

Gegenstand

Um die Rolle der Haplo-Tx bei Patienten ohne MRD als Alternative zur MUD-Transplantation und den Stellenwert von Haplo-Tx innerhalb des Algorithmus der Spenderauswahl in Deutschland zu definieren, haben wir eine registerbasierte Beobachtungsstudie mit Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) initiiert.

Ergebnis

In der retrospektiven Studie verglichen wir die Daten von 10/10 gematchten MUD Transplantation, die Anti-Thymozyten-Globulin (ATG, n=7050) als GvHD Prophylaxe erhielten, mit Patienten, die eine Haplo-Tx unter Verwendung von Post-Transplant-Cyclophosphamid (PT-CY Haplo) (n=487) erhalten hatten. OS, DFS und GRFS waren für 10/10 MUD günstiger (OS: HR 1,27, CI 1,10- 1,47, p=0,001, DFS: HR 1,17, CI 1,02-1,34, p=0,022, GRFS: HR 1,34, CI 1,19- 1,50, p<0,001). Das Risiko für aGVHD Grad II-IV, aGVHD Grad III-IV und cGVHD war in der PT-CY Haplo Gruppe höher als in der 10/10 MUD Gruppe (aGVHD Grad II-IV: HR 1,46, CI 1,25- 1,71, p<0,001; aGVHD Grad III-IV: HR 1,74, CI 1,37- 2,20, p<0,001 und cGVHD: HR 1,30, CI 1,11-1,51, p=0,001). In der PT-CY-Haplo-Gruppe wurde ein geringeres Auftreten von Krankheitsrezidiven beobachtet (HR 0,83, CI 0,69-0,99, p=0,038).

Schlussfolgernd kann gesagt werden: Das 5-Jahres-OS und DFS waren bei der PT-CY-Haplo-Transplantation signifikant niedriger als bei der 10/10-MUD-Transplantation mit ATG. Die 10/10-MUD-Transplantation mit ATG bietet eine höhere GRFS und eine niedrigere aGVHD-, cGVHD- und nicht durch Rezidiv bedingte Mortalität (NRM) als die PT-CY-Haplo-Transplantation.

Projektleitung:

PD Dr. med. Daniel Füst

AG Transplantationsimmunologie

Beteiligte Personen:

- **Aysenur Arslan**
- **Dr. Christine Neuchel**
- **PD. Dr. Joannis Mytilineos**
- **Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**

Förderung:

DFG (FU 1124)

Projektlaufzeit:

01/11/2021 bis 31/10/2024



Neue Erkenntnisse in der Aktivierung von T-Zellennachteilig beeinflussen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Der BMP-Signalweg ist an der Vermittlung von Entzündungsereignissen beteiligt und spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der embryonalen und adulten Gewebemöostase. T-Zellen fungieren dabei als Schnittstelle zwischen Immunsystem und anderen Geweben. Es geht darum, detailliert zu verstehen, wie der BMP-Signalweg im Zusammenspiel mit dem kanonischen Calcineurin-Signalweg die Aktivierung von T-Zellen moduliert und wie die Expression von HLA-Molekülen sowie die Interaktion von T-Zellen mit Antigen-präsentierenden Zellen beeinflusst wird.

Gegenstand

Das Projekt befasst sich mit der Rolle des Knochenmorphogenetischen Protein-Signalwegs (BMP) bei der Aktivierung menschlicher T-Zellen im Zusammenspiel mit dem Calcineurin (CN)-Signalweg. Wir stellten fest, dass BMP-vermittelte Ubiquitinierungsprozesse einen Einfluss auf die Aktivierung von T-Zellen nehmen. Dies ebnet den Weg für die Identifizierung neuer molekularer Regulatoren der T-Zell-Aktivierung als potenzielle therapeutische Ziele. Hauptziel der Arbeit ist die Untersuchung der molekularen Mechanismen, über die CN und BMP-Proteine zur T-Zell-Aktivierung beitragen. Wie BMP-Proteine die T-Zell-Aktivierung beeinflussen, ist noch unbekannt. Durch das Verständnis des Einflusses von BMPs auf die CN-Signalgebung können wir Strategien zur Modulation der T-Zell-Aktivierung und deren Abhängigkeit von HLA-Polymorphismen entwickeln. Vorläufige Daten zeigen, dass die CN-induzierte Aktivierung von T-Zellen durch Ubiquitinierung des BMP-Signalwegs in primären T-Zellen verstärkt wird. Dieses Projekt ist relevant, da es die direkte Beteiligung des BMP-Signalwegs an der T-Zell-Aktivierung vorschlägt und dabei erstmals mit Ubiquitinierung in Kontext setzt.

Ergebnis

CRISPR-screen generierte Daten deuten erstmals auf eine Beeinflussung der T-Zell-Aktivierung durch sowohl BMP-Pathway als auch Ubiquitinierungs-Prozesse hin. Mithilfe der Durchflusszytometrie konnten wir dies verifizieren und gleichzeitig eine Verbindung dieser beiden zunächst unabhängigen molekularen Mechanismen andeuten. Analysen auf Proteinebene ermöglichten uns anschließend eine Beeinflussung der T-Zellaktivierung über eine Modulation des BMP-Signalwegs durch Ubiquitinierung festzustellen. Wie diese Prozesse durch die verschiedenen HLA-Merkmale beeinflusst und moduliert werden können, wird Gegenstand der nächsten Phasen des Projekts sein.

Projektleitung:

Dr. med. Gianmatteo Vit

Beteiligte Personen:

- Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
- Leon Müller (Doktorand)
- Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback
- Stefanie Uhlig
- Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska
- Christina Schmuttermaier

Kooperationen:

- Prof. Jakob Nilsson, Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, University of Copenhagen

Förderung:
Intern)

Projektlaufzeit:
01/23 bis fortlaufend



Gewinnung blutbildender Stammzellen

Sicherheit der Stammzellmobilisierung mit G-CSF in der Langzeit-Beobachtung

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

Ausgangslage

Zur Mobilisierung von blutbildenden Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut wird Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) verabreicht, um eine ausreichende Zahl zirkulierender Zellen im Blut zu erreichen und diese mit Apherese sammeln zu können. Die kurzzeitige Anwendung von G-CSF gilt als sicher. Allerdings liegen nur begrenzte Sicherheitsinformationen über langfristige unerwünschte Ereignisse in diesem Zusammenhang vor.

Gegenstand

Um die langfristigen Auswirkungen der gesundheitlichen Folgen für Stammzellspender zu ermitteln, wurden 244 G-CSF-mobilisierte Spender aus der Deutschen Stammzellspenderdatei (DSSD) zehn Jahre lang prospektiv beobachtet, wobei der Schwerpunkt auf der Sicherheit des G-CSF und dem Gesundheitsstatus, ermittelt mit validierten Fragebögen, lag.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Halvard Böning

PD Dr. med. Daniel Fürst

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Personen:

- Dr. C. Tsamadou, Ulm
- Dr. E. Amann, Ulm
- PD Dr. P. Becker, Frankfurt a. Main

Kooperationen:

- Gemeinsame Studie Standorte Frankfurt (Studienleitung) und Ulm

Förderung:

Intern

Drittmittel - Kooperation mit Hexal AG

Projektlaufzeit:

Seit 2012



Ergebnis

Die körperliche und geistige Gesundheit der Stammzellspender war zu Studienbeginn deutlich besser als die einer gesunden Referenzpopulation, die nach Ethnizität, Geschlecht und Alter ausgewählt wurde. Die körperliche, aber nicht die geistige Gesundheit war zum Zeitpunkt der Apherese stark beeinträchtigt, was wahrscheinlich auf die Nebenwirkungen des biosimilaren G-CSF zurückzuführen ist. Die Mehrzahl der Spender berichteten mindestens eine unerwünschte Wirkung während der Stammzellmobilisierung. Nach diesem Zeitraum trat die erste unerwünschte Wirkung bei Frauen nach 3,86 [3,45–4,27] Jahren und bei Männern nach 4,02 [3,68–4,35] Jahren auf. Das Risiko, eine unerwünschte Wirkung zu melden, war im jüngsten Spender-Tertil im Vergleich zum ältesten Spender-Tertil signifikant niedriger ($p=0,026$). Frauen berichteten häufiger unerwünschte Wirkungen als Männer (0,40 vs. 0,21 unerwünschte Wirkungen/Jahr, Rate Ratio: 1,87 (KI: 1,32–2,64; $<0,001$)).

Bis zu 10 Jahre nach der Mobilisierung traten keine klinisch relevanten dauerhaften Veränderungen der körperlichen oder geistigen Gesundheit auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass während einer 10-jährigen Nachbeobachtung mobilisierter Stammzellspender keine neuen oder unerwartet häufigen unerwünschten Ereignisse festgestellt wurden. Stammzell-Spender sind insgesamt körperlich und geistig gesünder als der durchschnittliche gesunde Nichtspender. Das bessere Wohlbefinden bleibt über die Zeit erhalten. Dies bestätigt die Sicherheit der Stammzellmobilisierung mit G-CSF bei gesunden Freiwilligen.



Ausgewählte Publikationen zum Thema

Transplantations-Immunologie

- Heyn J, Bräuninger S, Dimova-Dobrev M, Mathieson N, Koptelova N, Kolpakova A, Seidl C, Reinhardt P, Tsamadou C, Schrezenmeier H, Nakov R, Seifried E, Bönig H. Superior physical and mental health of healthy volunteers before and five years after mobilized stem cell donation. *J Trans Med* 2022;20:121
- Neuchel C, Gowdavally S, Tsamadou C, Platzbecker U, Sala E, Wagner-Drouet E, Valerius T, Kröger N, Wulf G, Einsele H, Thurner L, Schaefer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Dürholt M, Kaufmann M, Hertenstein B, Klein S, Ringhoffer M, Frank S, Amann EM, Rode I, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Fürst D. Higher risk for chronic graft-versus-host disease (GvHD) in HLA-G mismatched transplants following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - a retrospective study. *HLA* 2022;100:349-360.
- Tsamadou C, Gowdavally S, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, 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, Frank S, Neuchel C, Rode I, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Fuerst D. Donor genetic determinant of thymopoiesis rs2204985 impacts clinical outcome after single HLA mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2022;57:1539-1547.
- Gowdavally S, Tsamadou C, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, Klein S, Kröger N, Wulf G, Einsele H, Thurner L, Schaefer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Dürholt M, Kaufmann M, Hertenstein B, Ringhoffer M, Schmeller S, Neuchel C, Rode I, Amann EM, Richter A, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Fuerst D. KIR2DS4 and Its Variant KIR1D in KIR-AA Genotype Donors Showed Differential Survival Impact in Patients with Lymphoid Disease after HLA-Matched Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* 2023;29:457.e1-457.e10.
- Heuer A, Löwhagen S, Uhlig S, Hetjens S, Büttner S, Pflästerer B, Diehlmann A, Klein S, Klüter H, Bieback K, Wuchter P. Flow Cytometric Characterization of Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Subpopulations in Autologous Peripheral Blood Stem Cell Preparations after Cryopreservation. *Transfus Med Hemother* 2023;50:417-427.
- Jarisch A, Salzmann-Manrique E, Soerensen J, Sach G, Rettinger E, Willasch A, Bakhtiar S, Klarmann D, Bräuninger S, Moser L, Fekadu J, Hutter M, Klingebiel T, Klusmann JH, Bader P, Bönig H. Donor-type red blood cell transfusion to deplete isoagglutinins prior to allogeneic stem cell transplantation from ABO major incompatible bone marrow donors. *Brit J Haematol* 2023;201: 1159-1168
- Kayser S, Schlenk RF, Steiner M, Klüter H, Wuchter P. Predicting Successful Hematopoietic Stem Cell Collection in Healthy Allogeneic Donors. *Transfus Med Hemother* 2023;50:396-402.
- Wiercinska E, Quade-Lyssy P, Hummer C, Beifuß J, Akarkach K, Poppe C, Olevska V, Dzionek J, Bönig H. Automatic generation of alloreactivity-reduced donor lymphocytes and hematopoietic stem cells from the same mobilized apheresis product. *J Transl Med* 2023;21:849.
- Amann EM, Gowdavally S, Tsamadou C, Platzbecker U, Sala E, Wagner-Drouet E, Valerius T, Kröger N, Wulf G, Einsele H, Thurner L, Schaefer-Eckart K, Freitag S, Casper J, Dürholt M, Kaufmann M, Hertenstein B, Klein S, Ringhoffer M, Frank S, Saal T, Schmid-Möglich A, Neuchel C, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Fürst D. The impact of MICB mismatches in unrelated haematopoietic stem cell transplantation. *HLA* 2024;103:e15584.
- Arslan A, Labuhn S, Sala E, Ringhoffer M, Schetelig J, Schröder T, Bug G, Franke GN, Stelljes M, Dreger P, Zeiser R, Teschner D, Bethge W, Eder M, Edinger M, Amann EM, Neuchel C, Schmid-Möglich A, Schmeller S, Beyersmann J, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Kröger N, Fürst D. Outcomes of Haploidentical Transplants with PT-CY versus 10/10 MUD Transplants with ATG in Germany. *Blood Adv* 2024;8:6104-6113.



Zelltherapien basieren auf innovativen Arzneimitteln, die aus lebenden Zellen gewonnen werden, hauptsächlich aus dem „flüssigen Organ“ Blut.

Nach ihrer Übertragung verbleiben diese Zellen oft für lange Zeit, teilweise lebenslang, im Körper des Empfängers, wo sie ihre spezifischen Funktionen erfüllen. Beispielsweise können sie kranke Zellen ersetzen oder fungieren als Immunzellen, die Viren oder Krebszellen identifizieren und eliminieren. Zudem agieren sie als „lebende Medikamente“, die gezielt auf pathologische Prozesse einwirken und Substanzen freisetzen, um die körpereigenen Reparaturmechanismen zu unterstützen.

Grundsätzlich gibt es zwei Arten von Therapieverfahren: solche, bei denen die Ausgangszellen vom Patienten selbst stammen (autolog), und solche, bei denen die Zellen von einem anderen Spender bereitgestellt werden (allogen). Der Großteil der Zelltherapien findet derzeit im Rahmen von Blutstammzelltransplantationen Anwendung. Im Weiteren wird weltweit daran gearbeitet, in der Onkologie und für Gewebereparaturen („Regenerative Therapie“) neue Einsatzmöglichkeiten für fortschrittliche Zelltherapeutika zu entwickeln.

Die Zelltherapie hat ihren natürlichen Platz in der Transfusionsmedizin gefunden, die den Umgang mit den empfindlichen und außerhalb des Körpers nur kurzlebigen Blutzellen unter strengen Richtlinien der Arzneimittelherstellung beherrscht. Hier ist der DRK-Blutspendedienst seit vielen Jahren aktiv in der Entwicklung und Herstellung verschiedener Zelltherapeutika tätig, darunter Konzentrate aus weißen Blutkörperchen sowie Stammzellen aus Blut, Knochenmark und Nabelschnurblut. Diese Zellen werden in unseren Instituten durch spezielle Zelltrennungsvorgänge entweder von einem allogenen Spender oder direkt vom Patienten autolog gewonnen.

In hochmodernen Herstellungsanlagen („Reinräumen“) wird das Ausgangsmaterial anschließend unter strengen arzneimittelrechtlichen Vorgaben weiterverarbeitet. So haben wir die Möglichkeit, gewünschte Zellen anzureichern und unerwünschte Zellen zu entfernen oder die Eigenschaften der Zellen durch Kultivierung in speziellen Medien gezielt zu verändern. Mesenchymale Stromazellen (MSC) gelten als vielversprechend für regenerative Therapien. Der DRK-Blutspendedienst hat sich von Anfang an aktiv an der Erforschung dieser Zellen beteiligt und setzt die daraus gewonnenen Erkenntnisse nun in Therapiestudien um. MSC werden unter anderem zur Behandlung von Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktionen, Wundheilungsstörungen, neurodegenerativen Erkrankungen sowie bei Knochen- und Knorpeldefekten klinisch erprobt. Im Bereich der zellulären Immuntherapie zielen moderne Verfahren darauf ab, die körpereigenen Immunzellen zu aktivieren, um Krebszellen immunologisch zu erkennen und abzutöten (zu eradizieren).

Eine Klasse dieser neuartigen Zelltherapeutika sind die sogenannten CAR-T-Zellen. Forscherinnen und Forscher im DRK-Blutspendedienst haben mehrere CAR-T-Zell-Medikamente entwickelt und für klinische Studien bereitgestellt. Wie andere Arzneimittel unterliegen Zelltherapeutika einer behördlichen Kontrolle und sind in Europa zulassungspflichtig. Als grundlagennahe Entwickler konzentrieren wir uns auf die Schaffung von Prozessen zur Herstellung und Prüfung der pharmakologischen Wirkeigenschaften dieser Zelltherapeutika für klinische Studien mit dem Ziel einer Zulassung.

Hierbei bestehen regionale, nationale sowie internationale Partnerschaften mit Universitäten und Kliniken sowie Kooperationen mit Pharma- und Biotechnologieunternehmen.

Zelltherapie



Die 3Rs in der Forschung

Tierfreie und 3-dimensionale Zellkulturen zum Ersatz von Tierversuchen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Das oberste Ziel des 3R-Prinzips besteht darin, Tierversuche konsequent zu ersetzen, zu reduzieren und zu verbessern. Im Rahmen des 3R-Netzwerk Baden-Württemberg (gefördert durch das MWK), entwickeln wir 3-dimensionale Zellkulturmodelle von Tumoren, ohne tierische Komponenten wie fetales Kälberserum.

In einem weiteren durch das MWK geförderten Kooperativen Promotionskolleg mit der Hochschule Mannheim und verschiedenen Instituten der Universität Heidelberg entwickeln wir diese Zellkulturmodelle weiter in Richtung zukunftssträchtiger stammzell-basierter in vitro-Krankheits- und Wirkstofftestmodelle.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback

Beteiligte Personen:

- **Isabell Moskal**
- **Mahdih Yarmohammadi**
- **Corinna Thielemann**

Kooperationen:

- **Univ.-Prof. Dr. Nicole Rotter, Dr. Johann Kern, Dr. Annette Affolter, Alexya Azhakesan – HNO-Klinik, Universitätsmedizin Mannheim**
- **Prof. Dr Christine Selhuber-Unkel – Institute for Molecular Systems Engineering**
- **Kooperationen im Rahmen des Kooperativen Promotionskollegs Perpharmance**

Förderung:

MWK Baden-Württemberg:
3R-Netzwerk Baden-Württemberg zur Verringerung von Tierversuchen (in Kooperation mit HNO)

Projektlaufzeit:

2021 bis 2024



Gegenstand

Wir beschäftigen uns seit langem damit, Zellkulturen frei von tierischen Komponenten zu etablieren. Üblicherweise wird fetales Kälberserum als Zellkulturzusatz verwendet, das aus dem Blut ungeborenen Kälber gewonnen wird. Als Ersatz zu diesem tierischen Serum verwenden wir menschliches Serum oder Plättchenlysat. Dieses gewinnen wir aus Thrombozytenkonzentraten nach Ende ihrer Laufzeit.

In unserem Kooperationsprojekt mit der HNO der UMM im 3R-Netzwerk Baden-Württemberg drucken wir 3-dimensionale Zellkulturen aus Tumorzellen mittels Bioprinting. So können Zellkulturen gedruckt werden, die die Tumorgeometrie widerspiegeln. Mit diesen Konstrukten möchten wir individualisierte Therapien für Plattenepithelkarzinome austesten, die speziell angepasst sind an die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten.

Entzündliche Prozesse im Fettgewebe sind an vielen schwerwiegenden Erkrankungen beteiligt, z.B. Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Als Alternative zu den bisher oftmals verwendeten Tiermodellen, möchten wir ein 3D Fettgewebsmodell entwickeln, das mit Immunzellen angereichert werden kann, um entzündliche Prozesse im Fettgewebe präzise untersuchen zu können.

Ergebnis

Wir konnten ein 3D Tumorkonstrukt in nachhaltig-gewonnener Biotinte drucken. Im Vergleich zu dem bisher genutzten Modell waren die Therapie-Ansprechraten ähnlicher dem bei Patienten.

Zudem konnten wir 3D Sphäroide aus humanen primären mesenchymalen Stromazellen aus dem Fettgewebe zu generieren. Die Zellen darin können unter Einfluss eines Differenzierungscocktails in reife Adipozyten ausdifferenzieren. Derzeit untersuchen wir den Einfluss von Immun- und Gefäßzellen auf die Differenzierungsprozesse.

Antifibrotische Zelltherapien

NK- und T-Zell-basierte Zelltherapeutika für die Behandlung fibrotischer Erkrankungen

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Das Bindegewebe des menschlichen Körpers ist essenziell für die Unterstützung aller Organe und unterliegt einem ständigen Auf- und Abbau, wobei Fibroblasten zentrale Bindegewebs-Proteine produzieren. Diese Balance kann durch Verletzungen, chemische Reize oder Entzündungen gestört werden, was zur Aktivierung von Fibroblasten und deren Umwandlung in Myofibroblasten führt. Dieser Prozess der Fibrose beeinträchtigt die Gewebefunktion erheblich und kann zu Organversagen führen. Schätzungen zufolge sind fibrotische Erkrankungen für bis zu 45 % der Todesfälle in der westlichen Welt verantwortlich, insbesondere in Bezug auf Herz, Lunge, Haut und Leber. Trotz der gravierenden Auswirkungen existieren bislang nur wenige wirksame Behandlungen gegen Fibrose.

Gegenstand

In der Krebsforschung zeigen zellbasierte Immuntherapien vielversprechende Fortschritte, die auch auf fibrotische Erkrankungen übertragen werden könnten. Myofibroblasten, zentrale Akteure des fibrotischen Umbaus, bieten interessante Angriffspunkte für Immuntherapien. In den USA wurden bereits positive Ergebnisse mit genetisch veränderten T-Zellen erzielt, die gegen das Fibroblast Activation Protein (FAP) gerichtet sind. Dennoch bleiben Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit im Menschen offen, insbesondere hinsichtlich der Langzeitnebenwirkungen und der Rolle von Myofibroblasten in der Wundheilung. Eine vielversprechende Alternative sind Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), die potenziell weniger Risiken bergen und als Fertigarzneimittel eingesetzt werden können. Dieses Projekt plant einen direkten Vergleich zwischen CAR-T-Zellen und CAR-NK-Zellen gegen FAP, um deren Effektivität bei der Eliminierung von Myofibroblasten sowie deren Einfluss auf Entzündungsreaktionen und Kollagenablagerungen zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen als Grundlage für zukünftige Immuntherapien dienen, die gezielt krankhaft

veränderte Myofibroblasten eliminieren und somit den fibrotischen Umbau stoppen können.

Ergebnis

Wir konnten erfolgreich die Wirksamkeit unseres Ansatzes in vitro demonstrieren. Wir etablierten ein Zellkulturmodell aus menschlichen Fibroblasten und killing-resistenten Tumorzellen, um die spezifischen Effekte auf Fibroblasten durch Immuneffektorzellen demonstrieren zu können. In diesem Zusammenhang haben wir zwei verschiedene CARs gegen FAP entwickelt und in NK-92 Zellen eingebracht. Collagen, das wichtigste Markerprotein für fibrotische Prozesse, konnte in der Zellkultur, nach Behandlung mit FAP-CAR-NK-Zellen vollständig eliminiert werden, was die generelle Wirksamkeit unseres Ansatzes verdeutlicht. Derzeit etablieren wir ein menschliches Gewebemodell, um diese Effekte in einem physiologischeren Kontext zu testen. Die gewonnenen Ergebnisse sollen die Grundlage liefern, diese Therapieansätze auf ihre Wirksamkeit im Menschen zu prüfen und den Weg für neue, effektive Therapien gegen Fibrose ebnen.

Projektleitung:

PD Dr. Dr. Stephan Künzel, MBA

Beteiligte Personen:

• **Maximiliane Tietze, M.Sc.**

Kooperationen:

• **Prof. Ellen Puré (University of Pennsylvania)**
• **Dr. Joel Rurik (Karolinska Institutet)**

Förderung:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg | Hessen gemeinnützige GmbH

Projektlaufzeit:

01/2024 bis fortlaufend



Mesenchymale Stromazellen

Vom Labor ans Krankenbett – zwei translationale Forschungsprojekte

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Mesenchymale Stromazellen (MSCs) stehen im Fokus zahlreicher Forschungsprojekte. Uns faszinieren diese Zellen seit langem. MSCs sind in der klinischen Erprobung für die unterschiedlichsten Indikationen, z.B. Graft-versus-Host-Erkrankung (wir verweisen hier auf das entsprechende Projekt des Instituts Frankfurt) oder Knochenregeneration (Verweis Ulm). Die Zellen zeichnen sich dadurch aus, dass sie immunmodulatorisch, anti-entzündlich und proregenerativ wirken. Die exakten Wirkmechanismen jedoch sind auf zellbiologischer und molekularer Ebene trotz intensiver Forschung noch größtenteils unverstanden.

Gegenstand

Im Rahmen mehrerer drittmittelgeförderter Projekte beschäftigen wir uns vor allem damit,

den Wirkmechanismus dieser Zellen besser zu verstehen. Im Rahmen des durch die DFG-geförderten Projektes DIAMICOM- Diabetic Microvascular Complications, einem internationalen Promotionskolleg haben wir uns der Frage gewidmet, ob und wie MSCs eine therapeutische Option sind bei der diabetischen Retinopathie, einer Erkrankung der Netzhaut, und bei diabetes-bedingten Störungen der Wundheilung.

In einem zweiten von der Europäischen Union geförderten Internationalen Trainingsnetzwerk haben die Doktoranden untersucht, ob MSCs einen Schutz vor Nierenfunktionsstörungen nach einer Chemotherapie mit Cisplatin bieten.

Ergebnis

In einem bestimmten Modell der Retinopathie führte die Injektion der MSCs in den Glaskörper –entgegen unserer Erwartungen- zu einer Schädigung der Blutgefäßzellen der Retina und zu einer Entzündung führt. Dies sind Ergebnisse, die mahnen, dass vor einer klinischen Anwendung die Sicherheit und die Risiken einer neuartigen Therapie sorgfältig zu prüfen sind.

In einem Wundheilungsmodell konnten wir nach wiederholter Applikation der Zellen eine raschere Heilung der Wunde im Vergleich zu den Kontrollen nachweisen. Die MSCs hatten dabei positive Effekte auf die unterschiedlichen Phasen der Wundheilung. Diese Ergebnisse sind so vielversprechend, dass wir uns jetzt darum bemühen, die MSCs im Rahmen einer klinischen Studie zu prüfen.

Im Rahmen des RenalToolBox-Projektes konnten wir zeigen, dass lösliche Faktoren, die von den ASCs sezerniert werden, Nierenzellen vor Cisplatin-bedingter Apoptose, einer Art des Zelltodes, schützen. Das Sekretom der MSCs beeinflusst eine bestimmte microRNA in den Nierenzellen, die für die Apoptose verantwortlich ist.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Karen Bieback

Beteiligte Personen:

- Dr. Agnese Fiori, Heiner Kremer, Julian Gebauer, Dr. Hélène Willer, Susanne Elvers-Hornung, Corinna Thielemann, Maike Cueppers, Prof. Dr. Peter Bugert, Stefanie Uhlig,
- Erika Rendra, Eleonora Scaccia, Stefanie Uhlig, Isabell Moskal, Corinna Thielemann

Kooperationen:

- International Research Training Group DIAMICOM,
- International Training Network RenalToolBox

Förderung:

IRTG DIAMICOM (2013 bis 2022)
ITN RenalToolBox (2018 bis 2023)

Projektlaufzeit:

2013 bis 2023



Zellbasierte Therapien für Alle - SaxoCell CARENK-AI

Zielgerichtete zelluläre Immuntherapie von Autoimmunerkrankungen

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Die Standardtherapie mittels Immunsuppression und therapeutischen Antikörpern reicht bei schweren Verläufen von Autoimmunerkrankungen oftmals nicht aus, um die Patienten optimal zu versorgen, ein Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten, oder die Erkrankung zu kontrollieren. Autoimmune Erkrankungen werden durch Antikörper verursacht, die sich gegen das körpereigene Gewebe richten. Daher kann eine spezifische Eliminierung der autoreaktiven B-Lymphozyten zur Kontrolle oder sogar Heilung der Krankheit führen.

