

# Wenn Zellen zu Medikamenten werden

## Neue Zelltherapien verbessern die Heilungschancen bei Leukämien

von Evelyn Ullrich  
und Peter Bader

Die Transplantation von Zellen aus dem Knochenmark oder von Stammzellen aus dem Blut gehört zu den bekanntesten Therapien bei Leukämie. Doch dabei treten Immunreaktionen als Nebenwirkung auf. Deshalb nehmen Forscher seit Kurzem auch die Transplantation bestimmter Immunzellen in den Blick. Im Labor gentechnisch aufgerüstet, werden sie zu äußerst effizienten »Krebs-Medikamenten«.

Leukämie ist eine lebensgefährliche Erkrankung, gegen die bis zum Ende der 1960er Jahre nur eine hoch dosierte Chemotherapie helfen konnte. Je nach Risikoprofil der Erkrankung sprach ein Großteil der Leukämie-Patienten nur kurzzeitig auf die Therapie an. Wie man heute weiß, lag das meist an genetischen Veränderungen der Leukämie-Zellen, welche die Chemotherapie unwirksam machten. Dank der Forschung der letzten Jahrzehnte gibt es heute etablierte Therapiestrategien, die auch Hochrisiko-Patienten Heilung versprechen. Neben Chemo- und Strahlentherapie kommen Knochenmarktransplantation, die Transplantation von Blutstammzellen und zahlreiche weitere Zelltherapie-Verfahren zum Einsatz. An der Klinik für

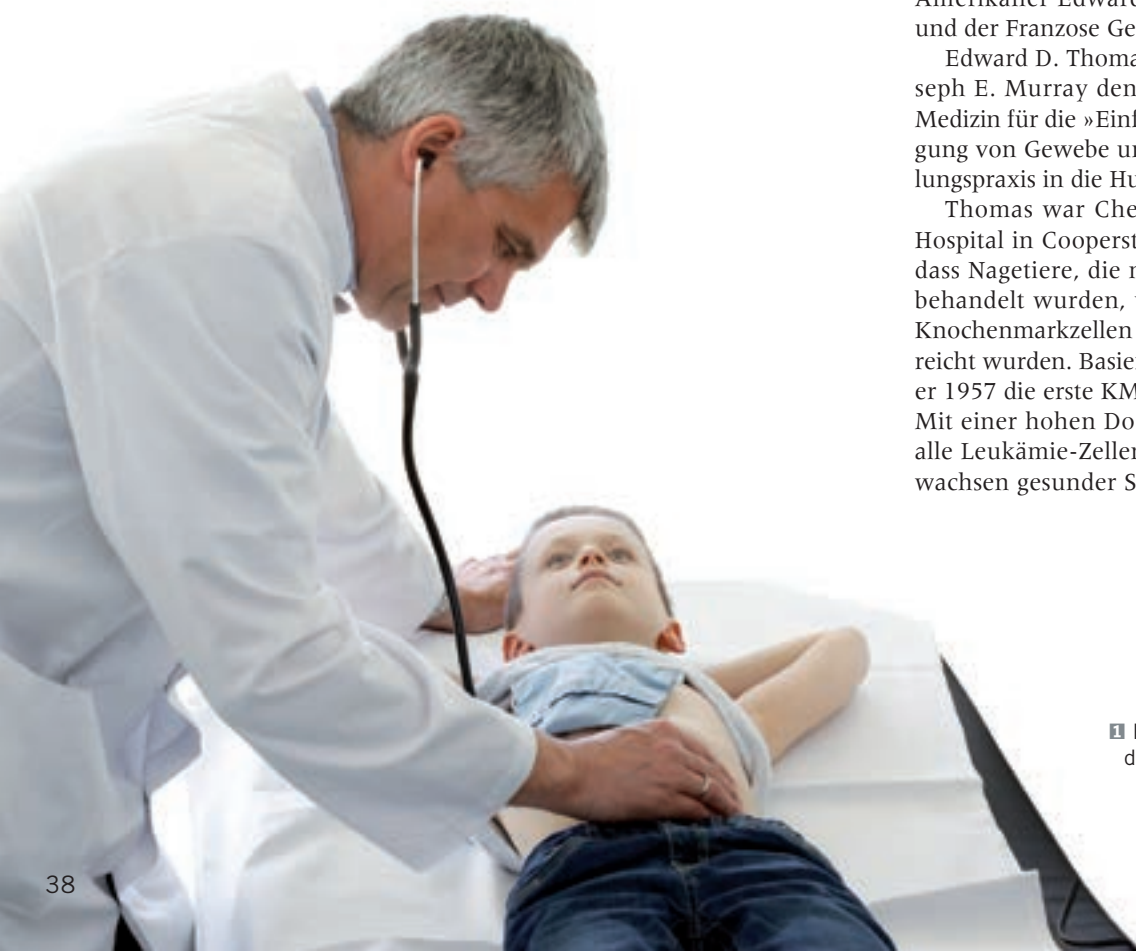
Kinder- und Jugendmedizin der Goethe-Universität unter der Leitung von Prof. Thomas Klingebiel erhalten jährlich etwa 50 Kinder und Jugendliche Stammzelltransplantationen. Die Klinik ist eines der größten pädiatrischen Transplantationszentren in Europa. Hier finden, in enger Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern im LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT), auch Studien zum Einsatz neuer zellulärer Therapien statt.