Gegenstand

In diesem Projekt haben wir eine natürliche Killer (NK)-basierte Zell-Therapie entwickelt, die autoreaktive B-Zellen vernichten kann. NK-Zellen wurden mit einem sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet der gegen das CD19 Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten gerichtet ist und deren vollständige Eliminierung bewirkt. Des Weiteren haben wir spezifischere CAR-NK-Zellen hergestellt, die nur autoreaktive B-Lymphozyten erkennen und eliminieren.

Ergebnis

In diesem Projekt wurde ein optimiertes CD19-spezifisches CAR-Konstrukt entwickelt, das anschließend für die genetische Modifikation von NK-Zellen verwendet wurde, um CD19-CAR-NK-Zellen zu generieren. Die Transduktion wurde optimiert, um eine hohe CAR-Expression auf der Oberfläche der NK-Zellen zu erreichen, die eine starke Zytotoxizität gegen CD19-positive B-Lymphozyten sicherstellt und gleichzeitig Off-Target-Effekte verhindert. Zudem wurden die Bedingungen für ein optimales Zellwachstum und hoher Funktionalität der NK-Zellen GMP-konform optimiert. Weiterhin wurden auf autoreaktiven B-Lymphozyten weitere vielversprechende Zielstrukturen für zwei

relevante Autoimmunindikationen identifiziert. Diese dienten als Basis für die Entwicklung neuer B-Zell-Rezeptor (BCR) spezifischen CAR-NK-Zellen mit effizienter Bindung an die entsprechenden autoreaktiven Autoantikörper. Eine hohe CAR-Expression auf der Zelloberfläche von NK-Zellen konnte auch für die BCR-spezifischen CAR-NK-Zellen nachgewiesen werden. Schließlich konnten wir zeigen, dass die neu entwickelten BCR-spezifischen CAR-NK-Zellen selektiv B-Lymphozyten eliminieren, die den entsprechenden autoreaktiven BCR auf ihrer Zelloberfläche exprimieren.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Dr. med. Jiri Eitler

Beteiligte Personen:

- Marieke Arriens
- Dr. Luise Zimmermann
- PD Dr. Dr. Stephan Künzel
- MBA, Laura Schmidt
- Dr. Corinna Opitz
- Madeleine Teichert

Kooperationen:

- Prof. Dr. Achim Temme, Experimentelle Neurochirurgie/Tummorimmunologie, Med. Fakultät, TU Dresden;
- Prof. Dr. Ezio Bonifacio, Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD);
- Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein, Med. Klinik III, UKD TU Dresden;
- Prof. Dr. Achim Aigner, Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Leipzig

Förderung:

BMBF (Clusters4Future: SaxoCell)

Projektlaufzeit:

10/2021 bis 09/2024



Identifizierung von Resistenzmechanismen

Resistenz von Brustkrebszellen gegenüber NK-Zell-vermittelter Zytotoxizität

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Zelltherapien mit natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) stellen eine vielversprechende Strategie für Patientinnen mit aggressivem Brustkrebs dar, insbesondere wenn konventionelle Therapien versagen. Einige Tumore haben jedoch Strategien entwickelt, um der Erkennung und Zerstörung durch NK-Zellen zu entgehen. Die Identifizierung dieser Resistenzmechanismen kann zur Entwicklung neuer Strategien führen, um das volle Potenzial von NK-Zellen in der Krebstherapie auszuschöpfen.

Projektleitung:

Dr. med. Jiri Eitler

Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- **Dr. Wiebke Rackwitz**
- **Maria Schuldt**
- **Nivedha Murali Shankar**
- **Dr. Corinna Opitz**
- **Madeleine Teichertr**

Kooperationen:

- **Prof. Dr. Winfried S. Wels** (Georg-Speyer-Haus, Institute for Tumor Biology and Experimental Therapy; Frankfurt am Main);
- **Prof. Dr. Johannes B. Huppa** (Medical University of Vienna, Austria);
- **Prof. Dr. Achim Temme** (Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Experimentelle Neurochirurgie/Tumorimmunologie);
- **ImmunityBio**, Culver City, (CA) USA

Förderung:

DFG - Deutsche Forschungsgemeinschaft

Projektlaufzeit:

03/2024 bis 02/2027



Gegenstand

Ziel dieses Projekts war es, die Rolle von Adhäsionsmolekülen, Aktivierungsliganden und Checkpoint-Molekülen in der Resistenz von Brustkrebszellen gegenüber NK-Zellen zu untersuchen. Darüber hinaus sollte ein systematischer Ansatz mittels genomweiter CRISPR/Cas9-Screens die Identifizierung von Genen ermöglichen, die für die NK-Zell-Resistenz erforderlich sind. Dazu verwendeten wir die klinisch eingesetzte NK-Zelllinie NK-92, NK-92-Zellen modifiziert mit einem ErbB2-spezifischen chimären Antigenrezeptor (CAR) (NK-92/5.28.z), sowie FcR-transgene NK-92-Zellen in Kombination mit dem ErbB2-spezifischen Antikörper Trastuzumab.

Ergebnis

Wir konnten zeigen, dass die Herunterregulierung von ICAM-1 auf Brustkrebszellen einen entscheidenden Resistenzmechanismus gegenüber der antikörperabhängigen, NK-Zell-vermittelten Zytotoxizität (ADCC) darstellt. Dies deutet auf einen möglichen Fluchtmechanismus von Brustkrebszellen bei mit Trastuzumab behandelten Patientinnen hin. Im Gegensatz dazu konnten wir zeigen, dass CAR-NK-Zellen in der Lage sind, die durch ICAM-1-Reduktion vermittelte Resistenz der Tumorzellen zu überwinden, was ihr Potenzial in der Krebsimmuntherapie unterstreicht. Zudem konnten wir zeigen, dass die Vorbehandlung mit 5-Aza-2'-desoxycytidin (5AZA) die ICAM-1-Expression erhöht und die Resistenz gegenüber der Trastuzumab-vermittelten NK-Zell-Zytotoxizität verhindert. Des Weiteren gelang es uns den zu Grunde liegenden molekularen Mechanismus des ICAM-1-basierten Fluchtverhaltens zu identifizieren: ICAM-1 aktiviert über seinen Rezeptor LFA-1 zentrale Signalkaskaden (Pyk2 und ERK1/2). In CAR-NK-Zellen werden diese intrinsisch durch die erfolgreiche Zielerkennung bereitgestellt.

Allogene MSC in der Regenerativen Medizin

Behandlung von Knochendefekten mit allogenen mesenchymalen Stromazellen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

In früheren Projekten (REBORNE; ORTHO-UNION; MAXIBONE), welche in den EU-Förderprogrammen FrameWork Programme 7 und HORIZON 2020 unterstützt wurden, konnten klinischen Studien eine Wirksamkeit von *autologen* mesenchymalen Stromazellen (MSC) bei der Heilung von großen Knochendefekten, bei Osteonekrosen und zur Knochenaugmentation zeigen. Allerdings wurden auch Limitationen der autologen MSC-Therapie offensichtlich (Aufwand der Gewinnung von autologen Zellen, separate ex-vivo Expansion für jede einzelne klinische Dosis, Intervall bis zur Verfügbarkeit der autologen MSC).

Gegenstand

In einem weiteren Schritt wird der Einsatz von allogenen MSC in dem Projekt „ORTHO-ALLO-UNION“ evaluiert, welches im „Horizon Europe“ Programm der EU gefördert wird (Laufzeit 2024 – 2028). Von freiwilligen *allogenen* Spendern werden Zellbanken etabliert, welche auf der Basis ihrer Funktion für die Generierung von Masterzellbanken (MCB) kombiniert werden. Die MCBs sollen die Herstellung zahlreicher kryokonservierter klinischer Dosen pro MCB erlauben, welche als „off-the-shelf“-Produkte in Kombination mit β -TCP/Hydroxapatit-Granula für die lokale Administration in den Knochendefekt eingesetzt werden.

Ergebnis

In dem ORTHO-ALLO-UNION Programm liegt beim Projektpartner Ulm die Aufgabe der Etablierung der MCBs und Validierung der Prozessschritte. Bisher konnten 33 Spendewillige rekrutiert werden, von denen 27 die strengen Auswahlkriterien für eine MCB erfüllen. Von 22 wurde Knochenmark gewonnen und daraus wurden Donorzellbanken etabliert mit durchschnittlich 4.46×10^8 MSC (passage 0) als Startmaterial für eine MCB. Diese Spenderzellbanken wurden umfassend charakterisiert, insbesondere auf ihr osteogenes

Potential in ex-vivo Knochenbildungsassays und Expression osteogener Faktoren. Für die MCB werden Aliquots der Donorzellbanken mit dem besten osteogenen Potential kombiniert und expandiert und in einer weiteren Kurzzeitkultur (7 ± 2 Tage) über 3-4 Populationsverdoppelungen zu einer Working Cell Bank (WBC) expandiert. Die entsprechenden Prozessschritte wurden validiert und ein „Investigational Medicinal Product Dossier“ erstellt. Die allogenen, selektierten, kombinierten, kryokonservierten MSC werden in einer klinischen Studie bei Frakturen der langen Röhrenknochen untersucht, welche nicht oder nur verzögert heilen. Die Antragstellung über das CTIS-Portal und der Beginn der klinischen Prüfung ist im Jahr 2025 geplant.

Projektleitung:

Dr. biol. hum. Markus Rojewski

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Personen:

- Simon Ehrenberg
- Dr.rer.nat. Viktoria Jakl
- Martina Winkelmann
- Brigitte Korte
- Jennifer Schliekau
- Claudia Hintze
- Thomas Becker

Kooperationen:

- Kooperation mit 15 Partnern im Rahmen des ORTHO-ALLO-UNION Konsortiums.

Förderung:

HORIZON Europe Programm der Europäischen Kommission

Projektlaufzeit:

01/2017 bis 06/2022



Aufbau einer Bank für iPSC aus PBMNC

Ausgangsmaterial für verschiedene Forschungs-und Entwicklungs-Projekte

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) sind embryonalen Stammzellen (ES) dahingehend sehr ähnlich, dass sie unlimitiert teilungsfähig sind und sich in alle Zelltypen differenzieren lassen. Gleichzeitig sind sie ethisch wesentlich weniger problematisch als ES, so dass sie als ideale Alternative zu letzteren Anwendung in zahlreichen grundlagenwissenschaftlichen sowie F&E-Projekten finden können.

Gegenstand

Aus mononukleären Zellen von 5 Spender*innen haben wir jeweils mehrere Linien induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSCs) generiert. Dazu nutzten wir das Sendai-Virus zur nicht-integrativen

Reprogrammierung mittels der 4 „Yamanaka-Faktoren“ (Oct3/4, Sox2, Klf4 & c-Myc). Die iPSC Linien wurden expandiert, auf Mykoplasmenfreiheit getestet und nach state-of-the-art Kriterien charakterisiert: Nachweis von Pluripotenzmarkern mittels RT-PCR, Immunzytochemie für Stammzellmarker, Nachweis der Aktivität von Alkalischer Phosphatase. Nachfolgend erbrachten wir den funktionellen Nachweis der Pluripotenz, indem die iPSC nach Bildung sog. *embryoid bodies* ungerichtet in alle 3 Keimblätter differenzierten, nachgewiesen ebenfalls mittels RT-PCR. Nach erwiesener Negativität für Sendai-Virus wurden die iPSC Linien, die in den genannten Analysen alle Kriterien erfüllt haben, schließlich zytogenetisch analysiert.

Ergebnis

Von 5 Spender*innen wurden über 100 iPSC Linien generiert, expandiert und kryokonserviert. Auftau- und Expansionskontrollen belegen die Qualität der Bank. 17 Linien wurden umfassend bis zur hochauflösenden Zytogenetik analysiert. Genomweite CNV Analysen zeigten keine relevanten Abweichungen, CNV Übereinstimmungen belegten die Identität der iPSC Linien zu den jeweiligen Spender*innen. Die Linien von 3 Spender*innen wurden ergänzend molekularbiologisch auf ihre Blutgruppen untersucht, da die Spender*innen gezielt aus dem „DRK-Testerythrozyten-Panel“ ausgewählt wurden. Auch hier konnte die Übereinstimmung der iPSC-Linien mit den zur Reprogrammierung eingesetzten PBMNC bestätigt werden. Die von uns etablierten und charakterisierten iPSC Linien stehen interessierten Kolleg*innen innerhalb und außerhalb des BSD zur Verfügung.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Richard Schäfer

Beteiligte Personen:

- **Dr. phil. nat. Gabriele Eisenträger**
- **Anja Kretschmer**

Kooperationen:

- **Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert**
- **Dr. med. Erwin Scharberg**
- **Dr. med. Christof Geisen**
- **Prof. Dr. rer. nat Doris Steinemann, MHH**

Förderung:

Intern

Projektlaufzeit:

2015 bis 2022



Extrazelluläre Vesikel aus mesenchymalen Stromazellen

Neue Methode zur Gewinnung von MSC-Vesikeln in großem Maßstab

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Mesenchymale Stromazellen (MSCs) sind aufgrund ihrer immunmodulatorischen und pro-regenerativen Eigenschaften vielversprechende therapeutische Kandidaten bei einer Vielzahl von Krankheiten. In den letzten Jahren haben von MSCs abgeleitete kleine extrazelluläre Vesikel (sEVs) als mögliche Alternative zur konventionellen Zelltherapie zunehmend an Interesse gewonnen. Allerdings werden translationale Prozesse von sEVs für klinische Anwendungen immer noch durch Unklarheit bei Isolierungsverfahren und Kulturbedingungen behindert.

Gegenstand

Wir haben verschiedene Methoden zur sEV-Isolierung aus konditionierten Medien von ex vivo expandierten Knochenmark-abgeleiteten MSCs systematisch verglichen und eine erhebliche Variabilität der Menge, Reinheit und Eigenschaften der mit diesen Methoden gewonnenen sEV-Präparate nachgewiesen.

Ergebnis

Die Kombination von „Cross Flow Filtration“ und Ultrazentrifugation zur sEV-Isolierung führte zu sEVs mit ähnlichen Eigenschaften wie bei der Isolierung durch differentielle Zentrifugation in Kombination mit Ultrazentrifugation, wobei letztere immer noch als Goldstandard für die sEV-Isolierung gilt. Im Gegensatz dazu führte die sEV-Isolierung durch eine Kombination aus Fällung mit Polyethylenglykol und Ultrazentrifugation sowie „Cross Flow Filtration“ und Größenausschlusschromatographie zu sEVs mit unterschiedlichen Eigenschaften, wie die Oberflächenantigen-Expressionsmuster zeigen. Die MSC-Kultur erfordert einen wachstumsfördernden Zusatz wie Thrombozytenlysate (PL), das selbst sEVs enthält. Wir konnten nachweisen, dass die MSC-Kultur mit EV-abgereicherter PL die

MSC-Eigenschaften nicht verändert und dass konditionierte Medien solcher MSC-Kulturen sEV-Präparate liefern, die mit MSC-abgeleiteten sEVs angereichert sind. Die Ergebnisse der systematischen schrittweisen Bewertung verschiedener Aspekte wurden mit der Kultur von MSCs in einem Hohlfaser-Bioreaktor kombiniert. Dies führte zu einer Strategie, bei der die sEV-Isolierung durch „Cross Flow Filtration“ mit anschließender Ultrazentrifugation erfolgt. Dieser Arbeitsablauf bietet einen halbautomatischen, effizienten, großtechnisch anwendbaren und GMP-konformen Ansatz für die Herstellung von sEVs für den klinischen Einsatz. Die Verwendung von EV-abgereicherter PL ist eine Möglichkeit, die Reinheit von MSC-abgeleiteten sEVs weiter zu erhöhen.

Projektleitung:

Dr.biol.hum. Markus Rojewski

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Personen:

- Dr.rer.nat. Viktoria Jakl
- Melanie Ehmele
- Univ.-Prof. Dr.med. Benedikt Friemert
- Martina Winkelmann
- Dr. Tim Eiseler

Kooperationen:

- Bundeswehrkrankenhaus Ulm (Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie), Universitätsklinikum Ulm (Klinik für Innere Medizin I)

Förderung:

Sanitätsakademie der Bundeswehr

Projektlaufzeit:

2022 bis fortlaufend



SMART-MS Projekt - Behandlung der multiplen Sklerose

Klinische Prüfung von autologen MSCs als intrathekale Therapie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Derzeit gibt es keine wirksame Behandlung, um die Reparatur von Schäden am zentralen Nervensystem (ZNS) bei Multipler Sklerose (MS) zu fördern und neurologische Behinderungen rückgängig zu machen. Mesenchymale Stammzellen (MSCs) haben das Potenzial, neuronale Reparatur durch mehrere neurodegenerative Mechanismen zu induzieren, darunter Remyelinisierung, Immunmodulation und Stimulation endogener zerebraler Stammzellen.

Gegenstand

In dieser Pilotstudie wird das regenerative Potenzial einer Behandlung mit MSCs bei MS untersucht. In einem randomisierten,

Placebo-kontrollierten Crossover-Design wird die Wirksamkeit und Sicherheit von autologen, aus Knochenmark gewonnenen MSC (n=9) mit Placebo (n=9) bei Patienten mit progressiver Multipler Sklerose verglichen (EudraCT 2020-002373-95). Das Studienziel ist die Untersuchung, ob eine intrathekale Behandlung mit autologen, aus Knochenmark gewonnenen MSC bei Patienten mit progressiver MS durchführbar und sicher ist und die neurale Reparatur fördert. Der primäre Endpunkt der Studie ist der Unterschied in der Veränderung des zusammengesetzten Scores von drei neurophysiologischen Messungen (somatosensorisch evozierte Potenziale, visuell evozierte Potenziale und motorisch evozierte Potenziale) gegenüber dem Ausgangswert zwischen der MSC-Behandlung und dem Placebo.

Ergebnis

Die Rekrutierung der Studie ist abgeschlossen. Die Herstellung des autologen Produktes war in allen Fällen erfolgreich und die eingeschlossenen Patienten konnten protokollgemäß behandelt werden. Dies zeigt, dass mit entsprechend etablierten und validierten Transportbedingungen für das Ausgangsmaterial (Knochenmarkaspirat) und das Endprodukt (über zwei Passagen expandierte autologe MSC) eine Zusammenarbeit von Herstellungszentren und klinischen Zentren auch über weite Distanzen möglich ist (Transportzeit zwischen Studienzentrum in Bergen, Norwegen, und Ulm 18 – 24 Stunden). Aus dem autologen KM-Aspirat (Median 45 ml) wurden in zwei Passagen $2,52 \times 10^8$ MSC expandiert und in einer Formulierung von 1×10^8 MSC abgegeben. Die intrathekale Gabe der MSC zeigte sich als machbar und bisher ohne akute unerwünschte Wirkung. Die Nachbeobachtung zur Bewertung des primären Endpunktes wird in Q2/2025 abgeschlossen sein. Die im Laufe des Jahre 2025 erwarteten Ergebnisse werden Grundlage für die weitere Entwicklung der MSC Therapie in der Indikation MS sein.

Projektleitung:

Dr. biol. hum. Markus Rojewski
Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Personen:

- Martina Winkelmann
- Thomas Becker
- Brigitte Korte
- Jennifer Schliekau
- Claudia Hintze

Kooperationen:

- Zusammenarbeit des Haukeland University Hospital, der Tissue Engineering Group der Universität Bergen und dem IKT Ulm

Förderung:

- Norwegian MS Society und Research Council of Norway, Neuro-SysMed

Projektlaufzeit:

08/2021 bis 2023



Phase 1-Studie mit CAR-modifizierten NK-Zellen (CAR2BRAIN)

Intrakranielle Injektion bei Patienten mit HER2-positivem Glioblastom

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Basierend auf der klinisch einsetzbaren humanen Natürlichen Killerzelllinie NK-92 wurde der Zellklon NK-92/5.28.z abgeleitet, welcher einen gegen das Tumor-assoziierte Antigen HER2 gerichteten CAR enthält. Dieses wird von einigen soliden Tumoren überexprimiert, wie z.B. von Brustkrebs, Magenkarzinomen und Glioblastomen. Für die am Universitätsklinikum Frankfurt gestartete multizentrische klinische Studie CAR2BRAIN werden die Zellen bei Patienten mit rezidiviertem, HER2-positivem Glioblastom angewandt. Für die Herstellung der CAR-NK-Zellen konnte ein GMP-konformes Verfahren entwickelt werden, welches in der Reinraumanlage des DRK-BSD durchgeführt wird.

Gegenstand

Die in der Eskalationskohorte ermittelte maximal tolerierte Dosis (1×10^8 Zellen) wurde in der Expansions- und CAR2BRAIN-Check-Kohorte nach der initialen Rezidivoperation bis zu 12-mal wöchentlich intrakraniell appliziert, wobei in der dritten Kohorte ebenfalls alle 3 Wochen ein anti-PD 1 Immuncheckpoint Inhibitor verabreicht wird. Um die Verteilung der CAR-NK-Zellen im Zentralnervensystem zu verbessern, wird in einer vierten Kohorte die Applikation über den Seitenventrikel untersucht. Die ursprünglich monozentrische Studie konnte in den letzten Jahren um Zentren erweitert werden, welche Mainz, Mannheim und Heidelberg beinhalten. Aufgrund dessen wurde das Herstellungsverfahren der CAR-NK-Zellen angepasst, sodass aktuell mit einem Präparationslauf bis zu 4 Prüfpräparate (IMPs) generiert werden können, um mehrere Patient*innen zeitgleich zu behandeln. Außerdem konnte die Haltbarkeit der IMPs auf 30 h bei 4°C verlängert werden. Alle IMPs werden im

Rahmen der Qualitätskontrolle auf Sterilität, Sicherheit, Viabilität, Identität, Reinheit und Funktionalität überprüft.

Ergebnis

Aktuell wurden 127 IMPs für die Studie angefordert. Davon konnten 95 injiziert werden. Die Gründe für eine ausgebliebene Injektion waren beispielsweise die Verschlechterung des Patient*innen-Zustandes bereits vor Beginn der Herstellung oder nach erfolgreicher Präparation. Lediglich 8mal konnte die Injektion wegen einer Beutelleckage nicht stattfinden. Alle 110 hergestellten Produkte konnten freigegeben werden und entsprachen den vorgegebenen Spezifikationen. Insgesamt wurden in Eskalations- (9), Expansions- und (7) CAR2BRAIN-Check-Kohorte (12) 28 Patient*innen behandelt. Ende 2024 konnte der erste Patient für die CheckR-Kohorte eingeschlossen werden.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. Halvard Bönig
- Dr. Elisabeth Ehrend
- Dr. Stefanie Herkt
- Patricia Manns
- Seo-Youn Lee

Förderung:

Else-Kröner Fresenius Stiftung

Projektlaufzeit:

06/2018 bis fortlaufend



Das „Prime4Regeneration“ Projekt

Simulation zu gezielter Verbesserung der „Fitness“ von MSCs

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Mesenchymale Stromazellen (MSC) sind aufgrund ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften und ihres Potentials zur Differenzierung in verschiedene Gewebe vielversprechende Kandidaten für eine Zelltherapie bei Gewebedefekten und inflammatorischen Erkrankungen. MSC sind ausgezeichnete Sensoren für Signale der Gewebsschädigung und Entzündung. Diese beeinflussen die Funktion von MSC. Das soll genutzt werden, um die Zellen für den therapeutischen Einsatz „fit“ zu machen.

Gegenstand

In einer vom Ministerium für Wissenschaft und Kunst (MWK) Baden-Württemberg in der BEGIN-Ausschreibung geförderten Projektes „PRIME4Regeneration“ werden verschiedene

Aspekte des Primings systematisch untersucht. Die Stimulation der immunmodulatorischen Funktion durch Faktoren wie Interferon- γ , Tumor-Nekrose-Faktor α , bakterielle Komponenten (z.B. LPS) oder Trauma Faktoren (HBGB1) wurde gezeigt. Diese Vorarbeiten bestätigen präklinisch grundsätzlich die Machbarkeit des „Primings“. Es sprechen jedoch pharmazeutische und ökonomische Aspekte sowie die Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie mit „geprimten“ MSC dagegen, diese Faktoren direkt in einem GMP-Prozess zu übernehmen. Stattdessen sollen „small molecule“ Agonisten verwendet werden, welche als chemisch definierte, synthetische, „GMP-grade“ verfügbare Substanzen, die gleichen Effekte auf die MSC wie die biologischen Mediatoren ausüben sollen.

Ergebnis

Es wurden Funktionsassays etabliert, um für die MSC-Populationen parallel die osteogene Differenzierung, die Verbesserung des Wundheilungspotentials und die Steigerung des anti-inflammatorischen Potentials zu erreichen. Es werden Agonisten gesucht, welche die BMP-Signalwege, die TLR-4 Signalwege oder das Sekretom (einschließlich extrazellulärer Vesikel) stimulieren. Es wurden Assays etabliert, welche in kleinem Maßstab die Untersuchung von „small molecule“-Banken im Hochdurchsatz erlauben. Dies erfolgt u.a. durch quantitative Multiplex PCR und „Homogenous Time-resolved fluorescence resonance energy transfer“ (HT-FRET) Assay für die Faktoren CXCL-1, Matrix-Metalloproteinase 3, Interleukin-8, Interleukin-6 und Prostaglandin E2. Bisherige Screenings mit Wirkstoffbanken von FDA-zugelassenen Arzneimitteln haben zahlreiche Treffer erbracht, welche die Endpunkte deutlich beeinflussen. Diese werden aktuell weiter eingegrenzt, optimiert und validiert.

Projektleitung:

Dr. biol. hum. Markus Rojewski

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Personen:

- Simon Ehrenberg
- Dr. Viktoria Jakl
- Martina Winkelmann

Kooperationen:

- Universitätsmedizin Ulm (Interdisziplinär)

Förderung:

- Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst (BEGIN-Programm)

Projektlaufzeit:

2009 bis fortlaufend



Prime Editing autologer humaner Blutstammzellen

Therapeutische Anwendbarkeit in humanen CD34+- Blutstammzellen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Es gibt mindestens 10 000 monogenetische Erkrankungen des Menschen. Dazu zählt der durch Mutationen im *IL2RG*-Gen verursachte X-chromosomale schwere kombinierte Immundefekt (X-SCID). Das Erforschen nicht-viraler Genkorrektur-Ansätze für derartige Krankheiten hat durch die Verfügbarkeit des CRISPR/Cas-Systems neue Impuls erhalten. Dabei ist das von *Liu* und Mitarbeitern vorgestellte "Prime Editing" (PE) eine Plattform, die basierend auf DNA-Einzelstrangbrüchen durch die genutzte Cas9-Nukleasevariante auch geringere genotoxische Wirkungen verspricht. Im Forschungsprojekt hier wollen wir Beiträge für die PE-Anwendbarkeit in humanen CD34⁺-Blutstammzellen leisten..

Gegenstand

Wir haben zunächst für *IL2RG* aus ca. 700 guide RNAs (gRNAs) 95 ausgewählt. Diese der Cas9-Nuklease Sequenzspezifität verleihenden RNAs wurden als Ribonukleoproteinkomplexe (RNPs) mit Wildtyp-Cas9 in Blutstammzellen nukleofiziert. Getestet wurde, wie effizient sie ihre jeweilige chromosomale Zielstelle erreichen.