### Wertvolle Pionierarbeit: die erste Knochenmarktransplantation

Die Ära der Zelltherapie in der Leukämie-Behandlung begann mit der ersten Knochenmarktransplantation (KMT). Pioniere auf diesem Gebiet waren der US-Amerikaner Edward Donnall Thomas (1920–2012) und der Franzose Georges Mathé (1922–2010).

Edward D. Thomas erhielt 1990 zusammen mit Joseph E. Murray den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die »Einführung der Methode der Übertragung von Gewebe und Organen als klinische Behandlungspraxis in die Humanmedizin«.

Thomas war Chefarzt am Mary Imogene Bassett Hospital in Cooperstown, New York, als er erkannte, dass Nagetiere, die mit einer tödlichen Strahlendosis behandelt wurden, überleben konnten, wenn ihnen Knochenmarkszellen eines Spenders intravenös verabreicht wurden. Basierend auf dieser Entdeckung wagte er 1957 die erste KMT bei einem Leukämie-Patienten. Mit einer hohen Dosis radioaktiver Strahlen wurden alle Leukämie-Zellen abgetötet und Platz für das Anwachsen gesunder Spenderzellen geschaffen. Danach



 Prof. Bader mit einem jungen Patienten, der zur Verhinderung eines Rückfalls mit CIK-Zellen behandelt wurde.

erhielt der Patient eine Infusion mit den Knochenmarkszellen seines eineiigen Zwillingbruders (Thomas et al., 1957).

Dieser erste Patient wie auch zahlreiche weitere Patienten, die in den 1960er und 1970er Jahren mit einer KMT behandelt wurden, erlagen oftmals schweren Komplikationen, insbesondere transplantationsbedingten Infektionen und schweren Immunreaktionen.

### Vorteile und Risiken der Knochenmarkstransplantation

Die Transplantation von Knochenmark oder Stammzellen ermöglicht eine rasche Regeneration der Blutbildung und der Immunabwehr nach einer hochdosierten Chemo- und Strahlentherapie. Darüber hinaus können die Immunzellen, die zusammen mit den Stammzellen des Spenders transplantiert werden, schlummernde Krebszellen eliminieren; diesen Effekt bezeichnet man als »Transplantat-gegen-Leukämie«-Reaktion (*graft-versus-leukemia* = GvL-Reaktion). Auf der anderen Seite können sich die Spender-Immunzellen, vorwiegend die zytotoxischen T-Zellen, gegen Zellen des Empfängers wenden und eine Immunreaktion mit Zerstörung verschiedenster Organe auslösen. Man spricht von einer »Transplantat-gegen-Empfänger«-Erkrankung (*graft-versus-host disease* = GvHD).

Die GvHD findet sich in unterschiedlichster Ausprägung von leichtgradigen Hautreaktionen bis hin zu lebensbedrohlichen Organschäden, zum Beispiel des Gastro-Intestinal-Traktes, der Leber und der Lunge.

Ein weiteres Problem ist das sehr hohe Infektionsrisiko in der Phase nach der Transplantation, bis das Immunsystem des Spenders im Körper des Patienten angewachsen und funktionsfähig ist. In seltenen Fällen kann es sogar zu einer Abstoßung beziehungsweise einem Versagen des Transplantats kommen.

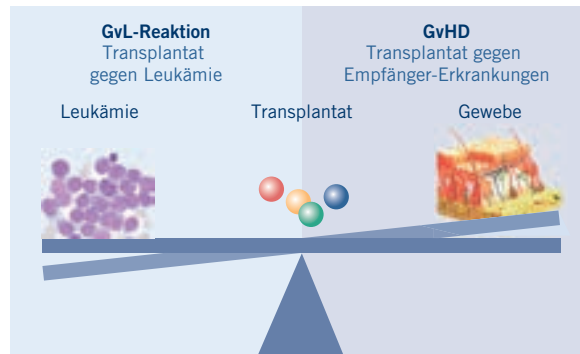
Trotz der starken Nebenwirkungen bestätigten retrospektive Studien, dass insbesondere Patienten nach einer KMT von einem nicht verwandten Spender aufgrund des GvL-Effektes seltener Rückfälle (Rezidive) erlitten.