Ergebnis

Die gRNA #3 war mit 60 % PE-Rate die beste qRNA und wurde für PE-Experimente in eine prime-editing gRNA. (pegRNA) umgewandelt. Nach Nukleofektion eines Nuklease-Expressionsplasmids mit pegRNA ergaben Sanger-Sequenzierungs-Analysen PE-Raten von 4 % auf einem DNA-Strang, aber nur 1 % auf dem Gegenstrang. Dieses widersprüchliche Ergebnis wurde durch das sensitive Nanopore-Sequenzieren (Third-Generation-Sequencing) aufgelöst: ca. 1% der 60 000 „reads“ trug die gewünschte Veränderung gleichmäßig in beiden DNA-Strängen. Wurden die RNPs

jedoch vor Nukleofektion im Reagenzglas aus Nuklease und Volllänge-pegRNAs hergestellt, war kein PE detektierbar aufgrund einer „Autoinhibition“ der pegRNA: Das 5'-Ende band an das komplementäre 3'-Ende. Zur Lösung des Problems wurde das pegRNA-Molekül in zwei Teile aufgeteilt, so dass man die PE-„Werkzeuge“ sukzessiv zusammenführen kann. In ersten Tests haben sich *in-vitro* Ansätze gefolgt von Nanopore-Sequenzierungen als vielversprechender Optimierungsansatz erwiesen.

Mit PE konnte erfolgreich eine Punktmutation in humanen Blutstammzellen eingeführt werden, wenn die RNPs innerhalb der Zelle entstanden. Die pegRNA-„Autoinhibition“, ein Problem bei RNP-Nukleofektion, kann möglicherweise durch „Aufteilen“ des Moleküls gelöst werden. Zur hochsensitiven und schnellen PE-Analyse, sowohl aus Zell- als auch aus *in-vitro* Ansätzen, bietet sich die Nanopore Sequenzierung an.

Projektleitung:

Dr. med. Klaus Schwarz

PD Dr. med. David Messerer, MME, MHBA

Beteiligte Personen:

- Sarah Radecke
- Melanie Riecker
- Dr. phil. Frank Radecke
- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Förderung:

BSD-interne Förderung

Projektlaufzeit:

01/2021 bis 12/2024



GMP-konforme Herstellung von MSC

Multipotente mesenchymale Stromazellen (MSC) als Therapieform von ARDS

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen

Ausgangslage

Mesenchymale Stromazellen (MSCs) sind nicht-hämatopoetische Zellen des Knochenmarks, die eine multipotente Differenzierbarkeit besitzen und vielversprechende Kandidaten für die zellbasierte Therapie sind. MSCs sezernieren einen Cocktail aus „small molecules“ wie Chemokine, Cytokine und Wachstumsfaktoren und haben die Fähigkeit pathologische Beeinträchtigungen infolge einer akuten Entzündungsreaktion, wie bei einem akutem Atemnotsyndrom (ARDS) signifikant zu reduzieren. ARDS ist eine lebensbedrohliche, entzündliche Lungenerkrankung, die sich u.a. durch Hypoxie und eine intraalveoläre Entzündungsreaktion manifestiert. Für ARDS gibt es bis heute keine spezifischen

pharmakologischen Therapien. Ziel ist, die GMP-konforme Herstellung von MSCs aus frischem Knochenmark sowie mit „small molecules“ angereicherter MSC-Zellkulturüberstand als klinisches Prüfpräparat für Studienpatienten mit diagnostizierter ARDS. MSC-Zellkulturüberstand kann eine attraktive Alternative zur autologen MSC-Zellinfusion sein. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich die biologische Aktivität beider Produkte unterscheidet.

Gegenstand

Die GMP-konforme Herstellung von MSCs erfordert einen von den Behörden anerkannten und akzeptierten Herstellungs- und Qualitätskontrollprozess. Die Herstellung erfolgt unter Anwendung des funktionell geschlossenen und automatisierten Quantum®-Zell-Expansionssystems. MSCs werden aus frischem Knochenmark gesunder Spender isoliert und expandiert. Der bei der Herstellung generierte MSC-Zellkulturüberstand wird zentrifugiert und sterilfiltriert. Die beiden Endprodukte werden auf Sterilität analysiert und insbesondere die MSC zusätzlich auf Reinheit, Vitalität und Koloniebildung. Des Weiteren soll die biologische Aktivität der MSCs gepoolter Spender und ihres Sekretoms analysiert und mit dem MSC-Produkt von Einzelspendern verglichen werden, um den therapeutischen Nutzen zu bewerten.

Ergebnis

Für die Herstellung von MSC-Zellpräparaten als klinisches Prüfmuster für klinische Prüfungen der Phasen 1 und 2 hat das Regierungspräsidium Tübingen dem Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen eine Herstellerlaubnis erteilt. Bei Nachweis in der klinischen Studie, dass gepoolte MSC-Präparate oder das mit MSC-Sekretom konditionierte Medium eine effektivere biologische Aktivität aufweist soll die Herstellerlaubnis auf diese neuen Produkte erweitert werden.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Chihab Klose

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Beteiligte Personen:

- **Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau**
- **Ahmad Khawaja**
- **Jennifer Schnitzer**
- **Flaviana Rigoni**

Kooperationen:

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

Förderung:

Intern

Projektlaufzeit:

2021





Ausgewählte Publikationen zum Thema Zelltherapie

- Willer H, Spohn G, Morgenroth K, Thielemann C, Elvers-Hornung S, Bugert P, Delorme B, Giesen M, Schmitz-Rixen T, Seifried E, Pfarrer C, Schäfer R, Bieback K. Pooled human bone marrow-derived mesenchymalstromal cells with defined trophic factors cargo promote dermal wound healing in diabetic rats by improvedvascularization and dynamic recruitment of M2-like macrophages. *Front Immunol* 2022;13: 976511.
- Wuchter P, Diehlmann A, Klüter H. Closer to Nature: The Role of MSCs in Recreating the Microenvironment of the Hematopoietic Stem Cell Niche in vitro. *Transfus Med Hemother* 2022;49:258-267.
- Bönig H, Verbeek M, Herhaus P, Braitssch K, Beutel G, Schmid C, Müller N, Bug G, Döring M, von Stackelberg A, Tischler J, Ayuk F, Wulf G, Herling M, Pfeiffermann LM, Jahrsdörfer B, Schrezenmeier H, Kuci S, Kuci Z, Zens A, Tribanek M, Zeiser R, Huenecke S, Bader P. Real-world data suggest effectiveness of the allogeneic mesenchymal stromal cells preparation MSC-FFM in ruxolitinib-refractory acute graft-versus-host disease. *J Transl Med* 2023;21:837.
- Heim C, Moser LM, Kreyenberg H, Bönig H, Tonn T, Wels WS, Gradhand E, Ullrich E, Meister MT, Koerkamp MG, Holstege FCP, Drost J, Klusmann JH, Bader P, Merker M, Rettinger E. ErbB2 (HER2)-CAR-NK-92 cells for enhanced immunotherapy of metastatic fusion-driven alveolar rhabdomyosarcoma. *Front Immunol* 2023;14:1228894.
- Jakl V, Ehmele M, Winkelmann M, Ehrenberg S, Eiseler T, Friemert B, Rojewski MT, Schrezenmeier H. A novel approach for large-scale manufacturing of small extracellular vesicles from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells using a hollow fiber bioreactor. *Front Bioeng Biotechnol* 2023;11:1107055.
- Jakl V, Popp T, Haupt J, Port M, Roesler R, Wiese S, Friemert B, Rojewski MT, Schrezenmeier H. Effect of Expansion Media on Functional Characteristics of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Cells* 2023;12:2105.
- Murali Shankar N, Ortiz-Montero P, Kurzyukova A, Rackwitz W, Künzel SR, Wels WS, Tonn T, Knopf F, Eitler J. Preclinical assessment of CAR-NK cell-mediated killing efficacy and pharmacokinetics in a rapid zebrafish xenograft model of metastatic breast cancer. *Front Immunol* 2023;14:1254821.
- Eitler J, Rackwitz W, Wotschel N, Gudipati V, Murali Shankar N, Sidorenkova A, Huppa JB, Ortiz-Montero P, Opitz C, Künzel SR, Michen S, Temme A, Loureiro LR, Feldmann A, Bachmann M, Boissel L, Klingemann H, Wels WS, Tonn T. CAR-mediated targeting of NK cells overcomes tumor immune escape caused by ICAM-1 downregulation. *J Immunother Cancer* 2024;12:e008155.
- Portale F, Carriero R, Iovino M, Kunderfranco P, Pandini M, Marelli G, Morina N, Lazzeri M, Casale P, Colombo P, De Simone G, Camisaschi C, Lugli E, Basso G, Cibella J, Marchini S, Bordini M, Meregalli G, Garbin, Dambra M, Magrini E, Rackwitz W, Cecconi F, Corbelli A, Fiordaliso F, Eitler J, Tonn T, Di Mitri D. C/EBP β -dependent autophagy inhibition hinders NK cell function in cancer. *Nat Commun* 2024;15:10343.
- Rendra E, Crigna AT, Daniele C, Sticht C, Cueppers M, Kluth MA, Ganss C, Frank MH, Gretz N, Bieback K. Clinical-grade human skin-derived ABCB5+ mesenchymal stromal cells exert anti-apoptotic and anti-inflammatory effects in vitro and modulate mRNA expression in a cisplatin-induced kidney injury murine model. *Front Immunol* 2024;14:1228928.
- Seebach C, Nau C, Henrich D, Verboket R, Bellen M, Frischknecht N, Moeck V, Eichler J, Horlohé KHS, Hoffmann R, Bönig H, Seifried E, Frank J, Marzi I. Cell-Based Therapy by Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells for Bone Augmentation of Plate-Stabilized Proximal Humeral Fractures: A Multicentric, Randomized, Open Phase IIa study. *Stem Cell Transl Med* 2024;13:3-13.



COVID



Zu Beginn des Jahres 2020 entwickelte sich COVID-19 in kürzester Zeit zu einer globalen Pandemie, was die Bevölkerung vor ein großes Rätsel stellte. Zunächst lag der Fokus darauf, die Ansteckungsgefahr durch sogenannte Lockdowns zu minimieren und das Gesundheitswesen bei der Sicherstellung der Notfall- sowie intensivmedizinischen Versorgung zu unterstützen. Diese Maßnahmen hatten erhebliche Auswirkungen auf die transfusionsmedizinischen Einrichtungen. Der DRK-Blutspendedienst war fortan gezwungen, unter bislang unbekannten Kontaktbeschränkungen die regionale Versorgung mit Blut- und Plasmaspenden jederzeit zu gewährleisten. Gleichzeitig wurden von den wissenschaftlichen Arbeitsgruppen in den Instituten innovative Konzepte zur Bewältigung der Pandemie entwickelt, erforscht und erfolgreich umgesetzt.

Obwohl die Pandemie seit April 2023 offiziell als überwunden gilt, verzeichnete das Statistische Bundesamt bis Dezember 2024 rund 871.000 aktive Fälle von Long COVID sowie 650.000 Fälle von Myalgischer Enzephalomyelitis und dem Chronischen Fatigue Syndrom (ME/CFS) in Deutschland. Insgesamt sind über 1,5 Millionen Menschen in Deutschland von schweren Multisystemerkrankungen betroffen, die infolge einer COVID-Erkrankung entstanden sind und bisher aufgrund unzureichender Forschung nicht ursächlich behandelt werden können. Neben dem persönlichen Leid der Betroffenen ist auch der volkswirtschaftliche Schaden erheblich. Viele Betroffene sind dauerhaft arbeitsunfähig oder benötigen Pflege. Die gesellschaftlichen Kosten belaufen sich laut einer Katastrophenfolgenabschätzung in Deutschland – unter Berücksichtigung ökonomischer, medizinischer und sozialer

Effekte – allein im Jahr 2024 auf 63 Milliarden Euro. Um ein besseres Verständnis für die Erkrankung zu erlangen, wurde die Forschung in diesem Bereich intensiviert.

Ein kurzfristig verfügbares Therapeutikum zur Behandlung von COVID-19 ist das Rekonvaleszenten-Plasma. Dieses Plasma stammt von Personen, die die COVID-19-Infektion überstanden haben und eine Immunität gegen das Virus entwickelt haben. In diesem Plasma befinden sich Antikörper, die gezielt gegen das Virus wirken können. Bereits in den ersten Wochen nach Ausbruch der Pandemie etablierten Forschungsgruppen wissenschaftliche Studien gemäß dem Arzneimittelgesetz zur Überprüfung des Wirkprinzips. Hierfür wurde in den Instituten Plasma von Rekonvaleszenten gewonnen. Bei der erfolgreichen Durchführung des Forschungsprojektes arbeiteten die Institute des DRK-Blutspendedienstes eng mit den örtlichen Universitätskliniken zusammen. Ziel ist es, Häufigkeit, Schwere und Langzeitfolgen des Post-COVID-Syndroms besser zu verstehen. Wir beabsichtigen herauszufinden, wie der Zeitpunkt der Infektion, der Impfstatus und der Verlauf der Erkrankung sowie bestehende Vorerkrankungen die Entwicklung von PCS beeinflussen und dabei unterschiedliche Ausprägungen, sogenannte Phänotypen, zu identifizieren und diese von anderen postinfektiösen Erkrankungen wie dem chronischen Erschöpfungssyndrom abzugrenzen.

Die konsequente Fortführung der wissenschaftlichen Arbeiten der Forschungsgruppen im DRK-Blutspendedienst angesichts dieser dynamischen gesellschaftlichen Herausforderung wurde durch die Akquise öffentlicher Fördermittel ermöglicht. Diese Akquise spiegelt die hohe Akzeptanz der Forschung im DRK-Blutspendedienst wider.

Untersuchungen zur Pathogenese von Long-COVID

Eisen- und Hämoglobinstoffwechsel bei Patienten mit COVID-19 Erkrankung

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

10-35 % aller Patienten mit COVID-19, einer Krankheit, die durch eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 verursacht wird, selbst solche mit leichten COVID-19-Symptomen, haben nach der anfänglichen Genesung weiterhin Symptome, darunter Müdigkeit (Fatigue-Syndrom), Husten, Kurzatmigkeit und kognitive Störungen. Eine SARS-CoV-2-Infektion verursacht akute Atemnot, die zu Multiorganversagen und Tod führen kann.

Da Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen als direktes Ziel von SARS-CoV-2 identifiziert werden konnten, wurde vermutet, dass SARS-CoV-2 eine Störung des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels verursacht, die zum schweren systemischen Verlauf von COVID-19 beiträgt.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Romy Kronstein-Wiedemann,
Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- Dipl.-Biol. Madeleine Teichert
- PD Dr. Dr. Stephan Künzel

Kooperationen:

- Dr. Sofia Traikov, Experimentelle Massenspektrometrie, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
- Dr. Kristin Tausche, Prof. Dr. Martin Kolditz, Prof. Dr. Dirk Koschel, Abteilung für Pneumologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden,
- Prof. Manuela Rossol, Molekulare Immunologie, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, BTU Cottbus-Senftenberg, Senftenberg

Förderung:

Intern, Roland-Ernst-Stiftung

Projektlaufzeit:

03/2020 bis fortlaufend



Gegenstand

Da Hämoglobin die Hauptkomponente der Erythrozyten darstellt und diese Zellen den größten Anteil am Blut ausmachen, lassen sich pathologische Veränderungen des Hämoglobinstoffwechsels und Eisenmetabolismus am besten mit Blutproben untersuchen. Mit dieser Studie sollen verschiedene labordiagnostische, hämatologische sowie immunologische und molekulare Parameter aus dem Blut von mehr als 20 gesunden und mehr als 40 Long-COVID-Patienten analysiert werden, die Rückschlüsse auf die Veränderung des Hämoglobin- sowie Eisenstoffwechsels liefern können. Ziel des Projektes ist es die Ergebnisse aus der routinemäßig erfolgten klinischen Untersuchung mit Hilfe der nach klinischer Routine entnommenen Blutproben um weitere studienbedingte Analysen wie spezielle laborchemische, molekulare und immunologische Tests zu ergänzen. Unsere Forschungsbestrebungen zielen langfristig auf eine Verbesserung der Therapiefähigkeit von schwer erkrankten COVID-Patienten sowie die Behandlung von Long-COVID ab. Dafür ist jedoch ein besseres Verständnis der pathogenen Muster dieser Krankheitsbilder erforderlich.

Ergebnis

Unsere Studie zeigt zum ersten Mal, dass Long-COVID-Patienten eine gestörte Sauerstoffbindung an Hämoglobin aufweisen, die möglicherweise durch eine erhöhte COHb-Konzentration im arteriellen Blut verursacht wird. Obwohl die zugrundeliegenden Pathomechanismen noch in klinischen und experimentellen Studien ermittelt werden müssen, könnten ein möglicher Immundefekt und eine gestörte Erythrozytenfunktion, die zu einer Störung des Säure-Basen-Haushalts führt, plausible Ursachen für Long-COVID sein. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie neue Facetten der Pathophysiologie von Long-COVID identifiziert hat, die wiederum in Zukunft innovative therapeutische Wege eröffnen könnten.

Vollblutspende während der Coronapandemie

Eine Analyse wichtiger Kenngrößen der Spendendenpopulation im ersten Jahr

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim

Ausgangslage

Die Coronapandemie stellte die Blutspende in Deutschland vor große Herausforderungen. Aufgrund hygienischer Vorgaben war der übliche Ablauf von Blutspendeaktionen nicht mehr wie gewohnt möglich. Es mussten neue Wege gefunden werden, wie unter den vorgegebenen Bedingungen, wie Mindestabstand oder Maskenpflicht, weiterhin ausreichend Blutspenden entgegengenommen werden konnten. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, wie sich die Kenngrößen wie Alter, Anzahl, Spendefrequenz, Rückstellungsgründen und Erstspendenden mit ihren Rückkehraten im Spenderklientel unter diesen Umständen veränderte. Verglichen wurden die Zeiträume 01.03.20 - 28.02.21 (Pandemie) versus 01.03.19 - 29.02.20 (Vergleichszeitraum).

Gegenstand

In der retrospektiven Auswertung zeigte sich ein Rückgang der absoluten Anzahl an Vollblutspenden während des Pandemiezeitraums um 4,06% ($p < 0,0001$). Es zeigte sich ferner ein Absinken des Durchschnittsalters aller Spendenden um 1,18 Jahre ($p < 0,001$). Gleichzeitig stieg die Spende-Frequenz jedoch unter den Blutspendern signifikant an ($p < 0,001$). Bei isolierter Betrachtung der Erstspender konnte gezeigt werden, dass während des ersten Jahres der Coronapandemie signifikant mehr von ihnen eine weitere Blutspende innerhalb der ersten sechs Monate nach ihrer ersten Blutspende leisteten als in den 12 Monaten davor (männlich: 36,0 vs. 27,1%; weiblich: 33,5 vs. 25,8%).

Ergebnis

In Zusammenschau lässt sich ableiten, dass es trotz der großen Veränderungen im alltäglichen Leben, sowie bei der

Blutspende, dem BSD Baden-Württemberg – Hessen gelang, ausreichend Blutspenden zu gewinnen. So konnte eine adäquate Versorgung mit Blutprodukten in Zeiten einer großen Krisensituation gewährleistet werden. Das Spende-Klientel veränderte sich im Pandemiezeitraum jedoch in vielerlei Hinsicht. Die Blutspender waren im Pandemiezeitraum, jünger, kehrten häufiger für eine weitere Spende zurück und wurden seltener von der Blutspende zurückgestellt beziehungsweise ausgeschlossen. Ob diese Veränderungen auch über die Pandemie hinaus von Bedeutung sind, sollte in weiteren Studien beobachtet werden. Darüber hinaus gilt es zu beobachten, ob es gelingt, die Geburtsjahrgänge 2002 und 2003 nach der Pandemie für die Blutspende zu rekrutieren. Ebenfalls interessant ist es, ob die in der Pandemie der Blutspende ferngebliebenen Spendenden über 50 Jahren nach der Pandemie wieder vermehrt Blutspenden leisten werden.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. M. Müller-Steinhardt

Beteiligte Personen:

· **S. Ehrhart**

Förderung:

**DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg
Hessen gGmbH**

Projektlaufzeit:

2022 bis 2024



Erkenntnisse aus der Gewinnung von Immunplasma

Spenderrekrutierung für hochtitriges SARS-CoV-2 Immunplasma in einer Pandemie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

COVID-19-Immunplasma ist eine Behandlungsmöglichkeit für COVID-19. Die Kenntnis der Eigenschaften der Spender und des Immunplasmas ist wichtig für die Optimierung der Immuntherapie.

Gegenstand

Nach dem Aufkommen der SARS-CoV-2-Impfung wurde deutlich, dass Mehrfachimmunisierung durch Infektion und Impfung die Antikörperkonzentration über das Niveau hinaus verbessert, das entweder durch die Infektion oder die Impfung allein nicht erreicht werden kann. Diese superimmunisierten Spender (d. h. rekonvaleszente und geimpfte) haben es uns im Vergleich zu den rekonvaleszenten Spendern in den ersten Wellen der Pandemie ermöglicht,

Hochtiter-Immunplasma zu erhalten. Dies hat jedoch auch neue Fragen aufgeworfen:

- (i) Ist es möglich, genügend hochtitrige Immunplasma-Einheiten für eine klinische Studie zu erhalten?
- (ii) Ist ein sehr hoher anti-SARS-CoV-2-Antikörperspiegel bei diesen Spendern mit anderen Merkmalen verbunden, die helfen könnten, die Suche nach solchen superimmunisierten Spendern zu optimieren?
- (iii) Weisen die superimmunisierten Spender über einen längeren Zeitraum einen anhaltend hohen anti-SARS-CoV-2-Spiegel auf, so dass sie als Wiederholungsspender zur Verfügung stehen?

Personen, die sich von COVID-19 erholt hatten und mindestens 1 Dosis eines SARS-CoV-2-Impfstoffs erhalten hatten, wurden als Spender für Immunplasma rekrutiert. Anti-SARS-CoV-2-Antikörper wurden mittels ELISA gemessen, und die Neutralisierungskapazität gegen SARS-CoV-2-Varianten wurde in einem Surrogat- und Pseudovirus-Neutralisationstest ermittelt. Die Korrelation der Antikörpertiter mit den Merkmalen der Spenderfaktoren und der Antikörperkinetik wurde analysiert.

Ergebnis

Im Rahmen der klinischen Studie COVIC-19 wurde gezeigt, dass die Gewinnung von hochwirksamem anti-SARS-CoV-2-Immunplasma von superimmunisierten Spendern für die passive Immuntherapie möglich ist. Dies erfordert jedoch eine umfangreiche Spenderauswahl, schnelles Screening und sofortige Apherese, um die kurze Phase mit hohen Titern optimal zu nutzen. In-vitro-Analysen belegen, dass diese CCP-Einheiten deutlich höhere Konzentrationen aufweisen als zuvor verwendetes Rekonvaleszentenplasma. Zudem zeigt das Plasma dieser Spender eine hervorragende Kreuzneutralisation gegen neue Varianten, auch wenn die Spender nicht damit infiziert waren. Solche Strategien könnten bei künftigen Pandemien hilfreich sein, um Immunplasma-Programme frühzeitig zu optimieren.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier,
Dr. rer. nat. Simone Hoffmann, Dr. med. Sixten Körper

Beteiligte Personen:

- Carolin Ludwig
- Christiane Vieweg
- Dr. med. Rebecca Müller
- Dr. med. Henrike Hofmann
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- Prof. Dr. med. Patrick Wuchter
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter
- Prof. Dr. med. Michael Schmidt
- Dr. rer. nat. Matthias Johnsen
- Dr. med. Thomas Burkhardt

Förderung:

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
und das SUPPORT-e project (European
Union's Horizon 2020 research and
innovation programme)

Projektlaufzeit:

01/12/2021 bis 31/12/2024



Die COVIC-19-Studie

Anwendung von Rekonvaleszenten-Plasma bei vulnerablen Patienten mit COVID-19

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

Klinische Studien bei COVID-19 sprechen für einen positiven Effekt der Behandlung mit Rekonvaleszenten-Plasma (RKP), wenn diese sehr hohe Titer von Antikörper gegen SARS-CoV-2 enthält und besonders früh im Krankheitsverlauf bei vulnerablen Patienten gegeben wird. Geimpfte Personen mit durchgemachter Infektion entwickeln besonders hohe Antikörperkonzentrationen und können gezielt als Spender ausgewählt werden.

Gegenstand

Die COVIC-19 Studie, initiiert im Rahmen des Europäischen Konsortiums Support-e, untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer frühzeitigen, hochdosierten Therapie bei gefährdeten Patienten mit COVID-19. Die Teilnehmer setzen sich aus zwei Kohorten zusammen: ältere Patienten ab 70 Jahren ohne ausreichenden Impfschutz (Kohorte 1) und immungeschwächte Personen aufgrund von Begleiterkrankungen (Kohorte 2). In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden 120 immungeschwächte Patienten in Deutschland, Frankreich und den Niederlanden entweder mit der Standardtherapie oder dieser plus RKP (Rekombinante Plasmaproteine) behandelt. Der primäre Endpunkt war die Krankenhauseinweisung oder der Tod innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung. Die Studie ist unter EudraCT 2021-006621-22 und ClinicalTrials.gov NCT05271929 registriert.

Ergebnis

Zwischen April 2022 und November 2023 wurden 120 Patienten aufgenommen. Die Patienten in der RKP-Gruppe erhielten im Median 559 ml RKP von genesenen, geimpften Spendern mit sehr hohen SARS-CoV-2-Antikörpern (Median 81.810 IE/ml) im Median 4 Tage nach Auftreten der Symptome. Der primäre Endpunkt trat bei 5/58 Patienten (8,6 %) in der Kontrollgruppe und bei 0/59 Patienten (0 %) in der Plasmagruppe auf, Differenz -8,6 % (95 %-Konfidenzintervall

der Differenz -19 % bis -0,80 %; p-Wert 0,027). Der Verlauf der SARS-CoV-2-Antikörper bei den Patienten zeigte einen passiven Antikörpertransfer durch das RKP. Die Sequenzierung des gesamten Genoms von SARS-CoV-2 bei Studienverlauf zeigte eine signifikante virale Evolution. Das RKP wurde gut vertragen.

Wir schlussfolgern, die frühzeitige Verabreichung von COVID-19 RKP mit hohem Titer kann bei immungeschwächten Patienten mit leichter COVID-19-Erkrankung eine Krankenhauseinweisung oder den Tod verhindern. Außerdem unterstreicht sie die Bedeutung früher RKP-Studien in zukünftigen Pandemien mit klinisch relevanter passiver Immunität.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
Dr. med. Sixten Körper
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried
Dr. rer. nat. Simone Hoffmann

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Thomas Appl
- Prof. Dr. med. Michael Schmidt
- Dr. rer. nat. Kai Hourfar
- Prof. Dr. med. Bernd Jahrsdörfer
- Dr.med. Henrike Hofmann
- Dr.rer.nat. Marita Führer
- Christiane Vieweg
- Carolin Ludwig

Kooperationen:

- Verbund Klinischer Studienzentre
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Förderung:

Intern

Projektlaufzeit:

01/12/2021 bis 31/12/2024



EU-CCP- Datenbank

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm

Ausgangslage

In der EU-CCP-Datenbank wurden umfassende Daten zu klinischen Studien über COVID-19 Rekonvaleszentenplasma (RKP) und die Ergebnisse nach Transfusionen gesammelt. Diese Daten stammen von europäischen Blutspende-Einrichtungen und umfassen Informationen zu Spendern, Entnahmeprozessen und Plasmakomponenten. Der DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen leitete im Rahmen des Europäischen Konsortiums Support-e eine Arbeitsgruppe zur Koordination dieser Datenbank, die sich auf RKP-Sammlungen, Transfusionen und Empfänger konzentrierte.

Gegenstand

Die Registrierung zeigt erhebliche Unterschiede zwischen den Ländern: Während das Vereinigte Königreich, die Niederlande, Spanien und Italien 92,4 % der Spendendaten liefern, stammen 87,3 % der Transfusionsdaten aus Italien, Spanien, Bulgarien und Österreich. Die Vollständigkeit der Schlüsselinformationen ist bemerkenswert gut für ein multinationales Register mit retrospektiver Datenerfassung. Dennoch wurde eine signifikante Heterogenität zwischen den Ländern festgestellt. Studien belegen zudem, dass hochtitriges RKP frühzeitig verabreicht das Fortschreiten schwerer COVID-19-Erkrankungen verhindern kann.

Ergebnis

Aus den Erfahrungen mit der Sammlung von COVID-19 RKP lassen sich wertvolle Lehren ziehen.

- Verwendung standardisierter Antikörpertests, um den Antikörpergehalt besser zu quantifizieren, aber auch um einen besseren Vergleich zwischen Studiengruppen zu ermöglichen.
- Die Plasmapherese sollte die bevorzugte Quelle sein. Sie liefert ein höheres Volumen pro Spende und ermöglicht eine höhere Spendenfrequenz.
- Intervall vom Auftreten der Symptome bis zur Spende sollte lang genug, um sicher zu sein, dass die Spender keine infektiösen Erreger mehr in sich tragen, ansonsten kurzes Intervall, da dies mit höheren Antikörpertitern verbunden ist. Im Falle von Wiederholungsspenden sollten die Spendenintervalle kurz sein.

Studien zeigten, dass RKP das Fortschreiten einer schweren COVID-19-Erkrankung verhindern, wenn sehr hochtitriges RKP frühzeitig an gefährdete Patienten verabreicht wird.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier,
Dr. rer. nat. Simone Hoffmann

Beteiligte Personen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried
- Sarah Dombos
- Mesut Karatas.

Kooperationen:

- EBA, Asst di Mantova, Blutspende SRK, CNS-ISS, EFS, IRCCS OSM, NHSBT, Sanquin, Rode Kruis

Förderung:

Bundesministerium für Bildung und
Forschung (BMBF) und intern

Projektlaufzeit:

01/07/2020 bis 31/12/2024



Thromboinflammation und Thrombusformation

Relevanz von durch Antikörper vermittelter Formation prokoagulanter Plättchen

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen

Ausgangslage

In vorangegangenen Arbeiten konnten wir einen neuen Pathomechanismus, der zur Formation von prokoagulanten Plättchen in kritisch kranken COVID-19 Patienten führt, identifizieren. Patienten-Seren sowie Antikörper der Immunglobulin G Unterklasse, welche aus Patienten isoliert wurden, zeigten das Potential, sogenannte prokoagulante Plättchen über die Bindung des Immunrezeptors Fc-gamma-RIIA auf der Plättchenoberfläche zu induzieren.

Gegenstand

Aufbauend auf unseren bisherigen Ergebnissen soll in diesem Projekt die Relevanz von Antikörper-vermittelten prokoagulant Plättchen und deren Einfluss auf die Immuno-thrombose in der Heparin-induzierten sowie Vakzin-induzierten immuno-thrombotischen Thrombozytopenie, näher untersucht werden. Hierfür werden Methoden der in vitro Zellkultur, Durchflusszytometrie sowie ein ex vivo Model der Antikörper-vermittelten Thrombose verwendet. Anhand spezifischer Inhibition bestimmter Oberflächenmoleküle auf prokoagulant Plättchen wird der potenzielle Einfluss dieser Plättchensubpopulation auf das prothrombotische Milieu untersucht. Zusätzlich soll der potenzielle Einfluss ist der Einfluss von verschiedensten Inhibitoren der Spleen tyrosine kinase (Syk), einem wichtigen Schlüsselenzym in der Signalkaskade von Fc-gamma-RIIA, auf die Antikörper-vermittelte Thrombusformation untersucht werden.

Ergebnis

Wir konnten zeigen, dass HIT sowie VITT Patientenantikörper in der Lage sind eine signifikante Formation von prokoagulant

Plättchen zu induzieren, was mit einer deutlich erhöhten Thrombingenerierung auf der prokoagulant Plättchenoberfläche verbunden war. Weiters konnten wir mithilfe des ex vivo Thrombosemodells in dynamischen Flusskammeruntersuchungen zeigen, dass prokoagulante Plättchen anders als bisher angenommen aktiv an der venösen Thrombusformation partizipieren und entscheidend für die Rekrutierung von Leukozyten im Thrombus sind. Dies deutet auf eine wichtige und vor allem bis dato kaum erforschte Rolle von Antikörper-vermittelten prokoagulant Plättchen in der Immuno-thrombose von HIT sowie anderen Plättchen Faktor 4-vermittelten immuno-thrombotischen Erkrankungen hin. In einer klinischen prospektiven HIT Studie untersuchen wir derzeit die pathophysiologische Relevanz von prokoagulant Plättchen und identifizieren neue therapeutische Ansätze für die Prävention der Antikörper-vermittelten Thrombusformation in vivo.

Projektleitung:

Dr. med. Jan Zlamal

Beteiligte Personen:

- **Flavianna Rigoni MTA,**
- **Andreas Witzemann MSc,**
- **Barbara Fiedler-Gubitz**

Förderung:

Intern, DFG MINT-Clinician Scientist Programm

Projektlaufzeit:

01/02/2023 bis fortlaufend



Immungedächtnis nach akuter COVID-Infektion

Induzierbare Expression von YKL40 in Makrophagen rekonvaleszenter Plasmaspender

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Monozyten und Makrophagen spielen eine Schlüsselrolle bei der Entzündungsreaktion auf SARS-CoV-2, wobei YKL-40 als Biomarker für den Schweregrad von COVID-19 identifiziert wurde.

Gegenstand

Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob sich Monozyten von COVID-19-Rekonvaleszenten

in ihrer induzierbaren Aktivität von Monozyten gesunder Personen unterscheiden, die nicht an COVID-19 erkrankt waren.

Ergebnis

Die YKL-40-Expression wurde in monozytäre Makrophagen (MDM) von 39 rekonvaleszenten COVID-19-Plasmaspendern im Vergleich zu 36 gesunden Spendern untersucht. Aus dem Blut rekonvaleszenter Plasmaspender wurden Monozyten isoliert, die zu drei Zeitpunkten gespendet wurden: T1 (44-447 Tage nach Diagnosestellung), T2 (21-60 Tage später) und T3 (25-62 Tage nach T2). Monozyten wurden zu den Phänotypen M1 (IFN- μ) und M2 (IL4) stimuliert, im Gegensatz zu den nicht stimulierten M0. Die Expression von YKL-40 war in MDM von rekonvaleszenten Spendern zu allen Zeitpunkten signifikant erhöht, insbesondere bei denjenigen, die initial weniger akute Symptome aufwiesen. Eine negative Korrelation wurde zwischen der Expression von YKL-40 in MDM von rekonvaleszenten Plasmaspendern und der Anzahl der systemischen und neurologischen Symptome während der akuten COVID-19-Phase beobachtet. Die MDM von rekonvaleszenten Plasmaspendern, die über das Vorhandensein langer COVID-Symptome berichteten, wiesen bei T3 eine höhere Expression von YKL-40 auf. Die Bisulfid-Sequenzierung ergab statistisch signifikante Unterschiede in der YKL-40-Promotorregion, was auf langfristige Veränderungen im Gedächtnis der Monozyten nach der akuten COVID-19-Phase hindeutet. Die induzierbare YKL-40-Expression in Monozyten und das Muster der YKL-40-Promotor-Methylierung kann als Biomarker für das angeborene Immungedächtnis bei rekonvaleszenten COVID-19-Personen dienen.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska
Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter

Beteiligte Personen:

- Dr. Youjing Sheng
- Dr. Tatjana Sevastyanova
- Herr Quan Liu
- Frau Raka Aziz
- Frau Wonji Hong
- Herr Michael Smuglov
- Frau Christina Schmuttermäier

Kooperationen:

- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier
- Prof. Dr. rer. nat. Jan Münch, Institut für Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Ulm
- Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Förderung:

Sonderfördermaßnahme COVID-19
des Ministeriums für Wissenschaft,
Forschung und Kultur des Landes
Baden-Württemberg

Projektlaufzeit:

2020 bis 2021



Intensivmedizin in der COVID-19-Pandemie

Korrelation von Intensivpatienten und elektiven Operationen

ZTB | Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ausgangslage

Pandemien können in der betroffenen Bevölkerung hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz unterschiedliche Verläufe auslösen. Es besteht ein hohes Risiko, die intensivmedizinische Betreuung aufrechtzuerhalten.

Gegenstand

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen pandemiebedingter Engpässe auf die Anzahl der an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführten elektiven Operationen zu untersuchen und zu ermitteln, inwiefern die geplanten Operationen unter den Bedingungen erhöhter COVID-19-Intensivfälle durchgeführt werden können.

Ergebnis

Es zeigte sich ein deutlicher negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl der COVID-19-Intensivpatienten und der Anzahl der durchgeführten elektiven Operationen. Darin spiegelten sich die Schwankungen der Pandemiewellen und die von der Krankenhausleitung ergriffenen Maßnahmen (Lockdown, Personal) wider. Die Analyse zeigte, dass ein Anstieg der COVID-19-Fälle auf der Intensivstation aufgrund von COVID-19 zu einer Verringerung der elektiven Operationen führte (bis zu Faktor 0,75). Gesundheitseinrichtungen, die eine maximale Versorgung von Pandemiepatienten gewährleisten sollen, sollten frühzeitig Konzepte für die internistische OP- und Intensivlogistik entwickeln und mit regionalen Kliniken Möglichkeiten der Patientenverlegung abstimmen.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Axel Pruß

Prof. Dr. rer. nat. Hans Bäumler

Beteiligte Personen:

- Vaishnavi Upadrasta
- Rodney Leitner, Andy Kämmer
- Wanit Chaisorn
- Katrin Fleischhauer
- Bernard Schroeter
- Lorenz Wolf
- Dr. Lutz Kaufner
- Prof. Dr. Thomas Jürgensohn
- Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies

Kooperationen:

- HFC Human-Factors-Consult GmbH, Berlin, Deutschland
- Abteilung für Laboratoriumsmedizin, Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Deutschland
- Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin CCM / CVK, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
- Faculty of Pharmacy, Payap University, Chiang Mai, Thailand

Förderung:

Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz

Projektlaufzeit:

2021 bis 2024



Ausgewählte Publikationen zum Thema COVID

- Jahrsdörfer B, Proffen M, Scholz J, Hägele J, Ludwig C, Vieweg C, Grepels A, Fabricius D, Lotfi R, Körper S, Adler G, Schrezenmeier H. BNT162b2 Booster Vaccination Elicits Cross-Reactive Immunity Against SARS-CoV-2 Variants B.1.1.529 and B.1.617.2 in Convalescents of All Ages. *Front Immunol* 2022;13:920210.
- Körper S, Grüner B, Zickler D, Wiesmann T, Wuchter P, Blasczyk R, Zacharowski K, Spieth P, Tonn T, Rosenberger P, Paul G, Pilch J, Schwäble J, Bakchoul T, Thiele T, Knörlein J, Dollinger MM, Krebs J, Bentz M, Corman VM, Kilalic D, Schmidtke-Schrezenmeier G, Lepper PM, Ernst L, Wulf H, Ulrich A, Weiss M, Kruse JM, Burkhardt T, Müller R, Klüter H, Schmidt M, Jahrsdörfer B, Lotfi R, Rojewski M, Appl T, Mayer B, Schnecko P, Seifried E, Schrezenmeier H. One-year follow-up of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in severe COVID-19 patients. *J Clin Invest* 2022;132:e163657.
- Körper S, Schrezenmeier EV, Rincon-Arevalo H, Grüner B, Zickler D, Weiss M, Wiesmann T, Zacharowski K, Kalbhenn J, Bentz M, Dollinger MM, Paul G, Lepper PM, Ernst L, Wulf H, Zinn S, Appl T, Jahrsdörfer B, Rojewski M, Lotfi R, Dörner T, Jungwirth B, Seifried E, Fürst D, Schrezenmeier H. Cytokine levels associated with favorable clinical outcome in the CAPSID randomized trial of convalescent plasma in patients with severe COVID-19 *Front Immunol* 2022;13:1008438.
- Odendahl M, Endler I, Haubold B, Rodionov RN, Bornstein SR, Tonn T. SARS-CoV-2-specific humoral immunity in convalescent patients with mild COVID-19 is supported by CD4+ T-cell help and negatively correlated with Alphacoronavirus-specific antibody titer. *Immunol Lett* 2022;251-252:38-46.
- Singh A, Toma F, Uzun G, Wagner TR, Pelzl L, Zlamal J, Freytag V, Weich K, Nowak-Harnau S, Rothbauer U, Althaus K, Bakchoul T. The interaction between anti-PF4 antibodies and anticoagulants in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Blood* 2022;139:3430-3438.
- Schrezenmeier H, Hoffmann S, Hofmann H, Appl T, Jahrsdörfer B, Seifried E, Körper S. Immune Plasma for the Treatment of COVID-19: Lessons Learned so far. *Hamostaseologie* 2023;43:67-74.
- Seidel A, Hoffmann S, Jahrsdörfer B, Körper S, Ludwig C, Vieweg C, Albers D, von Maltitz P, Müller R, Lotfi R, Wuchter P, Klüter H, Kirchhoff F, Schmidt M, Münch J, Schrezenmeier H. SARS-CoV-2 vaccination of convalescents boosts neutralization capacity against Omicron subvariants BA.1, BA.2 and BA.5 and can be predicted by anti-S antibody concentrations in serological assays. *Front Immunol* 2023;14:1170759.
- Uzun G, Althaus K, Hammer S, Wanner Y, Nowak-Harnau S, Enkel S, Bakchoul T. Diagnostic Performance of a Particle Gel Immunoassay in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2023;43:22-27.
- Uzun G, Müller R, Althaus K, Becker M, Marsall P, Junker D, Nowak-Harnau S, Schneiderhan-Marra N, Klüter H, Schrezenmeier H, Bugert P, Bakchoul T. Correlation between Clinical Characteristics and Antibody Levels in COVID-19 Convalescent Plasma Donor Candidates. *Viruses* 2023;15:1357.
- Bakchoul T, Zlamal J. Deciphering VITT's dangerous code. *Blood* 2024;143:301-303.
- Uzun G, Bareiß A, Becker M, Althaus K, Dulovic A, Junker D, Schenke-Layland K, Martus P, Borst O, Schneiderhan-Marra N, Bakchoul T. Characteristics Associated with COVID-19 Breakthrough Infections after Booster Vaccinations in Healthcare Workers: Insights from the TüSeRe:exact Study. *J Clin Med* 2024;13:1571.





Molekulare Hämatologie

Eine Kernfrage in der modernen Medizin ist, welche gezielte Diagnostik und personalisierte Therapie ist am besten geeignet für den Patienten. Die Molekulare Hämatologie ist ein wichtiger Baustein, der uns in Zukunft helfen wird, Erkrankungen besser zu verstehen und effektiver zu behandeln. Die Transfusionsmedizin, die als ein interdisziplinär orientiertes medizinisches Fachgebiet gilt, pflegt enge Verbindungen zu den klinischen und operativen Disziplinen. Zugleich verfügt die Transfusionsmedizin über umfassende serologische, molekularbiologische, hämatologische und immunologische Laborverfahren in den Bereichen der Immunhämatologie, Immunogenetik und Hämostaseologie.

Der spezifische Fokus der klinisch-immunologischen und molekularen hämatologischen Dienstleistungen variiert zwischen den Instituten des DRK-Blutspendedienstes. Diese Ausrichtungen spiegeln standortspezifisch die über Jahrzehnte gewachsene Kooperation mit den örtlichen Universitätskliniken wider und finden Ausdruck in einer institutsbezogenen Profilbildung innerhalb der Forschungsabteilungen. Ein zentraler Aspekt der wissenschaftlichen Tätigkeiten ist die Untersuchung der Entwicklung und Funktionsweise des Immunsystems.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen dem angeborenen Teil des Immunsystems, der von Geburt an ohne externe Reize vorhanden ist, und dem erworbenen Teil, der sich durch Interaktionen mit der Umwelt entwickelt. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass es zahlreiche Überlappungen und strukturierte Austauschbeziehungen zwischen diesen beiden Komponenten gibt. Arbeitsgruppen im DRK-Blutspendedienst beschäftigen sich mit genetischen Defekten und Fehlentwicklungen im Immunsystem, die oft mit erheblichen

Funktionsverlusten und Erkrankungen einhergehen, teilweise bereits ab der Geburt. Besonders wichtig sind die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Immunzellen sowie mit löslichen Elementen im Immunsystem, wie dem Komplement oder den Immunantikörpern. Innovative Medikamente, bekannt als Biologicals, ermöglichen einen direkten therapeutischen Eingriff in die Regelmechanismen des Immunsystems.

Forschende im DRK-Blutspendedienst widmen sich dem labordiagnostischen Monitoring dieser Interaktionen, um deren Effekte besser zu verstehen und kontrollieren zu können. Von grundlegender Bedeutung ist auch die Erforschung der Auswirkungen chronischer Reize auf das Immunsystem, beispielsweise durch Metallimplantate oder ein Überangebot an Glukose. Zudem engagieren sich Wissenschaftler*innen im DRK-Blutspendedienst seit Jahren in der Bekämpfung und Heilung von Bluterkrankheiten durch den Einsatz gentherapeutisch modifizierter Zellen. In diesem Bereich wurden zuletzt bedeutende Zwischenziele auf dem Weg zu einem zukünftigen klinischen Einsatz erreicht. Schließlich finden neue klinisch-praktische Fragestellungen in unseren Instituten Gehör, die damit, wie etwa bei der Frauenmilchbank, präzise und kompetent auf lokale sowie regionale Bedürfnisse im Gesundheitswesen eingehen können.

Die Forschungsarbeiten zeichnen sich dadurch aus, dass sie durch enge Kooperationen mit den jeweiligen Universitäten sowie renommierten wissenschaftlichen Institutionen und durch langjährige Akquise von wettbewerbsorientierten Forschungsmitteln ermöglicht werden. Die Relevanz dieser Forschungen bemisst sich auch an dem Wissen, das durch die Auseinandersetzung mit komplexen Sachverhalten generiert wird. Wissen, das auch den täglichen Aufgaben und Herausforderungen einer transfusionsmedizinischen Einrichtung zugutekommt.

Hämophilie: “Bluterkrankheit”

Die Bedeutung der Thrombozyten bei Störungen der Blutgerinnung

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen

Ausgangslage

Hämophilie ist eine angeborene Störung der Blutgerinnung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor VIII (Hämophilie A) oder Faktor IX (Hämophilie B), verursacht wird. Diese Erkrankung führt zu einer erhöhten Blutungsneigung, die von leichten Hämatomen bis hin zu schweren inneren Blutungen reichen kann. Während die klassische Therapie auf die Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren abzielt, zeigen neuere Erkenntnisse, dass auch Thrombozyten

eine entscheidende Rolle in der Regulation der Blutstillung spielen.

Gegenstand

Thrombozyten sind nicht nur passive Vermittler der primären Hämostase, sondern beeinflussen aktiv die plasmatische Gerinnung. Bestimmte Subpopulationen von Thrombozyten, sogenannte prokoagulative Thrombozyten, können eine zentrale Rolle in der Regulation der Gerinnungsprozesse übernehmen. Ihre Fähigkeit, eine verstärkte Thrombinbildung zu ermöglichen, könnte als ein natürlicher Kompensationsmechanismus in Hämophilie-Patienten wirken. Ziel aktueller Forschung ist es, die Bedeutung dieser Thrombozyten für die Gerinnungsbalance besser zu verstehen und mögliche therapeutische Implikationen zu untersuchen.

Ergebnis

Unsere Forschung deutet darauf hin, dass Thrombozyten nicht nur für die initiale Wundstillung verantwortlich sind, sondern auch aktiv an der Modulation der plasmatischen Gerinnung beteiligt sind. Prokoagulative Thrombozyten zeichnen sich durch eine veränderte Membranstruktur aus, die eine erhöhte Interaktion mit Gerinnungsfaktoren ermöglicht. Dies könnte erklären, warum manche Patienten trotz niedriger Faktor-VIII-Spiegel eine milde Blutungsneigung aufweisen. Die Regulation dieser Thrombozyten könnte somit ein alternativer therapeutischer Ansatz sein, um die Hämostase zu verbessern, ohne auf hohe Gerinnungsfaktorspiegel angewiesen zu sein.

Projektleitung:

PD Dr. med. Karina Althaus

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Cand. med. Sophie Kieninger
- Cand. med. Anna Bäuerle

Kooperation:

- PD Dr. med. Susan Halimeh (Duisburg)

Förderung:

- Octapharma
- Bayer “Faktor Leben”
- Günther Landbeck (Award)
- Pädiatrische GTH 2024 (Award)

Projektlaufzeit:

2023 - fortlaufend



Genregulatorische Netzwerke und funktionelle Assoziation

Die Regulation der ABO-Antigen-Expression und der Erythropoese

Institut für Transfusionsmedizin, Dresden

Ausgangslage

Die ABH-Antigene unterliegen sowohl unter physiologischen, während der Differenzierung in die epitheliale und die erythroide Linie, als auch unter pathologischen Bedingungen, drastischen Veränderungen. 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 zahlreicher identifizierter regulatorischer Elemente innerhalb des ABO-Gens gibt es noch keinen kausalen Mechanismus zur Regulation der ABH-Antigene. Wir zeigten, dass microRNAs (miRNAs) eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des ABO-Blutgruppensystems spielen. Interessanterweise unterscheiden sich verschiedene miRNAs in ihren Expressionsmustern in Abhängigkeit vom Blutgruppen-Genotyp. Einige dieser miRNAs, wie die miR-331-3p, haben potenzielle Bindungsstellen sowohl in der 3'UTR der ABO-Glykosyltransferasen als auch in der 3'UTR mehrerer Transkriptionsfaktoren (TF), wie SP1 und RUNX1. 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. Im Rahmen dieses Projektes wird der Einfluss der Regulation der Blutgruppen-Antigene auf die in vitro-Erythropoese von hämatopoetischen Stammzellen untersucht. Neben dem Einfluss von Transkriptionsfaktoren wurde auch der Einfluss verschiedener miRNAs auf die ABH-Blutgruppenantigenexpression im Verlauf der in vitro-Erythropoese untersucht.

Ergebnis

Die Studie zeigt erstmals eine ABO Blutgruppen-abhängige Modulation der Erythropoese durch die Interaktion von miRNAs mit ihren Target-TFs, die zu klinisch relevanten Blutgruppen-spezifischen Unterschieden im Hämatokrit und möglicherweise auch zur Erholung von Blutverlusten führt. Die veränderten miRNA- und TF-Genexpressionen, die wir hier zum ersten Mal beschreiben, könnten auch an der Karzinogenese beteiligt sein. Ein tieferes Verständnis des komplexen Zusammenspiels zwischen Blutgruppenregulation und miRNA:mRNA-Interaktion könnte dazu beitragen, andere Krankheiten, deren blutgruppenabhängige Unterschiede sowohl Entstehung als auch Fortschreiten bestimmen, wie Herzinfarkt; Thrombose oder Infektionen (z.B. COVID), besser zu verstehen.

Projektleitung:

Dr. rer. nat. Romy Kronstein-Wiedemann
Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Beteiligte Personen:

- **Dr. Sarah Blecher**
- **M. Sc. Laura Schmidt**
- **Dipl.-Biol. Madeleine Teichert**
- **M. Sc. Jessica Thiel**
- **PD Dr. Dr. Stephan Künzel**
- **Prof. Dr. med. Richard Schäfer**
- **OA Dr. Markus Müller**

Kooperationen:

- **Prof. Dr. Jörn Lausen, Abteilung für Genetik der Eukaryoten, Institut für Biomedizinische Genetik, Universität Stuttgart**

Förderung:

- **intern, DGTI-Stiftung**

Projektlaufzeit:

06/2011 bis fortlaufend



Megakaryozyten-Zerstörung bei ITP

Aufdeckung von Defekten bei glykoprotein-spezifischen Antikörpern

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen

Ausgangslage

Megakaryozyten sind die Vorläuferzellen der Thrombozyten und spielen eine zentrale Rolle in der Blutbildung. In der Immunthrombozytopenie werden nicht nur Thrombozyten durch Autoantikörper zerstört, sondern es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass auch die Produktion neuer Thrombozyten durch direkte Angriffe auf Megakaryozyten beeinträchtigt wird. Antikörper, die gegen zentrale Glykoproteine auf der Zelloberfläche gerichtet sind, könnten Prozesse wie die Zelldifferenzierung, Reifung und Lebensfähigkeit von Megakaryozyten stören. Die Mechanismen, durch die diese Antikörper wirken, sind jedoch noch unzureichend verstanden. Diese Studie untersucht, ob spezifische Antikörper Apoptose in Megakaryozyten auslösen und so zur verminderten Thrombozytenproduktion bei Immunthrombozytopenie beitragen.

Projektleitung:

Dr. med. Günalp Uzun,
Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Dr. rer. nat. Irene Marini
- Omid Haghighi
- Qilu Lyu
- Theresa Ringelmann
- Julian Dürr

Förderung:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg Hessen gGmbH

Projektlaufzeit:

11/23 bis fortlaufend



Gegenstand

Megakaryozyten wurden aus CD34⁺-Zellen differenziert, die aus Buffy Coats isoliert wurden. Die Zellen wurden in SFEM-Medium mit Thrombopoietin, Stammzellfaktor und mehreren Interleukinen kultiviert. Nach abgeschlossener Differenzierung wurden Megakaryozyten für 24 Stunden mit verschiedenen Klonen von monoklonalen Antikörpern behandelt, die spezifisch gegen CD41 (GPIIb), CD61 (GPIIIa), CD42a (GPIX) und CD42b (GPIIb) gerichtet waren. Die Apoptose wurde mittels Durchflusszytometrie analysiert. Dabei wurden Propidiumiodid zur Detektion von DNA-Fragmentierung und Annexin V zur Markierung der Phosphatidylserin-Externalisierung genutzt, um Zwischen- und Endstadien der Apoptose zu erfassen.

Ergebnis

Die Ergebnisse zeigen, dass bestimmte Antikörper gegen Glykoprotein IIb/IIIa und Glykoprotein IX eine verstärkte Apoptose in Megakaryozyten auslösen. Darüber hinaus zeigte die mikroskopische Analyse morphologische Veränderungen, die auf eine gestörte Differenzierung und eine präapoptotische Zellform hinweisen. Diese Befunde deuten darauf hin, dass nicht nur Thrombozyten, sondern auch deren Vorläuferzellen in Immunthrombozytopenie durch Antikörper beeinträchtigt werden. Eine direkte Schädigung der Megakaryozyten könnte eine zusätzliche Ursache für den Thrombozytenmangel in dieser Erkrankung darstellen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die spezifischen Mechanismen dieser Antikörperwirkung zu entschlüsseln und potenzielle therapeutische Ansätze zur Stabilisierung der Thrombozytenproduktion zu identifizieren.

Diagnostische Leukapherese bei malignen Erkrankungen

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Bei bestimmten onkologischen Erkrankungen werden Verfahren entwickelt mit dem Ziel, aus einer Blutprobe zirkulierende Marker bzw. Tumor-Stammzellen zu isolieren. Diese lassen Aussagen über die biologischen Eigenschaften des Tumors, therapeutische Targets, Remissionstiefe und Prognose zu. Eine einfache Blutprobe erlaubt jedoch nicht, diese nur in sehr geringer Zahl zirkulierenden Tumor-Stammzellen zu isolieren. Daher bietet sich die (unstimulierte) Leukapherese als diagnostisches Verfahren an, diese Zellen in ausreichender Menge im Sinne einer Liquid Biopsy zu gewinnen.