Es war ein langer und beschwerlicher Weg von der Forschung in die Klinik, doch heute gehört die hochdosierte Chemotherapie mit nachfolgender Transplantation von Knochenmark oder mobilisierten Stammzellen des Patienten selbst (autologe Transplantation) oder eines fremden Spenders (allogene Transplantation) zu einem Standardverfahren in der Behandlung von Leukämien und zahlreichen anderen Krebserkrankungen.

### Gezielter Einsatz von Immunzellen gegen die Leukämie

Bei Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko kann der erwünschte GvL-Effekt gesteigert werden, indem man ihnen nach der Stammzelltransplantation zusätzlich Infusionen mit den weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) des Spenders verabreicht (Kolb et al., 1990). Die Gabe dieser nicht selektionierten Lymphozyten ist derzeit die häufigste Form der Zelltherapie, sobald es erste Hinweise auf einen Rückfall bei einer Leukämie gibt (Bader et al., 2005). Allerdings kann die hohe Zahl der transfundierten Spender-T-Zellen eine GvHD-Reaktion auslösen.

Um das Risiko zu minimieren, wurde die Zelltherapie so verbessert, dass Immunzellen des Spenders im

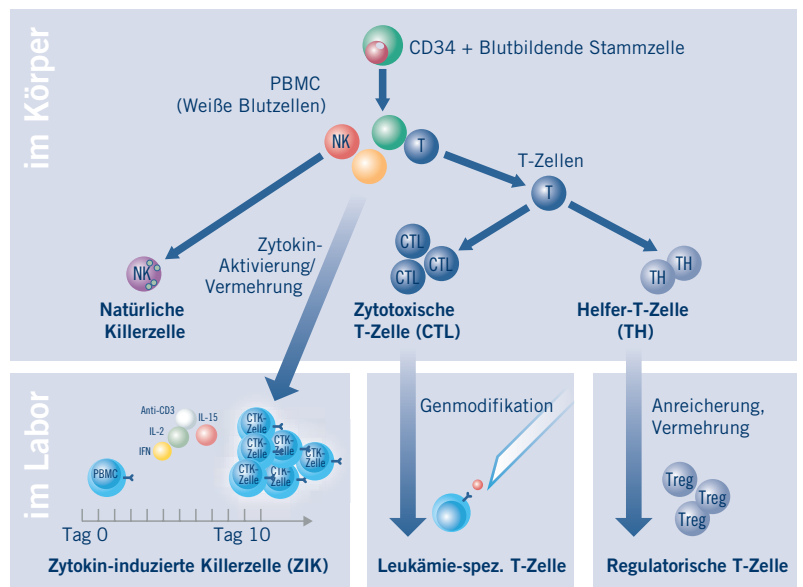


Transplantierte Blutzellen eines Spenders haben im Körper des Empfängers die erwünschte Wirkung, dass sie Krebszellen vernichten (»Transplantat-gegen-Leukämie«-Reaktion, GvL). Bestimmte Zellen des transplantierten Gemischs richten sich aber auch gegen Zellen des Empfängers und lösen dort eine Immunreaktion aus (»Transplantat-gegen-Empfänger«-Erkrankung, GvHD). Ziel der Forschung ist es, das Gleichgewicht zugunsten der erwünschten Wirkung zu verschieben.

Labor vermehrt, aktiviert und spezifisch manipuliert werden. Man bezeichnet diese Art der Zelltherapie, bei der Zellpopulationen des Spenders vom Empfänger »adoptiert« werden, als »adoptive Zelltherapie«. Die wichtigsten Produkte der Zelltherapie in der Hämatologie und Onkologie, die alle auch an der Universitätsklinik Frankfurt zum Einsatz kommen und in der Forschung mit Nachdruck weiterentwickelt werden, sind die Therapie mit zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen und Zytokin-induzierten Killerzellen (Lucchini et al., 2013).

### T-Zellen zur Abwehr von Krebs »aufrüsten«

T-Lymphozyten, kurz T-Zellen, bilden eine Gruppe von weißen Blutzellen, die in der Thymusdrüse ausreifen – daher auch das »T« im Namen. Sie gehören zu den



Weiße Blutkörperchen und ihre Zellprodukte: Die weißen Blutzellen, die das Immunsystem des Körpers bilden, entstehen aus blutbildenden Stammzellen. Im oberen Teil des Bildes sind die Zellen dargestellt, die für die Zelltherapie von besonderer Bedeutung sind: Natürliche Killer (NK)-Zellen und T-Zellen mit ihren Untergruppen. Im Labor entstehen daraus hoch wirksame Zellprodukte zur Bekämpfung von Krebszellen und Leukämie-spezifische sowie Zellen zur Unterdrückung von Immunreaktionen (regulatorische T-Zellen).