Gegenstand

Ziel dieses Projektes ist es, zusammen mit klinischen Partnern die Leukapherese als Verfahren für diagnostische Zwecke zu nutzen, um so bei einer Reihe von Erkrankungen therapierelevante Daten gewinnen zu können. Dafür ist für jede Krankheitsentität ein Pilotversuch erforderlich, um einerseits das System zu optimieren (Prozessiertes Gesamtblutvolumen, Einstellung der Sammlungsschicht etc.) und andererseits den Nachweis zu erbringen, dass sich eine adäquate Menge an zirkulierenden Tumorzellen isolieren lässt. Dieses Projekt soll den ersten Entwicklungsschritt bei Krankheitsentitäten ermöglichen, bei denen bereits vorliegende Daten eine Liquid Biopsy aussichtsreich erscheinen lassen.

Ergebnis

Im bisherigen Förderzeitraum konnten nach Durchführung erforderlicher Vorarbeiten

bislang 24 Leukapheresen bei Patienten mit Lungenkrebs durchgeführt werden. Die bisherigen Versuche dienten einerseits dazu die Leukapherese aus technischer Sicht zu optimieren. Andererseits ist auf Laborseite der Nachweis zu erbringen, dass sich eine adäquate Menge an zirkulierenden Tumorzellen tatsächlich isolieren lässt. Langfristiges Ziel ist es, die Leukapherese als diagnostisches Tool bei einer Reihe von malignen Grunderkrankungen zu etablieren. Angesichts des einerseits dringlichen Bedarfes, sowie der bereits vorhandenen Expertise und Ausrüstung im DRK-BSD erscheint dies eine attraktive und innovative Erweiterung des Produktportfolios.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Patrick Wuchter

Beteiligte Personen:

- **Dr. med. Philipp Blüm**
- **Prof. Dr. med. Sabine Kayser**

Kooperation:

- **Dr. med. Melanie Janning, Abteilung für Personalisierte Onkologie des Universitätsklinikums Mannheim; DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim**

Förderung:
intern

Projektdauer:
01/2021 bis fortlaufend



Charakterisierung von Haplotypen

Nanoporesequenzierung in der molekularen Immunhämatologie

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Die Einsatzgebiete der molekularen Diagnostik in der Immunhämatologie sind 1) die Abklärung von schwach oder verändert ausgeprägten Blutgruppenantigenen, 2) die Abklärung der Spezifität von Alloantikörpern gegen klinisch relevante Antigene; 3) der Nachweis fetaler Blutgruppenmerkmale im Blut der Schwangeren im Rahmen der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD). In den Alleltabellen der ISBT sind die genetischen Merkmale und deren Korrelation mit dem Phänotyp systematisch erfasst und bilden eine wesentliche Grundlage für die Befundung der Laborergebnisse. Die Beschreibung der Genotyp-Phänotyp-Korrelation bezieht sich dabei auf einzelne Sequenzvariationen, meist Single Nucleotide Variants (SNVs), nicht jedoch auf den gesamten Haplotyp des jeweiligen Blutgruppengens. In der ISBT wurde eine Arbeitsgruppe gegründet, mit dem

Ziel die Haplotypen der klinisch relevanten Blutgruppensysteme zu identifizieren und in einer Datenbank systematisch zu erfassen. Mit dem hier beantragten Projekt wollen wir uns an diesen internationalen Bemühungen aktiv beteiligen und die Haplotyp-Sequenzierung klinisch relevanter Blutgruppengene etablieren.

Gegenstand

Die Identifizierung von Haplotypen erfordert spezielle sogenannte Long-Read-Sequencing Technologien, wie z. B. die Nanoporen-Sequenzierung (Oxford Nanopore Technologies, ONT). In unseren Vorarbeiten konnten wir ONT-Sequenzierung für RHD und CR1 (Knops) etablieren und bereits Haplotypen erfolgreich identifizieren. Im Rahmen des Projekts soll die Sequenzierung auf den gesamten RH Genlokus und weitere Blutgruppensysteme (MNS, Kell, Kidd, Duffy, Lutheran) ausgeweitet werden. Neben der Etablierung von Standardprotokollen für die Laboranalysen sollen auch bioinformatische Tools für die automatische Haplotyperkennung entwickelt werden.

Ergebnis

Für die PCR-Amplifikation und Long-Read ONT-Sequenzierung größerer DNA-Fragmente konnte eine Standardmethode entwickelt werden. Damit ist die Sequenzierung eines kompletten Gens in einer einzelnen Probe innerhalb von weniger als 5 Stunden möglich. Dieses Protokoll wurde bereits erfolgreich für die RHD, CR1, BCAM (Lutheran) und CD151 (RAPH) eingesetzt. Mit Hilfe der Epi2Me und der Geneious Prime Software konnten Genvarianten und Haplotypen identifiziert werden.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert

Beteiligte Personen:

- Lea Wörner (M. Sc.)
- Gabi Rink (MTA)

Förderung:

**BMWK (Fkz: KK 5702201CS4),
BSD (F+E_2024_010)**

Projektlaufzeit:

11/2024 bis 10/2027



Die Bedeutung kleiner RNA-Moleküle im Blut

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

MicroRNA (miRNA) sind etwa 19-22nt lange Ribonukleinsäure Abschnitte, welche die Translation von Proteinen regulieren. Die Transkription der miRNA unterliegt ihrerseits teils noch unbekannten Regulationen. In vielen Studien sowohl in vivo als auch in vitro wurde eine Veränderung der miRNA Expression gezeigt, hauptsächlich in Hinblick auf pathologische Zusammenhänge wie Krebs, Diabetes oder Multiple Sklerose. Auch finden miRNA Profile immer mehr Anwendung als prognostische Marker oder zur Analyse von therapeutischen Perspektiven bei verschiedenen Erkrankungen. Dabei werden die in einer Blutprobe vorkommenden miRNAs quantitativ bestimmt. In einer initialen Untersuchung mit einer begrenzten Anzahl von Probanden konnten wir bereits signifikante Unterschiede zwischen Spendern und Nichtspendern in der Expression bestimmter miRNAs feststellen, die mit Mechanismen der Hämatopoese assoziiert sind.

Gegenstand

In diesem Projekt sollen systematisch Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der Blutspende und der Veränderung von miRNA Profilen im Blut gewonnen werden. Durch den Einsatz von Hochdurchsatz-Sequenzierung sollen umfassende Profile der miRNA-Expression erstellt werden, um interindividuelle sowie blutgruppenspezifische Variationen der miRNA-Muster zu detektieren. Durch hochsensitive digitale PCR-Methoden sollen diese miRNAs als diagnostische Marker etabliert werden. Ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim wird für die Durchführung der Studie eingeholt.

Ergebnis

Die Methode zur Erstellung möglichst umfassender miRNA-Profile im Blut gesunder Probanden mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung wurde etabliert. Dies beinhaltet auch die Gewinnung von gesamt-RNA aus EDTA-Blut und Aufreinigung der miRNA. Die ersten Analysen zeigten insgesamt eine geringe miRNA-Konzentration im Blut. Um ein möglichst vollständiges miRNA-Profil aus einer EDTA-Blutprobe erstellen zu können, muss voraussichtlich eine Amplifikation der miRNA durchgeführt werden. Die entsprechenden PCR-basierten Methoden werden momentan etabliert.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert

Beteiligte Personen:

- **Gabi Rink (MTA)**
- **Katharina Kemp (BTA)**

Kooperationen:

- **Dr. Marion Eryilmaz**
(Institut für Immunbiochemie, MI3, Mannheim)
- **Dr. Romy Kronstein-Wiedemann**
(BSD Dresden)

Förderung:

BSD (F+E_2025_007)

Projektlaufzeit:

04/2024 bis 03/2026



Gentherapie für die Hämophilie A

Endothelzellen als Zielzellen für die Gentherapie

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

Bei den Hämophilien (sog. Blutererkrankungen) besteht ein meist 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 sog. Endothelzellen, 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 Gentherapieansätzen für die Hämophilie A dienen Leberzellen als Zielstruktur. Dieser Zelltyp ist für einen Gentransfer mit Vektoren auf Basis von Adeno Assoziierten Viren (AAV) zwar 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 jedoch als teilweise 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. In der Natur vorkommenden AAV sind in Endothelzellen allerdings wenig effizient.

Ergebnis

In der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Büning (Medizinische Hochschule) wurden neuartige AAV Vektoren entwickelt, mit denen es möglich ist, Endothelzellen für eine Gentherapie zu erreichen. Unserer Arbeitsgruppe generierte synthetische Endothel-spezifische Expressionskonstrukte für den Gerinnungsfaktor VIII mit 50 bis 200-facher Effizienzsteigerung. Mit Hilfe der Vektoren der Arbeitsgruppe Büning sollen diese FVIII Expressionskonstrukte nun in unterschiedlichen Arten von Endothelzellen in vitro und im Mausmodell in vivo hinsichtlich Effizienz und Sicherheit eines Endothel basierten Gentherapieansatzes für die Hämophilie A untersucht werden.

Projektleitung:

Dr. med. Joachim Schwäble

AG Molekulare Therapie

Beteiligte Personen:

- **Ahmed Abdelrahman, M. Sc.**

Kooperationen:

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

Förderung:

DRK-BSO

Projektlaufzeit:

2019 bis fortlaufend



Herstellung von Erythrozyten aus iPSC

Generierung von Testerythrozyten in der immunhämatologischen Diagnostik

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main

Ausgangslage

In der immunhämatologischen Diagnostik benötigt man für die Bereitstellung von Testerythrozyten regelmäßig größere Mengen Erythrozyten der Blutgruppe 0 mit aufeinander abgestimmten Antigenprofilen. Probleme ergeben sich aus der Verfügbarkeit der Spenden, sowie den Sperrzeiten nach Spende, die dazu führen, dass die Spender*innen der unmittelbaren Patientenversorgung nicht zur Verfügung stehen. Folglich suchen wir nach neuen Wegen, Testerythrozyten zu generieren. Eine mögliche Quelle stellen induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) als Ausgangsmaterial dar, da sie sowohl über unlimitierte Teilungsfähigkeit verfügen, als auch in jeden Zelltyp differenziert werden können.

Gegenstand

Wir haben aus mononukleären Zellen (PBMNC) aus dem Blut von 3 Testerythrozyten-Spender*innen mehrere iPSC-Linien pro Spender*in generiert. Dazu nutzten wir Sendai-Virus (nicht-integrative Reprogrammierung). Die iPSC-Linien wurden charakterisiert bezüglich Pluripotenz, Differenzierbarkeit und Zytogenetik. Nach molekularbiologischem Abgleich der Blutgruppen der iPSC-Linien mit den originären PBMNC (Identitätskontrolle / Bestätigung der Blutgruppenprofile) sowie bestätigter Freiheit von Sendai-Virus und Mykoplasmen, testeten wir verschiedene Ansätze, um robuste erythroide Differenzierungsprotokolle zu etablieren. Allen gemeinsam war ein Grundgerüst aus initialer hämatopoietischer Differenzierung mit dem „Zwischenziel“, CD34-positive hämatopoietische Vorläuferzellen (HPSCs) zu generieren, die dann wiederum erythroid differenziert werden sollten. Der Erfolg der Differenzierung wurde mittels Durchflusszytometrie (FCM) auf Expression von

Markern, die auf HPSC und erythroiden Zellen exprimiert werden, kontrolliert.

Ergebnis

Von den 5 getesteten Verfahren produzierten 4 nur robuste Expression von CD71 (Stammzellmarker), während hämatopoietische Marker kaum nachweisbar waren. Ein Ansatz resultierte in substanziellen Mengen von differenzierten Zellen mit einem Anteil >50% CD34- bzw. CD133-positiver Zellen. Im der folgenden 18-tägigen erythroiden Induktion wurden Proben für RT-PCR und FCM entnommen. Ab Tag 10 konnten wir zunächst schwach, dann Tag 17 sehr deutlich die Expression der Blutgruppenmerkmale Kell, Kidd und Duffy in cDNA nachweisen. FCM an Tag 19 zeigte neben CD71 auch robuste Expression von CD235a (Glycophorin A; erythroide Zellen), CD238 (Kell), DARC (Duffy) und CD240DCE (Rhesus-Blutgruppen-Antigene).

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Richard Schäfer

Beteiligte Personen:

- **Carmen Pereda-Fernandez**
- **Dr. phil. nat. Gabriele Eisenträger**

Kooperationen:

- **Dr. med. Erika Fleck**
- **Dr. med. Erwin Scharber**
- **Prof. Dr. rer. nat. Peter Bugert**

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

2017 bis 2024



Behandlung hämatopoietischer Insuffizienz

Faktoren der Behandlung aplastischer Anämie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Ein „Knochenmarkversagen“ (Aplastische Anämie“) bedeutet eine schwerwiegende Verminderung in allen Blutzellreihen mit der Konsequenz, dass Patienten durch Infektionen und Blutungen vital gefährdet sind und häufig ein hoher Bedarf an Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten besteht. Die Erkrankung beeinträchtigt nachhaltig die Lebensqualität der Patienten und bei schwerer aplastischer Anämie besteht ein hohes Mortalitätsrisiko.

Gegenstand

Es sind verschiedene Therapie (Immunsuppression, Stammzelltransplantation) der aplastischen Anämie etabliert. Alle zeigen

Wirksamkeit, haben aber auch Nachteile. Immunsuppressive Therapie führt nur in ca. 2/3 der Fälle zum Ansprechen und es treten häufig Rückfälle auf. Die Heilungsrate ist mit allogener Stammzelltransplantation zwar höher als bei Immunsuppression – allerdings verbunden mit hoher Rate an Transplantations-assoziierten Problemen, insbesondere, wenn kein HLA-vollkompatibler Spender zur Verfügung steht. In der klinischen Studie „Eltrombopag bei moderater aplastischer Anämie“ (EMAA) wird ein neues Therapiekonzept bei Patientinnen und Patienten mit nicht-schwerer aplastischer Anämie untersucht. Die doppel-blind, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie vergleicht die Behandlung mit Eltrombopag gegenüber Placebo, welche auch mit Ciclosporin A behandelt wird. (EMAA-Studie; Eudra-CT 2014-000174-19). Die Erwartung an diese Studie ist hoch, da sie eine Wissenslücke zum möglichen Ersatz einer ATG-basierten, stationär durchzuführenden Therapie durch eine Eltrombopag-basierte ambulante Therapie schließen soll und damit künftige Therapiekonzepte der aplastischen Anämie beeinflussen kann.

Ergebnis

Die Patientenrekrutierung und Nachbeobachtung der EMAA-Studie ist abgeschlossen. Die Zwischenauswertungen und Bewertungen durch das Data Safety Monitoring Board zeigten die Machbarkeit dieser ambulanten Therapie mit Eltrombopag und Ciclosporin. Aktuell erfolgt die biometrische Analyse aller vordefinierten Endpunkte. Auf der Basis der bisherigen prospektiven klinischen Studien und die EBMT-Register-basierten Analysen wurden die Therapiestandards der aplastischen Anämie fortgeschrieben.

Projektleitung:

Dr. med. Britta Höchsmann (LKP)

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Personen:

- **Dr. med. Sixten Körper**
- **Dr. med. Astrid Marx-Hofmann**
- **Marina Pfetsch**
- **Ariana Schneider**

Kooperation:

- **Universitätsklinikum Ulm, Aachen, Essen, Hamburg, Charite, Inselspital Bern, Hopital S Louis, Paris**

Förderung:

Universitätsklinikum Ulm

Drittmittel intern

Projektlaufzeit:

2020 bis 2024



Entwicklung einer ultrasensitiven Stufendiagnostik

Zellbasiert-molekulargenetische Diagnostik zur Detektion von Pathogenen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Die frühe Erkennung von Pathogenen und antimikrobieller Resistenzen ist von hoher klinischer Bedeutung. Bei einer Sepsis sinkt die Überlebensrate um circa 8% pro Stunde bei verzögerter Therapieeinleitung. Im transfusionsmedizinischen Kontext sind kontaminierte Thrombozytenkonzentrate trotz strenger Sicherheitsmaßnahmen die Hauptursache für transfusionsbedingte Infektionen. Damit bleibt trotz verfügbarer durchflusszytometrischer oder molekulargenetischer Methoden (z. B. Amplifikation von bakterieller 16S rDNA) die schnelle und ultrasensitive Pathogendetektion ein ungelöstes Problem mit hoher klinischer Relevanz.

Gegenstand

Ziel dieses Projektes ist es, neuartige Detektionsmethoden für Pathogene zu entwickeln sowie mit dem bisherigen Goldstandard (Blutkulturen, 16S-rDNA-Amplifikation) zu vergleichen. Diese Detektionsmethoden umfassen zum einen eine neuartige Immunmonitoringmethode durch Einsatz hochdimensionaler und standardisierter Durchflusszytometrie. Zum anderen werden mikrobielle, mykotische und virale DNA-/RNA-Sequenzen durch die native, amplifikationsfreie Sequenzierung mittels Third-Generation-Sequencing (TGS) detektiert. Auf diese Art werden die Vorteile der ersten, zellbasierten Screening Stufe wie Hochdurchsatz und kurze Bearbeitungszeit mit einer zweiten Stufe zur präzisen Identifizierung von Pathogenen inklusive relevanten Virulenz- und Resistenzfaktoren, kombiniert.

Das Stufendiagnostikverfahren hat mehrere mögliche Anwendungsszenarien. Zum einen soll die Sicherheit der Blutprodukte weiter gesteigert werden. Zum anderem sollen

Patienten mit Sepsis, beispielsweise im Rahmen einer Stammzelltransplantation oder nach Unfällen bzw. Verbrennungen, besser versorgt werden können. Darüber hinaus sind weitere Anwendungsfälle denkbar, beispielsweise beim Auftreten neuartiger Infektionserreger im Zuge von Pandemien.

Ergebnis

Erste Zwischenergebnisse wurden in einem tierversuchsfreien Ex-Vivo-Vollblutmodell generiert. Überdies wurde parallel eine Patientenkohorte von ca. 1000 Patienten einer interdisziplinären Notaufnahme (Kooperation KD Dr. Fischer, Prof. Dr. Christ, Notfallzentrum Kantonsspital Luzern) aufgebaut.

Projektleitung:

Dr. biol. hum. Rebekka Waldmann

PD Dr. med. David Messerer, MME, MHBA

Beteiligte Personen:

- Urs Bayer
- Timo Dinse
- Dr. rer. nat. Marita Führer
- Alexander Koller
- Vincent Kramer
- Nils Oleszewski
- Martina Schlaier
- Emmanuel Treiber
- Annika Vogt
- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Förderung:

BSD-interne Förderung

Projektlaufzeit:

07/2024 bis 12/2027



Das Immunsystem beeinträchtigende Gendefekte

Erstbeschreibung eines multimorphen IRF4^{T95R} Immungendefektes

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Ulm

Ausgangslage

Vorhersagen gehen von mindestens 3000 Gendefekten aus, die die Entwicklung und/oder die Funktion des Immunsystems beeinträchtigen und als angeborene Fehler des Immunsystems (inborn errors of immunity: IEI) bezeichnet werden. Bisher erkannt sind 500 dem Immunsystem zugeordnete Gendefekte. Die molekular-pathophysiologische Analyse der IEIs hilft bei einer exakten Diagnose der Patienten, bei der Beratung ihrer Familien und bei therapeutischen und präventiven Maßnahmen für die Betroffenen sowie bei der Charakterisierung neuer Immunfunktionen. In diesem Projekt haben sich weltweit mehr als 100 Wissenschaftler zusammengeschlossen, um einen weiteren bisher unbekannten kombinierten IEI aufzuklären.

Gegenstand

Das Konsortium identifizierte eine Mutation in einem Gen, das für einen Transkriptionsfaktor

(TF; Interferon responsiver Faktor 4: IRF4) kodiert. Die IRF4^{T95R} Mutation wurde in sieben Patienten in sechs Familien auf vier Kontinenten wiederholt per genomischer Sequenzierung (whole exom sequencing: WES) entdeckt. Alle Patienten hatten schwere, opportunistische Infektionen und eine Hypo-/Agammaglobulinämie. Die humoralen wie die zellulären Immunzellzahlen und -funktionen waren deutlich eingeschränkt. Die B Zellen der Patienten zeigten einen Ausreifungsdefekt mit verminderter Isotypklassenwechselkapazität, und defekter Reifung der Plasmazellen. Die T Zellen hatten reduzierte T_H17 und T_{FH} Populationen und eine verminderte Produktion von Zytokinen. Der im Zellkulturmodell an Mäusen nachgeahmte Effekt, bestätigte alle bei den Patienten gefundenen Ausfälle.

TF binden an die DNA und regulieren die Expression von Genen. Durch die IRF4^{T95R} Mutation wird das Expressionsprofil massiv gestört, da die Bindungsfähigkeit des mutierten IRF4 an DNA verändert ist. Manche Gene werden verstärkt, andere vermindert bis gar nicht, und viele Gene neu abgelesen, da IRF4^{T95R} überraschenderweise an neue, nicht kanonische DNA Sequenzen bindet, d.h. die Mutation ist multimorph.

Ergebnis

Die Analyse der Patienten identifizierte eine spezifische bisher unbeschriebene heterozygote autosomal dominante Mutation in einem Interferon responsiven Faktor. Die IRF4^{T95R} Veränderung als eine multimorphe Mutation mit kompletter Dysregulation der Genregulation enthüllt ein vollkommen neues biologisches Prinzip, von dem angenommen werden kann, dass es auf weitere Erkrankungen bzw. Mutationen übertragbar ist.

Projektleitung:

Dr. med. Klaus Schwarz

Prof. Dr. hum. biol. Ulrich Pannicke

Beteiligte Personen:

- Mitglieder des IRF4 Konsortiums

Kooperationen:

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

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

2004 bis 2024



Implantatbeschichtung für Makrophagenprogrammierung

Neuer Schutz durch Zn-dotierte CaP-Beschichtung für Ti-Implantate

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Chronische Entzündungen, die zum Versagen von Implantaten führen, stellen in der Orthopädie, Zahnmedizin und rekonstruktiven Chirurgie eine große Herausforderung dar. Titanlegierungen sind zwar weit verbreitet, führen aber häufig zu entzündlichen Komplikationen. Zink (Zn)-dotierte Kalziumphosphat (CaP)-Beschichtungen haben das Potenzial, die Implantatintegration durch Verbesserung der Korrosionsbeständigkeit, Bioaktivität und Immunkompatibilität zu verbessern.

Gegenstand

Ziel der Studie war die Entwicklung einer neuartigen Beschichtungszusammensetzung auf der Basis von zinkdotierten CaP-Beschichtungen auf Implantaten aus Ti64-Legierung, die zum ersten Mal eine verbesserte Korrosionsbeständigkeit, antibakterielle Eigenschaften und vor allem eine verbesserte Kompatibilität mit der angeborenen Immunität vor allem durch die richtige Programmierung der im Gewebe ansässigen Makrophagen zur Förderung der langfristigen Implantatakzeptanz kombiniert.

Ergebnis

Ti64-Substrate wurden erfolgreich mit CaP und Zn-dotiertem CaP mittels Mikrobogenoxidationsverfahren (MAO) beschichtet. Die Haftung der Beschichtungen wurde durch den progressiven Kratztest bewertet, während elektrochemische Tests die Korrosionsbeständigkeit und Bioaktivität untersuchten. RNA-Sequenzierung zeigte, dass Zn die Entzündungsreaktionen in menschlichen Makrophagen unterdrückte und die tolerogene Programmierung förderte. Die Zugabe von Zn verdoppelte die kritische

Last der Beschichtungen und verbesserte sowohl die Korrosionsbeständigkeit als auch die Biomineralisierung. Zudem reduzierten Zn-dotierte Beschichtungen die Besiedlung mit *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* um 99 % bzw. 90 %. Insgesamt wurde ein fortschrittliches Biomaterial entwickelt, das entzündungshemmende Eigenschaften und eine verbesserte Implantatintegration bietet, wodurch das Risiko von Implantatversagen signifikant gesenkt wird.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska

Beteiligte Personen:

- Herr Guanhao Li
- Frau Christina Schmuttermaier
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter

Kooperationen:

- Dr. Alina Vladescu Dragomir, Nationales Institut für Forschung und Entwicklung in der Optoelektronik – INOE 2000, Rumänien
- Dr. Nesrin Hasirci, Middle East Technical University (METU), BIOMATEN - Kompetenzzentrum für Biomaterialien und Tissue Engineering, Türkei
- Dr. Jürgen Schmidt, INNOVENT e.V. Technologieentwicklung, Jena

Förderung:

BMBF Projektnummer 01DJ19004B
BSD Intern

Projektlaufzeit:

03/2022 bis fortlaufend



Programmierung von Makrophagen durch GDF15

Programmierungsmittel bei Krebs und in der regenerativen Medizin

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

GDF15 ist ein multifunktionales Zytokin, das bei kardiovaskulären Erkrankungen vermehrt vorkommt und kürzlich als Ziel für eine effizientere PD-1/PD-L1-gerichtete Therapie identifiziert wurde. Makrophagen sind angeborene Immunzellen, die sowohl bei Entzündungs- als auch bei Heilungsprozessen eine Schlüsselrolle spielen. Diese Zellen sind sowohl Quelle als auch Ziel von GDF-15. Die Rolle von GDF-15 in Makrophagen und seine Auswirkungen auf das Transkriptionsprogramm von Makrophagen sind bisher nur in begrenztem Umfang untersucht worden.

Gegenstand

Wir zielten darauf ab, ein Modellsystem zu entwickeln, um die Wirkung von rekombinantem humanem GDF-15 (rGDF-15) auf Makrophagen zu untersuchen und das durch GDF-15 induzierte

Transkriptionsprogramm mittels RNA-Seq zu identifizieren. Wir führten eine bioinformatische Analyse durch und wählten differenziell exprimierte Gene zur Validierung mittels RT-PCR aus. Schließlich wählten wir klarzelliges Nierenzellkarzinom (NCC) als Krankheitsmodell, um die Ergebnisse unserer Experimente zu untersuchen.

Ergebnis

rGDF15 veränderte die Expression von 210 Genen in nicht-stimulierten M0-Makrophagen und von 372 in tolerogenen M2-Makrophagen. Pathways, die mit der Angiogenese zusammenhängen, waren in mit rGDF-15 behandelten Makrophagen signifikant angereichert. GDF15 induzierte in Makrophagen ein pro-angiogenes Programm und beeinflusste das Expressionsprofil von Zytokin- und Scavenger-Rezeptoren, einschließlich IL17RB. Die Analyse der durch IL17E/IL17BR vermittelten Signalwege in GDF15-vermehrten Makrophagen zeigte, dass die Makrophagen trotz der Aktivierung des NFκB-Signalwegs daran gehindert wurden, pro-inflammatorische Zytokine zu produzieren, was darauf hindeutet, dass GDF15 einen unbekannten Mechanismus hat, der der Signalaktivierung nachgeschaltet ist. Dieser Mechanismus wird derzeit noch untersucht. In öffentlich zugänglichen Krebsdatenbanken wurde gezeigt, dass die Expression von GDF-15 bei den meisten Krebsarten erhöht ist, außer beim NCC, wo sie im normalen Gewebe höher war als im Tumorgewebe. IL17RB war ebenfalls in normalem Gewebe im Vergleich zu Tumorgewebe erhöht, was mit einem längeren Überleben dieser Patienten in Verbindung gebracht wurde. Wir validieren derzeit den GDF-15/IL17RB-Downstream-Signalweg in vitro und mit klinischem Tumormaterial von Patienten mit NCC.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Lina Susana Silva Bermudez
- Frau Jingxuan Xu
- Frau Christina Schmuttermaier
- Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter

Förderung:

BSD Intern

Projektlaufzeit:

03/2022 bis fortlaufend



Epigenetisches Editing mittels Makrophagenmodell

Langfristige Differenzierung zur Analyse des pathologischen Codes

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim

Ausgangslage

Makrophagen haben eine lange Lebenserwartung, die mehrere Wochen, Monate oder sogar Jahre betragen kann. Unter pathologischen Bedingungen wie Herzentzündung oder Krebs können aus Monozyten gewonnene Makrophagen während einer längeren Differenzierung krankheitsfördernde Programme annehmen. Trotzdem werden in der aktuellen Forschung vorwiegend Makrophagen untersucht, die auf kurzfristige Stimuli reagieren, während die Auswirkungen einer chronischen Exposition gegenüber pathologischen Bedingungen auf die Makrophagendifferenzierung und das epigenetische Gedächtnis.

Gegenstand

Ziel des Projekts war die Entwicklung eines Modellsystems zur Untersuchung der Langzeitdifferenzierung humaner primärer Makrophagen aus Monozyten in vitro, mit dem die Mechanismen des epigenetischen Gedächtnisses untersucht werden können.

Ergebnis

CD14+ humane Monozyten wurden unter zwei Bedingungen differenziert: M-CSF+IL-4 und M-CSF+IL-4+TGF β . Die Kombination aus M-CSF und IL-4 führte zu einer maximalen Überlebensdauer der Makrophagen von bis zu 36 Tagen. Eine RT-PCR-Analyse identifizierte 22 Gene in sieben funktionellen Gruppen, darunter Regulatoren der Migration, Zytokine und Marker für den Übergang zu Myofibroblasten. Die Kombination von IL-4 mit TGF β verstärkte die

Expression von Genen, die mit chronischen Entzündungen assoziiert sind. LPS-exponierte Makrophagen zeigten eine erhöhte Expression entzündungsbezogener Gene und metabolischer Reprogrammierungsmarker. Eine umfassende Transkriptomanalyse mittels NGS offenbarte, dass nach 36 Tagen die am stärksten hochregulierten Gene lysosomale Proteine, epigenetische Enzyme und Zellzyklusregulatoren umfassten. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Anpassungsmechanismen der Makrophagen an ihre Umgebung und identifizieren Biomarker wie CHIT1, CHI3L1 und GDF15 für die Analyse chronisch entzündeter Gewebe sowie deren Promotoren zur Untersuchung epigenetischer Programmierungen in pathologischen Zuständen.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Julia Kzhyshkowska

Beteiligte Personen:

- Frau Xiaomin Li
- Frau Christina Schmuttermaier

Förderung:

BSD Intern

Projektlaufzeit:

03/2024 bis fortlaufend



Pathogenese der Immunthrombozytopenie

Mechanistische Einblicke in die Prozesse glykoprotein-spezifischer Antikörper

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen

Ausgangslage

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine beschleunigte Thrombozytendestruktion und eine gestörte Thrombozytenbildung gekennzeichnet ist. Antikörper gegen Thrombozytenglykoproteine spielen dabei eine zentrale Rolle, ihre genauen Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion sind jedoch nicht vollständig verstanden. Aktuelle Forschung zeigt, dass Thrombozyten je nach Stimulus unterschiedliche Phänotypen annehmen können – darunter aktivierte, apoptotische oder prokoagulatorische Zustände. In dieser Studie untersuchten wir, wie glycoprotein-spezifische Antikörper die Funktion und das Verhalten von Thrombozyten modulieren.

Gegenstand

Um die Auswirkungen von glykoprotein-spezifischen Antikörpern auf Thrombozyten zu analysieren, wurden verschiedene monoklonale Antikörper getestet, die gegen zentrale Thrombozytenglycoproteine gerichtet sind. Zusätzlich wurden Patientenserum aus einer ITP-Kohorte mit gesunden Spenderthrombozyten untersucht. Ziel war es, Unterschiede in der Antikörperbindung und deren funktionellen Auswirkungen auf Thrombozytenaktivierung, Apoptose und prokoagulatorische Prozesse zu identifizieren. Zur Bestimmung der Thrombozyten-Phänotypen wurden Durchflusszytometrie eingesetzt.

Ergebnis

Die Ergebnisse zeigen eine epitope-abhängige Modulation der Thrombozytenfunktion. Während einige Antikörper eine starke Aktivierung, Apoptose und prokoagulatorische Veränderungen hervorriefen, hemmten andere diese Prozesse. Besonders auffällig war, dass manche Antikörper erst nach längerer Inkubation zur verstärkten Apoptose führten. Erste Untersuchungen mit Patientenserum ergaben, dass etwa 16 % der getesteten Proben vergleichbare Effekte auf gesunde Thrombozyten zeigten. Diese Befunde verdeutlichen die vielfältigen Auswirkungen von glycoprotein-spezifischen monoklonalen Antikörpern auf die Thrombozytenfunktion und weisen auf eine potenzielle Heterogenität der ITP-Pathogenese hin. Weitere Untersuchungen unter Verwendung von ITP-Patientenproben sind erforderlich, um die klinische Relevanz dieser Befunde besser zu verstehen und potenzielle therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren.

Projektleitung:

Dr. med. Günalp Uzun

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Beteiligte Personen:

- **Theresa Ringelmann**
- **Qilu Lyu**
- **Omid Haghighi**
- **Julian Dürr**

Förderung:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg Hessen gGmbH+

Projektlaufzeit:

11/2023 bis 11/2026



Zellen zur Diagnostik thrombozytärer Antikörper

Erkennung mit humanen iPSC-abgeleiteten Megakaryozyten

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin, Tübingen

Ausgangslage

In der Transfusionsmedizin beruhen viele diagnostische Tests auf frischen Spenderzellen, was oft bei seltenen Antigenen zu Verfügbarkeits- und Standardisierungsproblemen führt. Humane induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) bieten eine potenziell unerschöpfliche Quelle zur Herstellung von Testzellen in vitro. Der MAIPA-Assay (Monoklonale Antikörper-spezifische Immobilisierung von Thrombozytenantigenen) ist der Goldstandard zum Nachweis von Antikörpern gegen humanen Thrombozytenantigen (HPA), erfordert jedoch HPA-genotypisierte Spender. Eine standardisierte Testzellquelle wie iPSC-abgeleitete Megakaryozyten könnte diese Limitationen überwinden.

Gegenstand

Die Studie untersucht, ob iPSC-abgeleitete Megakaryozyten als alternative Zellquelle für den Nachweis von HPA-Antikörpern im modifizierten MAIPA-Assay geeignet sind. Die verwendeten Megakaryozyten stellte die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Constanca Figueiredo vom Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover bereit. Die Leistungsfähigkeit dieser Zellen im MAIPA-Assay testeten wir mit dem WHO-Referenzreagenz sowie mit klinischen Proben. Zusätzlich untersuchten wir die Antikörperbindung an iPSC-Megakaryozyten nach Inkubation mit Proben, die thrombozytenspezifische Allo- oder Autoantikörper enthielten.

Ergebnis

Das WHO-Anti-HPA-1a-Referenzreagenz zeigte vergleichbare Bindungsmuster zwischen Thrombozyten und iPSC-Megakaryozyten mit einer starken Korrelation der optischen Dichte (OD)-Werte. Klinische Proben mit Anti-HPA-1a, Anti-HPA-1b und Anti-HPA-3b-Antikörpern wurden zuverlässig nachgewiesen. Allerdings

waren die OD-Werte für Proben mit Anti-HPA-3a und Anti-HPA-5b niedriger als bei standardmäßigen Thrombozyten-basierten MAIPA-Assays. Zudem banden sowohl Allo- als auch Autoantikörper an die iPSC-Megakaryozyten, was auf eine potenzielle Anwendbarkeit eines Ganzzell-Megakaryozyten-Assays mittels Durchflusszytometrie für den Nachweis von HPA-Antikörpern hinweist. iPSC-abgeleitete Megakaryozyten sind vielversprechend als alternative Zellquelle für diagnostische Assays. Ihre Sensitivität für bestimmte HPA-Systeme wie HPA-3 und HPA-5 halten wir für limitiert. Zukünftige Optimierungen, wie die gezielte Modifikation der iPSC für eine verstärkte Glykoproteinexpression oder eine optimierte Antigenpräsentation, könnten die Empfindlichkeit und diagnostische Nutzbarkeit weiter verbessern.

Projektleitung:

Dr. med. Günalp Uzun

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Beteiligte Personen:

- Omid Haghighi
- Irene Marini
- Franziska Lyshy
- Alice Rovai
- Rabea Dettmer
- Prof. Dr. Constanca Figueiredo

Förderung:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg Hessen gGmbH

Projektlaufzeit:

11/2023 bis 10/2026



Nanocarriers für eine effektivere photodynamische Therapie

Hämoglobinbasierte Protein-Nanotransporter für die Oxygenation von Tumoren

ZTB | Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ausgangslage

Ein wesentlicher Nachteil der photodynamischen Therapie (PDT) und anderer Therapien zur Krebsbehandlung ist der begrenzte Sauerstoffgehalt, die Hypoxie, im Tumorgewebe. Bei der PDT wird ein photosensibilisierendes Molekül in das bösartige Gewebe eingebracht, um radikale Sauerstoffspezies (ROS) zu erzeugen. Die Anwesenheit von Sauerstoff ist für die ROS-Bildung von grundlegender Bedeutung und führt letztendlich zum Absterben der Tumorzellen.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Hans Bäumler

Beteiligte Personen:

- **Prof. Dr. Radostina Georgieva**
- **Dr. Yu Xiong**
- **Pichayut Rerkshanandana**

Kooperationen:

- **CIC biomaGUNE - Spain**
- **Tartu Ulikool - Estonia**
- **Fundacao Universidade de Brasilia**
- **Universidad Nacional de General San Martin - Argentina**
- **Universidad Nacional del Sur - Argentina**
- **Faculty of Medicine - Chulalongkorn University - Thailand**

Förderung:

EU - Horizon 2020 MSCA-RISE-2018 - 823879

Projektlaufzeit:

07/2019 bis 07/2024



Gegenstand

Dieses Projekt zielt darauf ab, Nanotransporter für die Verabreichung von Hämoglobin im Nano- und Submikronbereich zu entwickeln, um Sauerstoff und Photosensibilisatoren gleichzeitig an Tumorgewebe abzugeben und so eine effizientere PDT zu erreichen. Hämoglobinbasierte Nanotransporter (HBOCs) werden durch Copräzipitation von Hämoglobin mit Carbonaten und Oberflächenbeschichtung mit Rinderserumalbumin hergestellt. Die Transporter transportieren an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff, während Photosensibilisatormoleküle im Kern eingeschlossen sind. Die Transporter werden mit Homing-Peptiden modifiziert, um sie gezielt zu Krebszellen zu leiten. In-vitro-Studien werden durchgeführt, um die Aufnahme von HBOCs durch Zellen, ihr intrazelluläres Schicksal, ihre Toxizität sowie die Zufuhr von Sauerstoff und Photosensibilisatoren zu untersuchen. Das In-vivo-Schicksal der Träger wird in Mäusen mit radioaktiv markierten Trägern mittels Positronen-Emissions-Tomographie und Single-Emission-Computertomographie untersucht. Die Effizienz der HBOCs für die Sauerstoffzufuhr und für die PDT wurde in vitro und in vivo in Brust- und Hautkrebsmodellen getestet.

Ergebnis

Die gezielte Bekämpfung von Tumorzellen durch funktionalisiertes HbMP wurde anhand mehrerer Zelllinien untersucht. Unser Partner in Estland stellte uns Peptide zur Verfügung, die spezifisch an Tumorzellen binden. Wir führten Experimente durch, um diese Peptide an HbMP zu binden. Erste Ergebnisse zeigen, dass das funktionalisierte HbMP von Tumorzellen endozytiert wird und das HbMP in verschiedenen Kompartimenten der Tumorzelle nachgewiesen werden kann. Die Peptide können diese Effekte verstärken.

Hämoglobin-Mikropartikel als kombinierte Wirkstoffträger

Mechanismen der Elimination von Sauerstoffträgern aus der Zirkulation

ZTB | Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ausgangslage

Hämoglobin-basierte Sauerstoffträger (HBOCs) als artifizieller Sauerstofftransporter bzw. Sauerstofftherapeutikum für die medizinischen Anwendungen sind bereits seit Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Stromafreies Hämoglobin ist nicht als artifizieller Sauerstoffträger geeignet, da Hämoglobin (Hb) außerhalb der Erythrozyten schnell in zwei $\alpha\beta$ -Dimere zerfällt, was zu akutem Nierenversagen und einer kurzen Verweildauer in der Blutbahn führt. In vivo induziert es Vasokonstriktion, was lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen verursacht. Um das Problem zu lösen, wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Modifikationen des Hbs wie intra- und intermolekulare Vernetzung, Makromolekülkonjugation oder Verkapselung intensiv untersucht.

Gegenstand

Das Hauptziel ist die Aufklärung der Mechanismen, die zur Eliminierung der Hämoglobin-Mikropartikel/Drug-Oxygen-Carrier (HbMP/DOCs) führen. Folgende Hypothesen sollen geprüft werden: Die Bindung von Haptoglobin (Hp), Hämopectin bzw. Akutephaseproteinen führt zur Markierung der DOCs, sodass diese durch Monozyten/Makrophagen spezifisch erkannt und eliminiert werden. Die unspezifische Erkennung der DOCs hängt von deren Größe ab und wird durch bisher nicht eindeutig definierte Rezeptoren/-cluster auf der Oberfläche der Monozyten/Makrophagen bestimmt. Klassische HBOCs < 100 nm bilden mit Haptoglobin/Hämopectin Komplexe und werden eliminiert. Die Neubildung von Hp führt zu einer verzögerten Clearance der noch in der Zirkulation befindlichen HBOCs. Die Zahl der DOCs ist signifikant geringer verglichen mit der

HBOCs (Größe), sodass die Hp-Konzentration ausreichend ist, um alle DOCs zu markieren, was zu deren Eliminierung führt.

Ergebnis

Die Blockierung der Monozytenrezeptoren Mac-1, LFA-1 und p150,95 reduzierte zwar die Phagozytose der HbMP, trotzdem wurden HbMP erkannt und phagozytiert. Die Clathrin-vermittelte Endozytose, Caveolae-vermittelte Endozytose und Makropinozytose wurden durch systematische Blockierung dieser Wege ebenfalls untersucht. Es scheinen alle drei Wege für die Endozytose der HbMP genutzt zu werden. Gegenwärtig wird untersucht, welche Polymere am effektivsten die Phagozytose der HbMP verhindern.

Projektleitung:

Prof. Dr. rer. nat. Hans Bäumler

Beteiligte Personen:

- Dr. Yu Xiong
- Prof. Dr. Radostina Georgieva
- Dr. Saranya Chaiwaree
- Dr. Chanchai Boonla

Kooperationen:

- Trakia University Stara Zagora, Bulgarien
- Chulalongkorn University Bangkok Thailand

Förderung:

DFG - BA 1545/8-1

Projektlaufzeit:

10/2022 bis 11/2025



Einführung der Nanoporen-Sequenzierung

Eine disruptive und vollständig neu entwickelte Analysemethode

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Die Sequenzierungen in der molekularen Diagnostik basieren bislang darauf, dass die Exons der Zielgene eines Patienten mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) – einer Methode zur gezielten Vervielfältigung von DNA-Abschnitten – amplifiziert und anschließend mit der Sanger-Sequenzierung – einer Sequenzier Technologie der ersten Generation zur Bestimmung der DNA-Basensequenz – einzeln analysiert werden. Eine vielversprechende Alternative stellt die Nanopore-Sequenzierung dar, eine Sequenzier Technologie der dritten Generation, die als disruptive, vollständig neu entwickelte Analysemethode gilt. Sie ermöglicht eine erhebliche Vereinfachung des Analyseprozesses, eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten sowie eine deutliche Geschwindigkeitssteigerung.

Gegenstand

Für das Projekt wurden die tragbare Sequenzierplattform MinION von Oxford Nanopore Technologies und die leistungsstärkere fest installierte Plattform P2 Integrated angeschafft. MinION ermöglicht flexible Echtzeit-DNA- und RNA-Analysen, während P2 Integrated eine höhere Datenausbeute für umfangreiche Analysen bietet. Angesichts der SARS-CoV-2-Pandemie wurde ein Schwerpunkt auf die schnelle Entschlüsselung des Virusgenoms gelegt, um Virusvarianten in Echtzeit zu überwachen. Dies ist entscheidend für epidemiologische Studien und die Bewertung von Impfstoffen. Im Rahmen einer Studie zur Behandlung schwer erkrankter COVID-19-Patienten mit Rekonvaleszenzplasma wurden über 1.000 Virusgenome sequenziert, was eine erhebliche intraindividuelle Dynamik in den Genen des SARS-CoV-2-Virus aufdeckte. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Therapie mit Immunplasma keine Immunselektion neuer Varianten erfolgt.

Ergebnis

Langfristig bietet die ONT-Sequenzierung vielversprechende Einsatzmöglichkeiten für den Blutspendedienst. Beispielsweise kann durch die präzisere Bestimmung von Blutgruppenmerkmalen die Blutgruppendiagnostik verbessert werden, während die Immundefektdiagnostik zur Identifizierung genetischer Ursachen von Immunschwächen beitragen kann. Die Technologie eignet sich zudem für die schnelle Identifikation von bekannten und unbekannten Infektionserregern, was für aktuelle und künftige Pandemien eine Rolle spielen kann.

Projektleitung:

Dr. med. Klaus Schwarz

Beteiligte Personen:

- **Dr. rer. nat. Marita Führer**
- **Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**

Förderung:

BSD-interne Förderung

Projektlaufzeit:

10/2020 bis 09/2022





Ausgewählte Publikationen zum

Thema Molekulare Hämatologie

- Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW, Kulagin AD, Hillmen P, Wilson A, Marantz JL, Schrezenmeier H. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Eur J Haematol* 2022;109:197-204.
- Matuschik L, Riabov V, Schmuttermayer C, Sevastyanova T, Weiss C, Klüter H, Kzhyshkowska J. Hyperglycemia Induces Inflammatory Response of Human Macrophages to CD163-Mediated Scavenging of Hemoglobin-Haptoglobin Complexes. *Int J Mol Sci* 2022;23:1385.
- Niewolik D, Schwarz K: Physical ARTEMIS: DNA-PKcs interaction is necessary for V(D)J recombination. *Nucleic Acids Res* 2022;50:2096-2110.
- Schmidt CQ, Schrezenmeier H, Kavanagh D Complement and the prothrombotic state. *Blood* 2022;139:1954-1972.
- Bartolmäs T, Pruß A, Mayer B. Three different pathways of IgM-antibody-dependent hemolysis are mainly regulated by complement. *Front Immunol* 2023;14:1114509.
- Kronstein-Wiedemann R, Blecher S, Teichert M, Schmidt L, Thiel J, Müller MM, Lausen J, Schäfer R, Tonn T. Novel evidence that the ABO blood group shapes erythropoiesis and results in higher hematocrit for blood group B carriers. *Leukemia* 2023;37:1126-1137.
- Kronstein-Wiedemann R, Thiel J, Sürün D, Teichert M, Künzel SR, Zimmermann S, Wagenführ L, Buchholz F, Tonn T. Characterization of immortalized bone marrow erythroid progenitor adult (imBMEP-A) - The first inducible immortalized red blood cell progenitor cell line derived from bone marrow CD71-positive cells. *Cytotherapy* 2024;26:1362-1373.
- Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj A G, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2024;390:994-1008.
- Rendra E, Uhlig S, Moskal I, Thielemann C, Klüter H, Bieback K. Adipose Stromal Cell-Derived Secretome Attenuates Cisplatin-Induced Injury In Vitro Surpassing the Intricate Interplay between Proximal Tubular Epithelial Cells and Macrophages. *Cells* 2024;13:121.
- Silva-Bermudez LS, Klüter H, Kzhyshkowska JG. Macrophages as a Source and Target of GDF-15. *Int J Mol Sci* 2024;25:7313.





Der DRK-Forschungsbericht stellt eine wertvolle Gelegenheit dar, um die vielfältigen Aktivitäten und Initiativen, die wir in den vergangenen vier Jahren ins Leben gerufen haben, umfassend zu kommunizieren. In diesem Bericht möchten wir nicht nur die Erfolge präsentieren, die wir gemeinsam mit unseren Partnern und Unterstützern erzielen konnten, sondern auch wichtige Themen, Kooperationen und Förderungen hervorheben, die uns besonders am Herzen liegen. Diese Aspekte sind für uns von zentraler Bedeutung, da sie aufzeigen, wie entscheidend die Unterstützung von außen für unsere Arbeit ist. Ein kontinuierliches Engagement für unsere Sache spielt eine wesentliche Rolle bei der Verwirklichung unserer großen Ziele und Visionen.

Der Fokus dieses Berichts liegt insbesondere auf der Beziehung zu Ihnen – den Menschen, die diesen Bericht in den Händen halten und sich für unsere Arbeit interessieren. Ihre Unterstützung und Ihr Interesse sind für uns von unschätzbarem Wert. Wir möchten Ihnen einen Einblick in unsere Projekte geben und aufzeigen, wie wir durch gemeinsames Handeln und Zusammenarbeit positive Veränderungen bewirken können.

Ein zentrales Thema in unserem Engagement ist die Blutspende als ein altruistischer Akt. Hierbei steht die Sicherheit der Blutspendenden sowie ein

sparsamer und ressourcenschonender Umgang mit dem gespendeten Blut im Mittelpunkt unserer Bemühungen. Die Motivation zur regelmäßigen und fortlaufenden Blutspende ist nicht nur wünschenswert, sondern bildet die Grundlage für eine stets sichere Versorgung mit lebenswichtigen Blutpräparaten.

Um dies zu gewährleisten, setzen wir fortlaufende Optimierungsprozesse in Gang, die darauf abzielen, Blutverluste zu minimieren. Zudem legen wir großen Wert auf eine moderne medizinische Betreuung der Spendenden. Wir verfügen über umfassende Kenntnisse zur Motivation der Blutspenderinnen und -spender, was es uns ermöglicht, einen stabilen Stamm an langjährig hochmotivierten Spendewilligen zu sichern. Durch diese Maßnahmen tragen wir nicht nur zur Sicherheit der Blutversorgung bei, sondern fördern auch eine Kultur des Gebens und der Solidarität in unserer Gesellschaft.

Insgesamt zeigt dieser Forschungsbericht eindrucksvoll, wie wichtig es ist, gemeinsam an einem Strang zu ziehen und wie viel Gutes wir erreichen können, wenn wir zusammenarbeiten. Lassen Sie uns weiterhin inspirieren und motivieren – für ein gemeinsames Ziel: die Gesundheit und das Wohlbefinden aller Menschen zu fördern!

Vom Start an gesund sein

Interdisziplinäre Entwicklung innovativer Therapien und Präventionsstrategien

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm | Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Ausgangslage

Um Volkskrankheiten besser diagnostizieren und therapieren zu können, ist es das Ziel der vom Bund und den Ländern unterstützten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) optimale Förderbedingungen zu schaffen. Die DZG bestehen aus mehreren Standorten und sollen insbesondere den Translationsprozess aus der Forschung in die Klinik optimieren. Da bisher ein Großteil des medizinischen Wissens auf Erwachsene ausgerichtet ist, ist die Gründung eines neuen Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ) ein wesentlicher Schritt, um gesundheitliche Störungen und deren Auswirkungen auf individuelle Lebenswege im Säuglings- Kinder und Jugendalter koordiniert beforschen zu können.

Gegenstand

Nach langwieriger Planung wird das DZKJ seit Juni 2024 durch eine zweijährige Förderung des BMBF unterstützt. Sieben Standorte wurden ausgewählt: Berlin, Göttingen, Greifswald/ Rostock, Hamburg, Leipzig/Dresden, München und Ulm. Neben Universitäten sind auch außeruniversitäre Forschungseinrichtungen beteiligt, wie das IKT Ulm. Das DZKJ fokussiert sich auf sieben Forschungsbereiche der Kinder- und Jugendmedizin, darunter seltene genetische Erkrankungen und psychosoziale Gesundheit. Zudem werden Plattformen für Gen- und Zelltherapie sowie das „Patient, Parent, Public Involvement“ (PPPI) eingerichtet. In Ulm konzentriert sich die Transfusionsmedizin auf die Entwicklung des Immunsystems und den Transfer von Erkenntnissen über

genetische Immunstörungen auf allgemeine Immunerkrankungen sowie Fortschritte in der Gen- und Zelltherapie.

Ergebnis

Der Start des DZKJ erlaubt die Entwicklung innovativer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten sowie gezielter Präventionsmethoden. Das Ziel ist Kindern- und Jugendlichen aller Entwicklungsstufen den bestmöglichen Gesundheitszustand zu ermöglichen. Die Transfusionsmedizin in Ulm trägt durch ihre Fachkompetenzen essentiell dazu bei.

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Jutta Gärtner (DZKJ-Sprecherin – Universitätskinderklinik Göttingen)

Univ.-Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin (DZKJ Standort-Sprecher Ulm)

Beteiligte Personen:

- Dr. med. Klaus Schwarz
- Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Förderung:

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Projektlaufzeit:

Derzeit in Anschubförderung:

06/2024 bis 05/2026,

Weitere Förderungszyklen avisiert



Auftragsforschung für Industriepartner

ASAHI KASEi Medical

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Baden-Baden

Ausgangslage

Die generelle Leukozytenreduktion von zellulären Blutprodukten ist in Deutschland seit über 20 Jahren obligate Praxis. Die leukozytäre Verunreinigung von Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentraten ist ein kritisches Qualitätsmerkmal, dass auch in den Spezifikationen, der in der Bundesrepublik zugelassenen Blutprodukte definiert ist (Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten). Leukozyten werden insbesondere für die Alloimmunisierung gegen Spenderantigene verantwortlich gemacht. Hier dürfen bestimmte Grenzwerte nicht überschritten werden. Bei den eingesetzten Leukozytenfiltern handelt es sich um hochspezialisierte Produkte. In der Regel werden Materialien verwendet, die zu einer Adhäsion von Leukozyten führen, es handelt sich also mitnichten etwa um eine mechanische Filtration.

Gegenstand

Der Filtrationsprozess stellt für Erythrozyten bzw. Thrombozyten ein Stressereignis dar, das gut zu charakterisieren ist. Verschiedene Faktoren spielen hierbei eine potentielle Rolle: das Ausgangsmaterial (Vollblut- versus Komponentenfiltration), die Lagerungsdauer seit dem Spendevorgang, die Lagerungstemperatur, die Filtrationsdauer, das Filtrationsvolumen, die Filtergröße, das Filtergehäuse, die Benetzung des Filters vor Filtration und weitere mehr. Schließlich sind neben der eigentlichen Filtrationseffizienz, also der Reduktion des Leukozytengehalts im Blutprodukt um mehrere Log-Stufen einerseits und der Wiederfindungsrate der Erythrozyten bzw. Thrombozyten andererseits, weitere Laborparameter, wie Hämolyseraten, Elektrolytkonzentrationen oder Thrombozytenfunktion von großer Bedeutung für die zukünftige Produktentwicklung. Weltweit gibt es nur wenige Anbieter solcher speziellen Leukozytenfilter, die wiederum die Hersteller der Entnahmebeutelsets beliefern. Die Firma Asahi Kasei aus Japan ist ein internationaler Marktführer in diesem Segment. Mit ihm verbindet uns eine über 20-jährige Partnerschaft bei der Weiterentwicklung und Evaluation neuer Filtergenerationen.

Ergebnis

Der DRK-Blutspendedienst begleitet nun schon über viele Jahre die Evaluation und das Handling neuester Filtergenerationen und hat dazu zahlreiche Testparameter unter verschiedensten Bedingungen bestimmt. Das Ergebnis sind ständig besser werdende Filtersysteme von denen auch der DRK-Blutspendedienst als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller von Blutprodukten profitiert.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. M. Müller-Steinhardt

Beteiligte Personen:

• **Dr. med. Susanne Seyboth**

Förderung:

ASAHI KASEi Medical, Japan

Projektlaufzeit:

2012 bis 2022



Drohnentransport für medizinische Versorgung

Einsatz unbemannter Luftfahrzeuge zum Transport von Thrombozytenkonzentraten

Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ausgangslage

Der Einsatz unbemannter Luftfahrzeuge (UAVs) oder „Drohnen“ hat sich in den letzten Jahren aufgrund des technischen Fortschritts als Transportoption für medizinische Versorgung in ländlichen oder unzugänglichen Regionen stark ausgeweitet. Sie haben sich in der Notfallmedizin als nützlich erwiesen, beispielsweise für die Lieferung von Defibrillatoren, Impfstoffen oder Laborproben in entlegene Gebiete. Bei Blutprodukten untersuchten Studien vor allem die Stabilität und Qualität von Komponenten wie Erythrozyten und Plasma während des UAV-Transports, während die Evidenz für Thrombozyten begrenzter war.

Gegenstand

Wir untersuchten PLT-Konzentrate von sechs vorübergehend gesperrten Spendern. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden sechs PLT-Konzentrate von sechs verschiedenen Spendern hergestellt. Diese wurden in 18 gleich große Untereinheiten aufgeteilt. Nach dem PLT-Produktionstag sowie nach Flug (DJI Matrice 300 RTK drone) bzw. Nicht-Flug wurden alle 18 Untereinheiten einer Qualitätskontrolle gemäß der Hämotherapie-Richtlinie unterzogen. Zusätzlich wurde ein PLT-Aktivierungstest mit Adenosindiphosphat (ADP) und Thrombin-Rezeptor-Aktivator-Peptid 6 (TRAP-6) wie beschrieben durchgeführt.

Ergebnis

Aufgrund des erforderlichen Bodentransports zum Flugplatz verglichen wir drei Bedingungen: a) Lagerung im Labor, b) kombinierter UAV- und Fahrzeugtransport

und c) ausschließlicher Fahrzeugtransport, um die Auswirkungen auf Funktion und Qualität der PLT zu untersuchen – insbesondere um den möglichen Einfluss des zusätzlichen Bodentransports zu differenzieren. Alle 18 PLT bestanden die Qualitätskontroll- und Aktivierungstests unabhängig vom vorherigen Transportmittel. Dies zeigte, dass weder der zusätzliche Bodentransport noch der 30-minütige UAV-Flug negative Auswirkungen auf die PLT hatten.

Projektleitung:

Prof. Dr. med. Axel Pruß

Beteiligte Personen:

- Teresa Funk-Hilsdorf
- Kerstin Koehler
- Beniam Assefa
- Katrin Fleischhauer
- Thomas Leitert
- Eik Vettorazzi

Kooperationen:

- Deutsches Herzzentrum der Charité, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
- KomRe AG, Berlin, Deutschland
- Uni.-Prof. Dr. med. Friedrich Köhler

Förderung:

Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz

Projektlaufzeit:

2021 bis 2024



Inklusives Management von Ehrenamtlichen im Rahmen der Blutspendetermine

Social Impact Research Lab – Institut für Transfusionsmedizin Berlin

Ausgangslage

In Deutschland sind circa 30 Millionen Ehrenamtliche in unterschiedlichen thematischen Sektoren aktiv. Jeder dieser Sektoren unterscheidet sich nicht nur im thematischen Schwerpunkt, sondern auch in den organisatorischen Strukturen sowie den individuellen Unterschieden der Ehrenamtlichen. Demnach sind Ergebnisse aus unterschiedlichen Bereichen nur bedingt auf andere zu übertragen. Dies stellt eine besondere Herausforderung für das Ehrenamt in der Blutspende dar, denn die Ehrenamtsforschung in diesem Bereich befindet sich ganz am Anfang.

Gegenstand

Generell ist zu beobachten, dass sich die Form des ehrenamtlichen Engagements verändert. So steigt die Anzahl von situativem, oder episodischem Engagement im Vergleich zum klassischen, organisationsbezogenen Engagement. Dies stellt eine gravierende Herausforderung für das Ehrenamtsmanagement in Strukturen, wie die der DRK Gliederungen dar. Auch wenn das Deutsche Freiwilligen Survey in den letzten 20 Jahren einen leichten stetigen Anstieg des ehrenamtlichen Engagements in Deutschland verzeichnet hat, so ist die Gewinnung von Engagierten in der Blutspende, Praxis-Berichten zu Folge, eine große Herausforderung. Zusätzlich häufen sich empirische Studien, die soziale Ungleichheit nicht nur bei der Blutspende, sondern auch im Ehrenamt zeigen. Diese Ungleichheiten entstehen durch vorherrschende Barrieren, und Schwellen, die den Zugang zum Ehrenamt für marginalisierte Gruppen erschweren.

Zur Entwicklung eines nachhaltigen und inklusiven Ehrenamtsmanagements ist der erste Schritt eine empirische Grundlage zu schaffen. Demnach ist eine umfassende Analyse von strategischen Voraussetzungen und organisatorischen Herausforderungen im Management von Engagierten notwendig. Zusätzlich bedarf es der Identifizierung von bereits erfolgreich umgesetzten Rekrutierungs- und Bindungsmaßnahmen und

dem Verständnis individueller Unterschiede von Ehrenamtlichen in der Blutspende. Zudem ist eine Identifizierung der demografischen Eigenschaften der Ehrenamtlichen in der Blutspende notwendig, um bereits bestehende Forschungsergebnisse eines erfolgreichen Ehrenamtsmanagements zielgerichtet in die Praxis zu übersetzen.

Im Rahmen der neugegründeten Arbeitsgruppe Engagement 2030 des Social Impact Research Labs – eine Kooperation der DRK Blutspendedienste Nord-Ost und Baden-Württemberg Hessen sowie der Universität Hamburg – liegt demnach der Fokus auf der Umsetzung von empirischen Projekten, die eine praktische und wissenschaftliche Relevanz haben, um die Ehrenamtsforschung im Bereich der Blutspende voranzutreiben. Die Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe zielen ab auf eine Darstellung der organisatorischen Strukturen, die Identifizierung nachhaltiger Rekrutierungs- und Bindungsmaßnahmen, die Identifizierung individueller Unterschiede in den Engagement-Präferenzen von Ehrenamtlichen, ein Verständnis für die Wichtigkeit von Flexibilität im Ehrenamt sowie die Identifizierung individueller Unterschiede von Ehrenamtlichen in der Blutspende.

Ergebnis

In einer ersten qualitativen Studie (semi-strukturierte Interviews) mit EhrenamtskoordinatorInnen (N = 12) unterschiedlicher DRK Gliederungen und DRK Blutspendedienste zu den aktuellen Herausforderungen im Ehrenamtsmanagement, zeigte sich, dass die Gewinnung von neuen Ehrenamtlichen sowie die Bindung von bereits Engagierten konstante Themen sind. Ebenfalls wurde deutlich, dass es wenig formell vorgegebene Standards zum Management von Engagierten gibt. Demnach entscheiden die DRK Gliederungen selbst, wie sie das Ehrenamtsmanagement gestalten. In den Interviews wurden einige Best-Practices zur Rekrutierung von neuen Ehrenamtlichen genannt.



- Persönlicher Kontakt in der Ansprache funktioniert, besonders, wenn es wiederholte Interaktionen gibt
- Strategische Öffentlichkeitsarbeit mit konkreten Bedarfen
- Offene und klare Kommunikation über die Eigenschaften der ehrenamtlichen Tätigkeit
- Hervorheben der Vorzüge eines Engagements in der Blutspende – kein wöchentliches Commitment oder intensives Training vorab notwendig.

Bezüglich der Bindung von Ehrenamtlichen wurden folgende Strategien als Best-Practices identifiziert:

- Match zwischen interessierten Ehrenamtlichen und der Tätigkeit kuratieren, um eine Passung zwischen den Vorstellungen der Interessierten und den Anforderungen der ehrenamtlichen Tätigkeit sicherzustellen
- Persönlicher Kontakt, positive Feedback Kultur und Spaß
- Strukturierte Wertschätzungen von Ehrenamtlichen (z.B. frühzeitige Ehrungen, Ehrenamtskarte).

Als besondere Herausforderungen wurden Konflikte zwischen Haupt- und Ehrenamt genannt, starke zeitliche Belastungen von Ehrenamtlichen durch Mehrfachengagement, welche vor allem im Katastrophenfall eine Herausforderung für die Blutspende darstellt, und die Schwierigkeit interessierte Ehrenamtliche in bereits bestehende Ehrenamtsgruppen zu integrieren. Ebenfalls zeigte sich, dass Best-Practices in bestimmten DRK

Gliederungen gut funktionieren, jedoch regionale Unterschiede eine generelle Empfehlung erschweren.

Fazit dieser Interviews ist, dass Rekrutierung von neuen Ehrenamtlichen in Kombination mit strukturierten Bindungsmaßnahmen gedacht und umgesetzt werden muss, um das Ehrenamtsmanagement nachhaltig zu gestalten. Weitere qualitative und quantitative Forschung ist notwendig, um zu identifizieren welche Faktoren und Kontexte, Strategien des Ehrenamtsmanagements nachhaltig und erfolgreich machen.

Projektleitung:

Dr. Lena Kristin Kunz, Projektleitung AG Engagement 2030, Dr. Sigrun Leipnitz, Studienleitung Spenderbeziehungsmanagement

Beteiligte Personen:

- Sarah Fenske (Universität Hamburg),
- Alexander Rödl (Universität Hamburg),
- Prof. Dr. Silke Boenigk (Universität Hamburg)

Kooperationen:

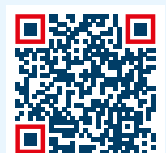
- Universität Hamburg, Professur für BWL, insb. Management von Öffentlichen, Privaten und Nonprofit Organisationen

Förderung:

intern

Projektlaufzeit:

2024 bis 2027



Leben schenken - Stammzellen spenden

Deutsche Stammzell-Spenderdatei (DSSD)

Seit Anfang der achtziger Jahre setzen sich die regionalen Spenderdateien, die sich in dem Verbund der Deutschen Stammzellspenderdatei (DSSD) im Jahr 2007 zusammengeschlossen haben, für die Knochenmark- und Blutstammzellspende ein. Aufgrund der Einbindung der Deutschen Stammzellspenderdatei in die Blutspendedienste Baden-Württemberg-Hessen, Nord und Ost des Deutschen Roten Kreuzes konnten die Leistungen für die Spender- und die Patientenversorgung nachhaltig gesichert und verbessert werden. Die einzelnen Institute der DSSD haben es sich zur Aufgabe gemacht, möglichst vielen Patientinnen und Patienten mit einer passenden Stammzell- oder Knochenmarkspende zu helfen. Durch die Struktur der DSSD haben Spendewillige den Vorteil, regional betreut zu werden. Dies zeigen die Verbunddateien in ihrem gemeinsamen Internetauftritt:

Die DSSD zählt zu den vier größten Spenderdateien in Deutschland mit ungefähr 340.000 registrierten Spenderinnen und Spendern. Durch gemeinsame Aktionen wie z. B. „Uni hilft“ und „Blutspender werden Stammzellspender“, möchte die DSSD insbesondere auch jüngere Spendewillige ansprechen. Jede einzelne der DSSD-Dateien plant und organisiert in ihrer Region darüber hinaus noch zusätzliche Typisierungsaktionen und Informationsveranstaltungen. So wird der Erhalt eines hoch-differenzierten Pools von Spendenwilligen nachhaltig gesichert und gewährleistet so die schnelle und sichere Bereitstellung von Blutstammzell- und Knochenmarkspenden im Bedarfsfall. Bei den vielen Helfenden, haupt- und ehrenamtlichen Mitarbeitenden, Verwandten und Bekannten von Patientinnen und Patienten sowie den unzähligen freiwilligen Spendewilligen möchten wir uns an dieser Stelle herzlichst bedanken.

Alle Regionaldateien sind in das Zentrale Knochenmarkspenderregister Deutschland (ZKRD) eingebunden, welches weltweit mit anderen, internationalen Registern verbunden ist. Das ZKRD wurde vor 30 Jahren als Tochtergesellschaft des

DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH gegründet. Das ZKRD ist die zentrale nationale Koordinationsstelle für die weltweite Vermittlung von Blutstammzell- oder Knochenmarkspenden. Insgesamt sind in Deutschland über 10 Millionen Spendewillige registriert. Weltweit besteht über das ZKRD-Zugriff auf mehr als 41 Millionen Spenderinnen und Spender, um geeignete „Lebensretter“ für an Blutkrebs oder anderen schweren Störungen des blutbildenden Systems erkrankten Menschen zu finden.

Für den klinischen Erfolg einer Stammzelltransplantation ist eine möglichst vollständige Übereinstimmung der HLA-Gewebemerkmale zwischen der spendenden Person mit denen eines Empfängers notwendig. Daher arbeiten unsere akkreditierten immungenetischen Labore mit modernsten und spezialisierten molekular-biologischen Verfahren, um einen bestmöglichen Transplantationserfolg zu gewährleisten. Seit über 35 Jahren sind unsere wissenschaftlich tätigen Mitarbeitenden zudem auf nationaler und internationaler Ebene durch ihre Forschungsarbeiten an wissenschaftlichen Entwicklungen beteiligt. Sie tragen durch die universitäre Lehre - insbesondere auf dem Gebiet der Immungenetik - entscheidend zur Aus-, Weiter- und Fortbildung von akademischen und technischen Fachkräften bei.

Die Stammzellentnahmen erfolgen in den spezialisierten und akkreditierten Spende-Abteilungen unserer regionalen Institute. Derzeit spenden jährlich über 200 DSSD-Spender für Patienten auf der ganzen Welt Blutstammzellen oder Knochenmark. Hinzu kommen rund 1.000 weitere Stammzellentnahmen im Auftrag von anderen Spenderdateien.





Olaf Kühl nennt Lizzie Bell seinen „genetischen Zwilling“. Lizzie nennt Olaf ihren „Lebensretter, ihren Helden“. Olaf lebt in Esslingen. 2010 ließ er sich als Stammzellspender bei der DSSD Rhein-Neckar registrieren. 2013 spendete er für die damals 19-jährige Lizzie aus Tuscon/Arizona (USA) Knochenmark. Elf Jahre nach der Spende trafen sich die beiden 2024 zum ersten Mal. Olaf: „Es ist unglaublich. Plötzlich gibt es ein Gesicht zu einer Person, von der ich 10 Jahre überhaupt nicht wusste, ob ich ihr mit meiner Spende helfen konnte. Für mich ist Lizzie wie eine Schwester. Tatsächlich sind wir ja auch genetische Zwillinge und haben eine weitgehend identische Übereinstimmung der für eine Stammzellspende wichtigen Gewebemerkmale.“ Lizzie: „Elf Jahre nach meiner Knochenmark-Transplantation lebe ich ein überwältigendes Leben, nur wegen dem Mann, der gerade neben mir steht. Für mich ist er ein Freund, ein Held, ein Bruder. Nicht nur für mich, sondern für meine ganze Familie.“

It's a Match

Die Kampagne

Mit der Kampagne „It's a Match“ präsentieren wir ungleiche Blutspender-Duos und verdeutlichen dabei: Dein Bluttyp wird dringend gebraucht! Die Aktion „It's a Match!“ zeigt verschiedene Personen, die durch eine identische Blutgruppe eine lebenswichtige Verbindung haben. Manchmal passen zwei Menschen perfekt zusammen, ohne es selbst zu ahnen. Auf den ersten Blick scheinen sie aus völlig unterschiedlichen Welten zu stammen, doch wenn man ganz genau hinschaut – direkt ins Blut hinein –, erkennt man, dass sie wie füreinander geschaffen sind, obwohl sie zumeist kaum unterschiedlicher sein könnten.

Die Kampagne „It's a Match!“ möchte den Fokus auf das Wesentliche im Leben lenken: das, was uns alle miteinander verbindet – unser Blut. Vorgestellt werden Porträts von jeweils zwei Menschen, die auf den ersten Blick kaum Gemeinsamkeiten besitzen. So begegnet etwa der rebellische Punk der eleganten Prinzessin, der junge Mann der älteren Dame oder der freie Geist eines Hippies dem geschäftigen Business-Menschen. Auf den ersten Blick scheinen diese Paare wenig gemeinsam zu haben, doch das eine, das sie verbindet, hält ein Leben lang: ihre passende Blutgruppe!

Die Blutspende des einen an den schwerkranken anderen macht sie zum idealen Paar. Die Kampagne „It's a Match“ erzählt genau diese Geschichten. Eure Geschichten!



EINFÜHRUNG



MAKING OF

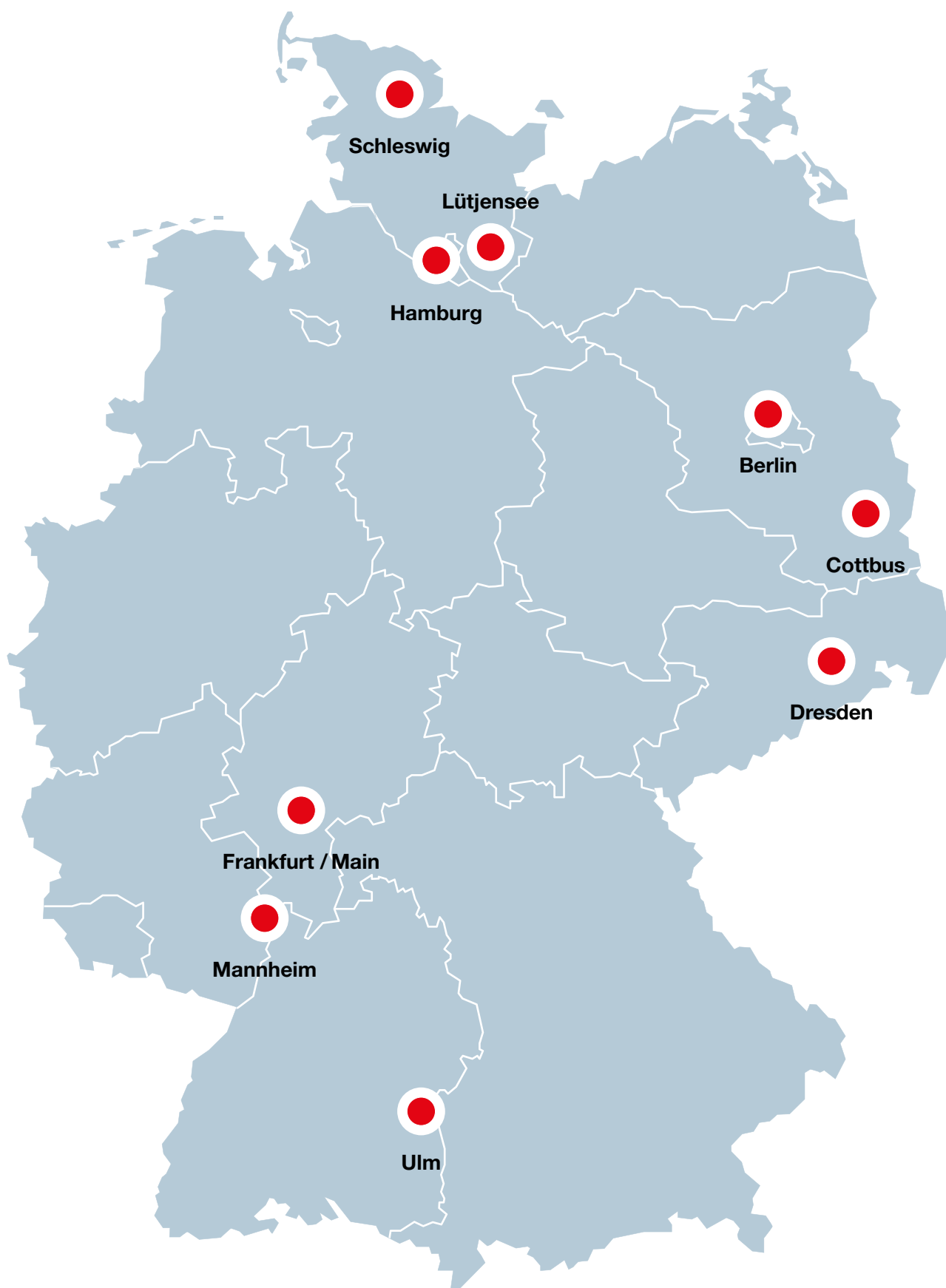


TRUE STORY



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 keinem geholfen werden. 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.”



500 Milliliter Leben

Der Blutspende Podcast

Wussten Sie, dass es nur 500 Milliliter Blut braucht, um bis zu drei Leben zu retten? In "500 Milliliter Leben" erzählen wir Blutgeschichten, geben Einblicke hinter die Kulissen, sprechen mit Gästen und beleuchten das Thema Blut spenden & Leben retten von allen Seiten: Hier gibt es bewegende Geschichten und faszinierende Zusammenhänge zur Blutspende.



KOSTENLOSE BLUTSPENDER HOTLINE
0800 11 949 11
Montag - Freitag, 08:00 bis 17:00 Uhr



Promotionen, Habilitationen und Preise

Thesis / Promotion				
Titel	Name	Thema	Standort	Jahr
Dr. med.	Isabella Catharina Wiest	Thrombozytäre und inflammatorische Merkmale bei Alzheimer-Patienten und deren Beeinflussung durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren.	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2021
Dr. med.	Jan Portegys	Establishing a regional registry of genotyped blood donors for extended match transfusions.	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2021
Dr. sc. hum.	Marion Eryilmaz	Development of a noninvasive prenatal test for the determination of fetal blood cell antigens.	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2021
Dr. med.	Johanna Kirschall	Ex vivo functionality of Cold-stored platelets	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2022
Dr. sc. hum.	Tatyana Sevastyanova	Analysis of macrophage responses to titanium nanoparticles in hyperglycemic conditions	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2022
Dr. med.	Malik Jessen	Transkriptomweite Auswirkungen der pulsierenden Magnetfeldtherapie auf proinflammatorisch stimulierte 3D-Sehnenzellkonstrukte	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2022
Dr. med.	Daniela Regina Drees	Regulation des Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) auf Phagozyten durch den alternativen Aktivierungsweg des Komplementsystems	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2022
Dr. med.	Charlotte Mangold	GMP-konforme Generierung humaner regulatorischer B-Zellen zur Therapie der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2022
Dr. med.	Linjohn Kurz	Entwicklung eines GMP-konformen Maturierungsprozesses für plasmazytoide dendritische Zellen zur Induktion tumorspezifischer T-Zellen	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2022
Dr. med.	Anja Felsen	Generierung und Modulation Granzym B-exprimierender regulatorischer B-Zellen durch exogene Faktoren	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2022
M.Sc.	Andreas Witzemann	Endothelial cells as ex vivo model of heparin-induced thrombocytopenia	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2022
Dr. med.	Claudia Ruhland	Der Einfluss verschiedener Substanzen auf das Differenzierungsverhalten der Zelllinie K562	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2022
M.Sc. PBT	Insa Nibbe	Genetische und zellbiologische Experimente zu einer heterozygoten MYB-Variante bei zwei immundefizienten Patienten	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2022
M.Sc. PBT	Tobias Arnold	Characterization of the ARTEMIS interaction domain of DNA-PKcs	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2022

Titel	Name	Thema	Standort	Jahr
Dr. med.	Laura Matuschik	The impact of hyperglycemia on CD163-mediated scavenging of hemoglobin-haptoglobin complexes in human primary monocyte-derived macrophages	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2023
Dr. sc. hum.	Clemens Böcker	Flow Morphometry of Red Blood Cell Storage Quality Based on Neural Networks	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2023
Dr. med.	Foteini Christodoulou	Bedeutung der CLEC-2/ Podoplanin Interaktion für die Thrombozytenfunktion	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2023
Dr. med.	Susann Schneider	Induktion von Apoptose durch Arsentrioxid und Antimontrioxid in hämatologischen Neoplasien – von den Grundlagen bis zur klinischen Anwendung	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2023
Dr. med.	Wanda Weiß	Untersuchungen des T-Zell-stimulatorischen Effekts plasmazytoider dendritischer Zellen	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2023
Dr. med.	Johanna Veh	Induktion Granzym B-exprimierender regulatorischer B-Zellen mit Phorbol-12-Myristat-13-Acetat	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2023
Dr. med.	Sarah Blecher	Einfluss der ABO-Blutgruppen-Antigene auf die in vitro Erythropoese von hämatopoetischen Stammzellen	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2023
M.Sc.	Nivedha Murali Shankar	Preclinical Testing and Characterization of CAR-NK cells in zebrafish Xenografts	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2023
M.Sc.	Leonie Hardt	Effects of CXCR4 Signaling on B Cell Development and Maturation	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main	2023
Dr. med.	Melina Eptig	In vivo haemostatic function of CSP	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023
Dr. med.	Brigitte Weidenthale	clot forming of CSP and interactions with other cell types	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023
Dr. med.	Laura Obermaier	PLT Calcium signalling in sepsis patients	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023
Dr. med.	Caroline Oberholz	The role of IgG-FcγRIIIa axis in platelets and thrombopoiesis in sepsis	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023
Dr. med.	Günalp Uzun	Platelet activation and immune response against platelet factor 4 in COVID-19 patients and after SARS-CoV-2 vaccination	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023
Dr. med.	Jamal Kinan	Immuntherapie-induzierte Immunthrombozytopenie unter der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren: Eine retrospektive Studie	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023

Titel	Name	Thema	Standort	Jahr
M.Sc.	Janett Pappermann	Exploration des diagnostischen Potentials der Raman-Spektroskopie zur Detektion fibrotischer Remodeling-Prozesse	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2024
Dr. med.	Jiao Zhen	Analysis of the titanium-induced pro- and anti-inflammatory factors in monocyte-derived and tissue macrophages of patients with orthopedic implants	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim	2024
Dr. sc. hum.	Erika Erika	The immunomodulatory and pro-regenerative capacity of mesenchymal stromal cells and their therapeutic use for kidney disease	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2024
Dr. med.	Julian Gebauer	Vergleichende Analyse von retinalen Perizyten und Fett-abgeleiteten mesenchymal stromalen Zellen vor dem Hintergrund hyperglykämischer Modifikationen der extrazellulären Matrix im Rahmen der diabetischen Retinopathie	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2024
Dr. med.	Lina Susana Silva Bermudez	Human macrophage programming by GDF-15	Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim	2024
Dr. rer. nat.	Viktoria Jakl	Mesenchymal stromal cells for clinical applications: studies on growth requirements as basis for optimization of manufacturing conditions	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2024
Dr. med.	Lorin Julian Loacker	Untersuchung der sPD-L1 Plasmaspiegel bei PNH-Patienten und PD-L1 Expression bei in vitro Komplementaktivierung	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2024
Dr. med.	Dimitriou Evripides	Optimization of plasmacytoid dendritic cell maturation for its development as cellular immunotherapeutic product	Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Fakultät Ulm	2024
PhD	Wiebke Rackwitz	Genome-scale CRISPR/Cas9 screening for cancer cell genes mediating resistance to NK cell cytotoxicity	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2024
Dr. med.	Sophie Li	Neuartige Technologie zur Detektion, Spezifizierung oder Depletion irregulärer Antikörper im Kell Blutgruppensystem	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main	2024
Dr. med.	Miriam Wagner	Untersuchungen zu Signaltransduktionsdefekten bei thrombozytären Erkrankungen	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024
Dr. med.	Alan Bareiß	Immunantwort auf SARS-CoV-2 -Vakzine	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024
Dr. med.	Oleg Hidiatov	Thrombozytopathie bei Patienten unter venovenöser und venoarterieller ECMO-Therapie	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024

Habilitation				
Titel	Name	Thema	Standort	Jahr
PD Dr. med. Dr. rer. nat.	Stephan Künzel	Pharmakologische Interventionen zur Erforschung und Modulation fibrotischer Signalkaskaden	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2022
PD Dr. med.	Karina Althaus	Charakterisierung von antikörpervermittelten thrombotischen Thrombozytopenien	ZKT- Zentrum für klinische Transfusionsmedizin Tübingen	2023
PD Dr. med.	Jan Schroeter	Einflussfaktoren auf das corneale Endothel organkultivierter Spenderaugenhornhäute	ZTB - Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin	2024

Awards					
Preis/ Award	Titel	Name	Thema	Standort	Jahr
DGTI Best Abstract Award	Dr.	Romy Kronstein-Wiedemann	SARS-CoV-2 infects red blood cell progenitors and dysregulates hemoglobin and iron metabolism	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2022
DGTI Best Abstract Award	M.Sc.	Wiebke Rackwitz	CAR-mediated retargeting of NK cells overcomes tumor immune escape based on ICAM-1 downregulation	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2022
DGTI Best Poster Award	Drs.	Romy Kronstein-Wiedemann / Sarah Blecher	Transcriptional regulation of ABO blood group antigens expressions and its impact on erythropoiesis	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2022
Posterpreis BSD-Forschungsseminar Hamburg	PhD Dr.	Frank Radecke	"Prime Editing" – First steps to evaluate its gene modification performance in human hematopoietic CD34+ stem cells	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm	2022
DGfI Tagung 2023 "Best Short talk"	Prof. Dr. biol. hum.	Ulrich Pannicke	A multimorphic mutation in IRF4 causes human autosomal dominant combined immunodeficiency	Institut für Klinische Transfusionsmedizin	2024
DGTI Reinhold-Eckstein-Investigator-Award	M.Sc.	Nivedha Murali Shankar	Zebrafish as a novel in vivo model to assess CAR-NK cell efficacy against metastatic breast cancer	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2023
DGTI Promotionspreis	Dr. med.	Jan Zlamal	Autoantibody-induced desialylation of platelets in immune thrombocytopenia: Potential impact on platelet function and survival	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023
DGTI Promotionspreis	Dr. med.	Günalp Uzun	Platelet activation and immune response against platelet factor 4 in COVID-19 patients and after SARS-CoV-2 vaccination	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2023

Preis/ Award	Titel	Name	Thema	Standort	Jahr
DGTI Promotionspreis	Dr. med.	Elisabeth Ehrend	Entwicklung eines innovativen Testsystems für die Detektion, Spezifikation und Depletion von erythrozytären, granulozytären und therapeutischen Antikörpern	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main	2023
Best Abstract Award DGTI	Dr. med.	Patricia Quade-Lyssy	Automated TCRab/CD19-depletion of stem cell grafts	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main	2023
DGTI Best Poster Award	Dr.	Jiri Eitler	Dual targeting of CAR-NK cells to PD-L1 and HER2 facilitates specific elimination of cancer cells of solid tumor origin and overcomes immune escape by antigen loss	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2023
DGTI Best Poster Award	Dr.	Romy Kronstein-Wiedemann	Impaired RBC functionality in Long-COVID patients: enhanced formation of COHb and accumulation of toxic porphyrin intermediates as possible triggers of chronic fatigue and anemia	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2024
Cell Therapy Symposium in Heidelberg Best Abstract Award	Dr.	Jiri Eitler	Dual targeting of CAR-NK cells to PD-L1 and HER2 facilitates specific elimination of cancer cells of solid tumor origin and overcomes immune escape by antigen loss	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2024
DGTI Best Poster Award	Dr. med. Dr. rer. nat.	Stephan Künzel	Immunotherapies beyond cancer: repurposing sibrotuzumab and NK-cells as a synergistic approach to treat fibrosis	Institut für Transfusionsmedizin Dresden	2024
GTH Best Poster Award	Dr. med.	Günalp Uzun	Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after adenovirus infection due to heparin-independent anti-PF4 antibodies	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024
pägGTH Best Poster Award	Dr. med.	Günalp Uzun	Influence of platelet glycoprotein-specific monoclonal antibodies on platelet and megakaryocyte phenotypes	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024

Preis/ Award	Titel	Name	Thema	Standort	Jahr
pägGTH Best Poster Award	PD Dr. med.	Karina Althaus	Procoagulant platelets: A potential compensatory mechanism in hemophilia A and its impact on bleeding severity in patients with hemophilia A	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024
Faktor Bayer	PD Dr. med.	Karina Althaus	Fibrinolyse als Spieler der Balance in der Hämostase bei Hämophilie?	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024
Günter Landbeck Excellence Award	PD Dr. med.	Karina Althaus	Procoagulant platelets: A potential compensatory mechanism in hemophilia A and its impact on bleeding severity in patients with hemophilia A	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024
GTH Best Poster Award	PD Dr. med.	Karina Althaus	Hereditary Bleeding disorders	Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) Tübingen	2024

NextGeneration – The future is now

Förderung von exzellenten Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern

Der DRK-Blutspendedienst fördert aktiv den wissenschaftlichen Nachwuchs an den verschiedenen Forschungsstandorten. Dies geschieht auf der Basis eines intensiven Austausches zwischen den unterschiedlichen Bereichen der Transfusionsmedizin: der klinischen Routine, der klinisch-translationalen Forschung und der Grundlagenforschung.

Unsere Forschung orientiert sich an den Prinzipien der guten wissenschaftlichen Praxis, die durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) aufgestellt wurden. Unsere interne Forschungsrichtlinie regelt daher verbindlich 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.

Strukturierte Förderprogramme in Kooperation mit den örtlichen Fakultäten und Hochschulen ermöglichen exzellentes wissenschaftliches Arbeiten. Dies spiegelt sich u.a. in einer Vielzahl

an hervorragenden wissenschaftlichen Arbeiten wider, die zu erfolgreichen Bachelorarbeiten, Masterarbeiten und Promotionen geführt haben.

Aktuelle Wissenschaftspreise internationaler Fachgesellschaften und Stiftungen prämierten hervorragende Wissenschaft.

Generell sind Stiftungen durch den Einsatz von Fördergeldern ein für die Nachwuchsförderung wesentlicher Baustein. So werden u.a. 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.

Gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI) ermöglichen wir es unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, auch über die Grenzen des Blutspendedienstes hinaus, mit anderen Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern in Kontakt zu treten und fördern aktiv den wissenschaftlichen Austausch im Fach Transfusionsmedizin.

In besonderer Hinsicht ist hier die Initiative „Junior Academy Hemotherapy“ der DGTI zu erwähnen, die federführend von Herrn Prof. Dr. Tamam Bakchoul (Tübingen) geleitet wird und an der wir uns nicht nur durch die Entsendung von jungen Kolleginnen und Kollegen, sondern auch durch die aktive Mitarbeit von etablierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern unseres Blutspendedienstes maßgeblich beteiligen.





Alle Bilder 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, September 2025, Mannheim





Die Vorsitzenden der Session (v.r.) Univ.-Prof. Dr. med. Daniela Krause, Mainz und Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Tübingen

Wir begrüßen die Initiative „NextGen Transfusion Medicine“, die von Mitgliedern der „Junior Academy Hemotherapy“ auf eigene Initiative hin gegründet worden ist und als eigenständige Kommission innerhalb der DGTI sich insbesondere für die Belange neuer Kolleginnen und Kollegen im Fach Transfusionsmedizin einsetzen wird.

Auf der 58. DGTI-Jahrestagung im September 2025 in Mannheim konnte sich die Initiative erfolgreich präsentieren und für ihre Anliegen werben. Als Blutspendedienst werden wir, auch im eigenen Interesse der Nachwuchsförderung und der Ausbildung zukünftiger Führungskräfte, dieses Vorhaben unterstützen.

Hierbei 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 stattfindendes 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-Forschungsnetzwerk 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.



Kooperationen

und Partnerschaften

Unser DRK-Forschungsnetzwerk arbeitet mit gegenseitiger Unterstützung von über 100 Forschungspartnern an verschiedenen Forschungsstandorten zusammen. Zu diesen Partnerinstitutionen gehören international anerkannte Universitäten sowie zahlreiche Universitätskliniken in ganz Europa. Überdies zählen auch Einrichtungen wie das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) sowie Institute wie das Paul-Ehrlich-Institut und das Robert-Koch-Institut zu unseren Kooperationspartnern. Nicht zuletzt sollen auch unsere Partner aus der Pharma- und Medizintechnikbranche Erwähnung finden.

Jeder einzelne Forschungsstandort besitzt eigene, spezifische Schwerpunkte in der Forschung. Insgesamt engagieren sich hier mehr als 250 Forschende und wissenschaftliche Assistentinnen und Assistenten, um die in diesem Bericht beschriebenen Forschungsprojekte voranzutreiben. Dabei ist nicht an jedem Standort jedes methodische Know-how oder jede technische Ausstattung gleichermaßen verfügbar.

Aus diesem Grund schätzen und fördern wir die äußerst wertvollen Kooperationen sowohl zwischen den einzelnen Standorten als auch mit unseren externen Partnern.

Universitäten / Fakultäten:

- 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
- University of Ljubljana, Slovenia
- University of Washington, Seattle, WA, USA
- Washington University, St. Louis, Missouri, USA

Zentren und Organisationen:

- Ärztezentrums 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



Universitätsklinika:

- AKH - Medizinische Universität Wien, Österreich
- Charité, Berlin
- Karolinska University Hospital, Stockholm, Schweden
- KGU – Klinikum der Goethe Universität, Frankfurt am Main
- Universitätsklinikum Dresden
- Universitätsklinikum Heidelberg
- 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:

- Technische - Hochschule Mannheim
- HFU - Hochschule Furtwangen, Fakultät Gesundheit, Sicherheit, Gesellschaft
- University of Applied Sciences Darmstadt

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



IKT | Institut für Klinische Transfusionsmedizin

und Immungenetik Ulm

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, immunhämatologischen, 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.





universität
uulm

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 Gewebemerkmale (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 immunhämatologische 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.

**IKT | Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Immungenetik Ulm gGmbH**

Helmholtzstraße 10 – 89081 Ulm

Tel.: +49 731 150 0

Fax.: +49 731 150 575

Institutsleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier



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- und DAkKS akkreditiert.

Blutspende

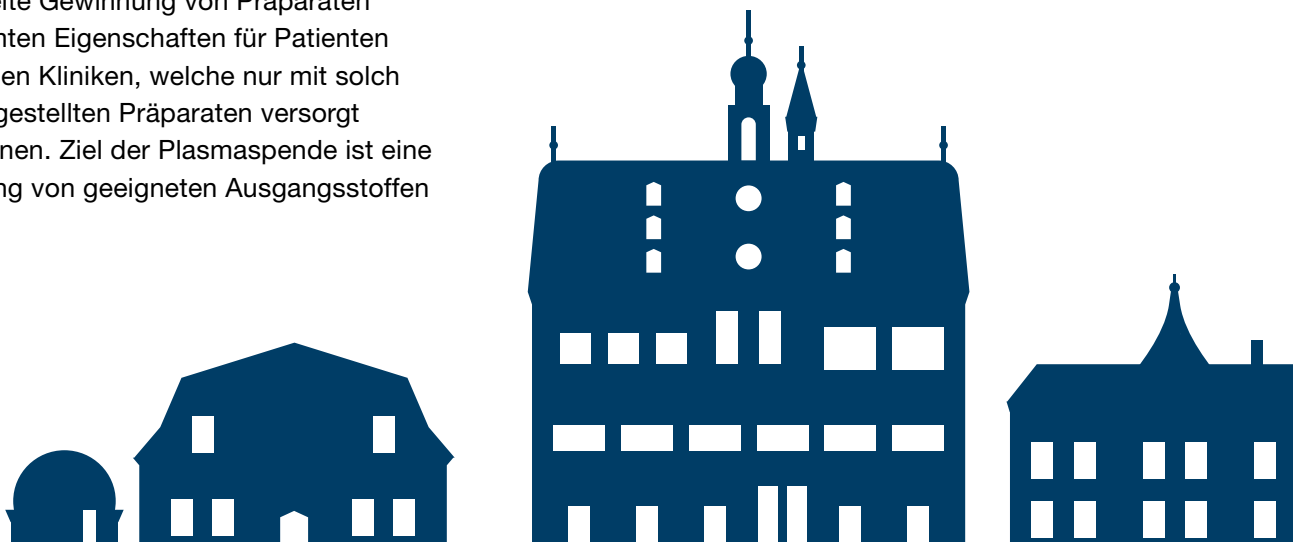
Am Standort Tübingen sind Blut-, Plasma- und Thrombozytenspenden nach Terminvereinbarung möglich. Über die regionale Versorgung mit Routineblutprodukten hinaus, können durch die gezielte Einbestellung von Blutspendern auch Patienten überregionaler Kliniken mit seltenen Blutgruppenmerkmalen versorgt werden.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

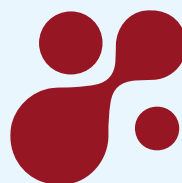
für weiterverarbeitende Betriebe, um hieraus z.B. spezielle Blutgerinnungs- Präparate herstellen zu können.

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. Ein weiterer Fokus liegt auf der Hämophilieforschung, in der wir in letzter Zeit bedeutende Fortschritte erzielt haben. Aktuelle Forschungsthemen:

- Evaluation von kaltgelagerten Thrombozytenkonzentraten für die klinische Anwendung
- Untersuchung von Signaltransduktionswegen und Zytoskelettdynamik bei Immunzytopenien
- Untersuchung der Megakaryopoiese und Thrombopoiese bei Immunzytopenien
- Immunthrombose: diagnostische und klinische Fragestellungen
- Klinische Fragestellungen bei Hämophilie, insbesondere im Kontext neuer Therapiestrategien und individualisierter Substitutionstherapie





ZKT Tübingen
gGmbH

**ZKT | Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin
Tübingen gGmbH**

Otfried-Müller-Str. 4/1 – 72076 Tübingen

Tel.: +49 7071 29 81602

Fax.: +49 7071 29 5420

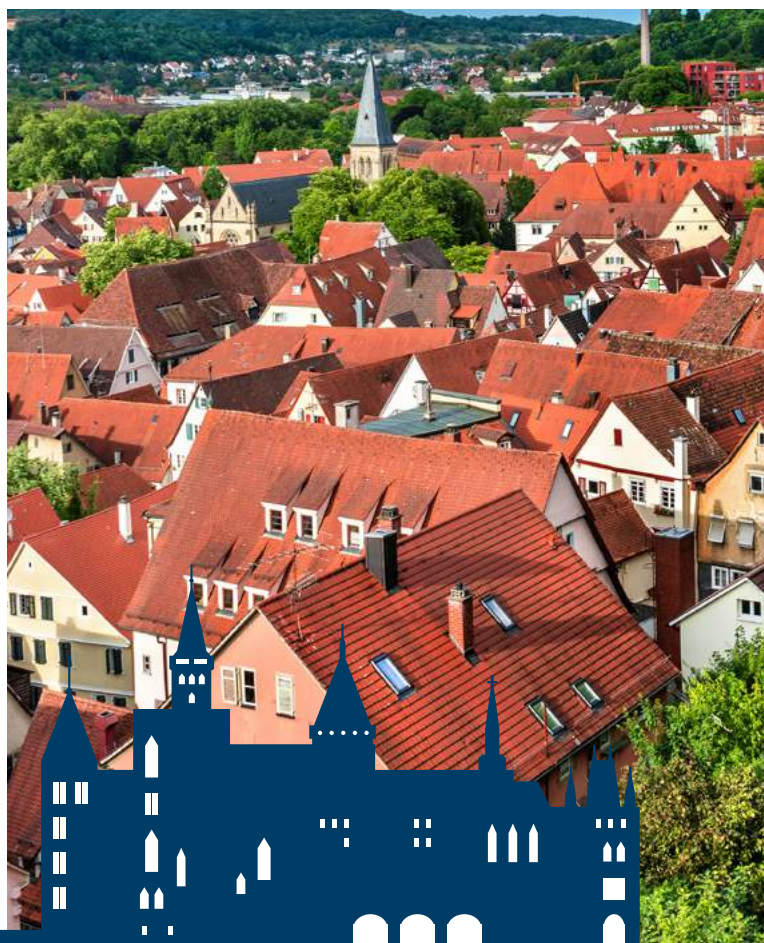
Institutsleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

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. Zukünftig werden wir auch unsere Forschung im Bereich Hämophilie weiter ausbauen und neue diagnostische und therapeutische Ansätze für diese komplexe Gerinnungsstörung entwickeln.



Institut für Transfusionsmedizin und

Immunhämatologie Baden-Baden

Aufgabe

Das Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Baden-Baden mit 205 Mitarbeitern am Standort Baden-Baden und 61 in Villingen-Schwenningen stellt die Versorgung von über 35 Krankenhäusern in Baden-Württemberg mit Blutprodukten und dem kompletten Spektrum der transfusionsmedizinischen Diagnostik sicher. Neben den Abteilungen Immunhämatologie und mobile Spende, sind eine zentrale Teamvorbereitung, das Zentrallager mit Qualitätskontrolle, sowie der Spenderservice mit Archivierung angesiedelt. Das Institut stellt ferner die externe Laborleitung für 4 Kliniklabore und die Funktion des Qualitätsbeauftragten Hämotherapie für 12 Einrichtungen. (Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2000, Akkreditierung nach DIN EN ISO 15185).

Blutspende

An den Standorten Baden-Baden und Villingen-Schwenningen sind jeweils 6 bzw. 5 mobile Entnahmeteams angesiedelt, die mit mehr als 1200 bzw. 900 Teameinsätzen ca. 126.000

bzw. 100.000 Vollblutspenden pro Jahr entgegennehmen. Der Aufgabenschwerpunkt des Instituts liegt somit in der breiten Versorgung mit Standardblutprodukten. Darüber hinaus unterhält das Institut eine stationäre Spende-einrichtung für Eigenblutspenden bzw. ambulante Transfusionen.

Forschung

Aufgrund seines Aufgabenschwerpunkts als immunhämatologisches Referenzlabor für zahlreiche Einsender aus dem ganzen Bundesgebiet bzw. ganz Europa ist das Institut seit jeher in der serologischen Forschung aktiv und hat zahlreiche Case-Reports veröffentlicht bzw. war an der Identifizierung neuer Blutgruppenantigene beteiligt. Seit Jahren produziert das Institut ferner ein Spezialzellpanel, a ca. 10 Chargen p.a., zur Identifizierung von seltenen Antikörperspezifitäten, dass mittlerweile an über 30 immunhämatologische Labore weltweit abgegeben wird. Es besteht eine Kooperation mit Arbeitsgruppen der Internationalen Gesellschaft für Bluttransfusion (ISBT), des Internationalen Referenzlabors für Blutgruppen in Bristol (United



Kingdom) und dem New York Blood Center (USA). Im Bereich Spende analysiert das Institut jährlich die Donorvigilanzdaten der mobilen Spende, die für die stete Verbesserung der Spendersicherheit unerlässlich sind. Weitere Schwerpunkte der Spenderforschung waren die Auswirkungen der Corona-Pandemie und sind aktuell die Aufhebung der pauschalen Altersobergrenze, sowie die Einführung der Malariatestung auf die Vollblutspende.

Ausblick

Zukünftig wird die wissenschaftliche Aufarbeitung der Donorvigilanzdaten einen noch größeren Stellenwert erhalten, um die Sicherheit der Blutspende insbesondere in einer älter werdenden Blutspenderpopulation weiterhin zu gewährleisten. Auch die jetzt besser mögliche Integration neuer Spenderpopulationen durch die Einführung der Malariatestung wird eine größere wissenschaftliche Aufarbeitung verlangen, da v.a. die bessere Charakterisierung der Blutgruppenmerkmale dieser Spender für die zukünftige Versorgung der Patienten von größtem Interesse ist.



**Institut für Transfusionsmedizin
und Immunhämatologie Baden-Baden**

Gunzenbachstraße 35 – 76530 Baden-Baden

Tel.: +49 7221 214 0

Fax.: +49 7221 214 207

Institutsleitung:

Prof. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt



Aufgabe

Das Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie (ITI) in Mannheim versorgt mit seinen über 250 Mitarbeitenden das Universitätsklinikum Mannheim sowie Krankenhäuser und Arztpraxen im Norden von Baden-Württemberg, in Südhessen und in der Metropolregion Rhein-Neckar in allen transfusionsmedizinischen Belangen mit Blutprodukten und Labordienstleistungen. Über die immunhämatologischen Labore und die Blutbank wird die Notfallversorgung der Krankenhäuser und Kliniken rund-um-die Uhr gewährleistet. Am Institut werden alle gängigen Verfahren der Blut- und Plasmaspende, einschließlich Leukozytapheresen zur Blutstammzellgewinnung sowie zur Herstellung von CAR-T-Zellen angeboten. Hier befinden sich auch das EFI-akkreditierte Labor für Immungenetik und die Stammzell-Spenderdatei Rhein-Neckar. 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 JACIE-akkreditierten Stammzell-Gewinnung, angeboten. Die mobilen Entnahmeteams bedienen die

Blutspendeaktionen in den 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, des Labors und der gesamten Administration.

Forschung

Das Institut ist in Forschung und Lehre integriert in die Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Studentischer Unterricht wird im gesamten Medizinstudium und in den Masterstudiengängen des Mannheimer Reformierten Curriculums für Medizin (MaReCuM) erbracht.

Die Forschungsaktivitäten gliedern sich in die Schwerpunkte 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. Die stationäre



Zytapherese ist ein enger Kooperationspartner der klinischen Partner für zahlreiche immuntherapeutische Studien. Hierfür werden von gesunden Spendern oder von Patienten gezielt Leukapheresen zur Gewinnung mononukleärer Zellen, auch als Liquid Biopsy, durchgeführt. 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).

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 Immunhämolysen. 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) weiterentwickelt.

ITI | Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim

Friedrich-Ebert-Str. 107 – 68167 Mannheim

Tel.: +49 621 3706 0

Fax.: +49 621 3706 818

Institutsleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter



Institut für Transfusionsmedizin und

Immunhämatologie Frankfurt

Aufgabe

Mehr als 400 Mitarbeiter erfüllen am Frankfurter Institut zentrale Aufgaben des DRK-BSD, darunter die Med. Geschäftsführung, die Bereichsleitungen Qualitätsmanagement und Qualitätskontrolle und die Fachkoordination Transplantationsimmunologie. Am Institut beheimatet sind eine große Produktionsabteilung, eine Entnahmeabteilung mit sieben mobilen Blutspendeteams, die Deutsche Stammzellspenderdatei DSSD und das Regionallabor DSO Mitte, Blut-, Blutkomponenten- und Stammzellspendeeinheit, sowie GMP-Labors für die Zelltherapeutikherstellung. Das immunhämatologische Labor betreut neben dem Universitätsklinikum 75 Kliniken und Praxen mit diagnostischen Leistungen und therapeutischen Empfehlungen. Der Standort verfügt über Herstellungserlaubnisse, Zulassungen und Genehmigungen für Blutprodukte, Gewebe und komplexe Zelltherapeutika. Akkreditierungen bzw. Zertifizierungen nach DIN EN ISO, durch JACIE, DAkS und EFI illustrieren unsere große Wertschätzung von Qualität und Patientensicherheit.

Blutspende, Komponenten- und Zellspende

Im Institut werden Blut-, Plasma-, Thrombozyten-, Lymphozyten- und

Stammzellspenden entnommen. Unterstützt durch das lokale DRK-Ehrenamt nehmen unsere mobilen Entnahmeteams Blutspenden entgegen. Patienten und Spender werden den Risiken der Entnahme entsprechend aufwändig voruntersucht, um eine sichere Spendeerfahrung zu gewährleisten. Stammzellpräparate werden von Frankfurt aus weltweit Patienten zur Verfügung gestellt. Eine Frauenmilchbank, die Brustmilch für Frühgeborene herstellt, erweitert unser Engagement für die Patientensicherheit.

Forschung

Die Breite des Faches und Spezialkenntnisse unserer Wissenschaftler widerspiegelnd, verfolgen wir grundlagenwissenschaftliche, diagnostische, translationale und klinische Fragestellungen. Ein aktuelles Thema sind genetische Untersuchungen bei Langzeitblutspendern, um uns der langfristigen Sicherheit der regelmäßigen Blutspende zu versichern. In EU-Konsortien ist das Institut mit den Qualitätssicherungs- und Versorgungsprojekten EUBIS und SUPPLY vertreten. Der traditionelle Schwerpunkt Frankfurts, die Entwicklung zellbasierter Medikamente, wurde weiter intensiviert. Wir beschäftigen uns derzeit mit der Entwicklung und klinischen Prüfung genetisch veränderter



Immunzelltherapeutika für Krebspatienten, aber auch mit Stammzellgentherapie und regenerativer Zelltherapie. So wurden u.a. Prüfmuster für eine Reihe von Therapiestudien herstellt, darunter CAR-Effektorzellpräparate für Studien in der Onkologie und Hämatologie und MSC-Präparate für Studien zur Bekämpfung der Abstoßungsreaktion nach Stammzelltransplantation.

Ausblick

Das Institut ist seit Jahrzehnten fest in die Strukturen der klinischen Versorgung der Goethe Universitätsklinik eingebettet und übernimmt neben der Krankenversorgung universitäre Aufgaben in Forschung und Lehre. Es genießt internationales Renommee auf dem Feld der zellbasierten Arzneimittel. Es ist eingebunden in nationale und internationale Verbundprogramme wie die Nationale Strategie Zell- und Gentherapie des BMBF, den BMBFZukunftscluster Saxocell und das LOEWE Frankfurt Cancer Institute. Wir erwarten Entwicklungen patientenindividueller Krebs- und regenerativer Zelltherapien, welche für traditionelle Kommerzialisierung ungeeignet sind. Als Organisation bereiten wir uns auf diese Herausforderung vor, indem wir schon jetzt als akademische Transfusionsmedizin Vorreiter der Entwicklung von Zelltherapeutika sind.

**Institut für Transfusionsmedizin
und Immunhämatologie**

Sandhofstraße 1 – 60528 Frankfurt a.M.

Tel.: +49 69 6782 111

Fax.: +49 69 6782 231

Institutsleitung:

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

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried (bis 2022)



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

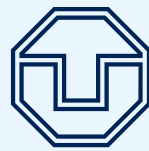
Blutspenden ist in unserem Institut in Dresden und Görlitz direkt und nach Terminreservierung möglich. Sowohl Vollblutspenden, als auch Thrombozyt- und Plasmapheresen werden

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.





**TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN**

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:

Prof. Dr. med. Kristina Höllig

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Tonn (bis 2023)



ZTB | Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

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 bei der DAkkS 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 22.000 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 infektionsserologische 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 resilienten Blutversorgung 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 Amniontransplantation 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 ist das ZTB im interdisziplinären Austausch. Die Einführung eines elektronischen SOP-Verwaltungssystems sowie die Optimierung des Temperaturüberwachungssystems stellen aktuelle Projekte dar.



Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin

Ein Gemeinschaftsunternehmen der
Charité – Universitätsmedizin Berlin und
des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost

ZTB | Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin gGmbH

Hindenburgdamm 30A - 12203 Berlin

Tel.: +49 30 80681157

Fax.: +49 30 80681192

Ärztlicher Zentrumsdirektor:

Prof. Dr. med. Axel Pruß





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.

HESSEN



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386





Bundesministerium
für Wirtschaft
und Klimaschutz



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN



CNS

d'Gesondheetskeess



GOETHE
UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN



Else
Kröner
Fresenius
Stiftung



Investition in Ihre Zukunft.

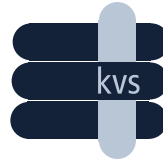


FRANKFURT
CANCER
INSTITUTE



HELMHOLTZ
GEMEINSCHAFT

GEORG SPEYER HAUS
INSTITUT FÜR TUMORBIOLOGIE
UND EXPERIMENTELLE THERAPIE



universität
uulm



Miltenyi Biotec



OLYMPIA MORATA STIFTUNG

Förderprogramme für Frauen

GHP
Programme



Stefan Morsch
Stiftung

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Wilhelm Sander-Stiftung

WIPANO



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. Torsten Tonn

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