▣ Neben molekularbiologischen und zellbiologischen Methoden werden im Labor von Prof. Ullrich modernste *In-vitro*- und *In-vivo-imaging*-Techniken angewandt. Durch Einsatz dieser Techniken können Evelyn Ullrich (links) und ihre MTA Franziska Ganss die Wanderung von Krebs- und Immunzellen im lebenden Organismus, hier am Beispiel einer Maus, live beobachten.

wichtigsten Immunzellen der erworbenen Immunabwehr. Charakteristischer Oberflächenmarker ist der T-Zell-Rezeptor CD3. Klinische Anwendung fand der adoptive T-Zell-Transfer zunächst bei Patienten, die nach der Knochenmarktransplantation an einer schweren Form des Pfeifferschen Drüsenfiebers erkrankten. Es wird durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen und kann zu schwersten Entzündung des Lymphdrüsensystems führen. Diese Patienten erhielten gegen das Virus gerichtete T-Zellen zur Elimination der Erkrankung.

Zeitgleich erfolgten erste Anwendungsversuche bei Tumorkranken. Bei diesen wurden zytotoxische T-Zellen, eine Untergruppe der T-Zellen, aus dem Tumorgewebe isoliert, aufgereinigt und re-infundiert. Es stellte sich heraus, dass die Bekämpfung von Krebszellen um ein Vielfaches schwieriger ist als die Elimination Virus-infizierter Zellen. Dies liegt daran, dass Tumorzellen »lernen«, das Immunsystem zu umgehen

und raffinierte »Immune Escape«-Mechanismen entwickeln. So verlieren Tumorzellen wichtige Oberflächenmarker für ihre Erkennung durch T-Zellen, wie spezifische Tumorantigene und das MHC-I-Molekül, das für die Präsentation der Tumorantigene auf der Zelloberfläche wichtig ist. Erste Erfolg versprechende Behandlungen mit zytotoxischen T-Zellen in der Tumorthherapie gelangen erst später bei Patienten mit metastasiertem Melanom (schwarzem Hautkrebs).

Modernste Techniken erlauben es, die direkte antitumorale Wirkung zu steigern, indem genmodifizierte T-Zellen verwendet werden, die für das Tumorantigen spezifisch sind.

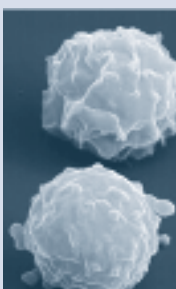
Erst vor Kurzem gelang es dem Team um Carl June an der University of Pennsylvania in den USA, T-Zellen so umzuprogrammieren, dass diese sich zu einer Art hoch effizientem »Serienkiller« entwickelten. Bei dieser neuen Methode schleusen Retroviren die genetische Information für ein spezifisches Protein, das sich auf der Oberfläche der Tumorzellen befindet, in die T-Zellen, bevor sie dem Patienten verabreicht werden (Porter et al., 2011). So werden die T-Zellen darauf »abgerichtet«, diese Strukturen auf den Krebszellen zu erkennen und sie gezielt zu vernichten. Die so veränderten T-Zellen heißen CART-Zellen (chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen).

In den letzten zwei Jahren konnten einige Patienten mit bis dahin Therapie-resistenten Leukämien geheilt werden oder zeigten zumindest ein gutes Ansprechen auf die CART-Therapie. Es darf dabei nicht unerwähnt bleiben, dass die Nebenwirkungen deutlich schwerer ausfallen als bei allen anderen bisher bekannten Zelltherapien. Die Patienten erleiden oftmals eine heftige und teils lebensbedrohliche Überreaktion des Immunsystems durch die massenhafte Ausschüttung von entzündungsfördernden Botenstoffen aus der Gruppe der Zytokine (Zytokinsturm). Moderne Medikamente können jedoch diese bedrohliche Nebenwirkung mindern, so dass umfangreichen klinischen Studien zur CART-Therapie nichts mehr im Wege steht. Auch das CGT Frankfurt wird eines der führenden Zentren sein, das sich aktiv an diesen Studien beteiligt, die hoffentlich das Leben vieler Krebspatienten retten können.

### NK-Zellen: Wirkung (fast) ohne Nebenwirkung

Natürliche Killer (NK)-Zellen töten prinzipiell alle Zellen des Organismus, die sie als »fremd« oder »krankhaft verändert« erkennen, indem sie Zellgifte ausschütten, welche die Zielzelle zerstören. NK-Zellen können sogar Tumorzellen vernichten, die den T-Zellen entkommen sind. Hierdurch eliminieren sie die Tu-

1957 Anfänge der Knochenmarktransplantation bei eineiigen Geschwistern (E. D. Thomas, Cooperstown, New York, USA)



1959 Erste allogene Knochenmarktransplantationen von Strahlengeschwistern in Europa (G. Mathé, Institut Gustave Roussy, Paris-Villejuif, Frankreich)

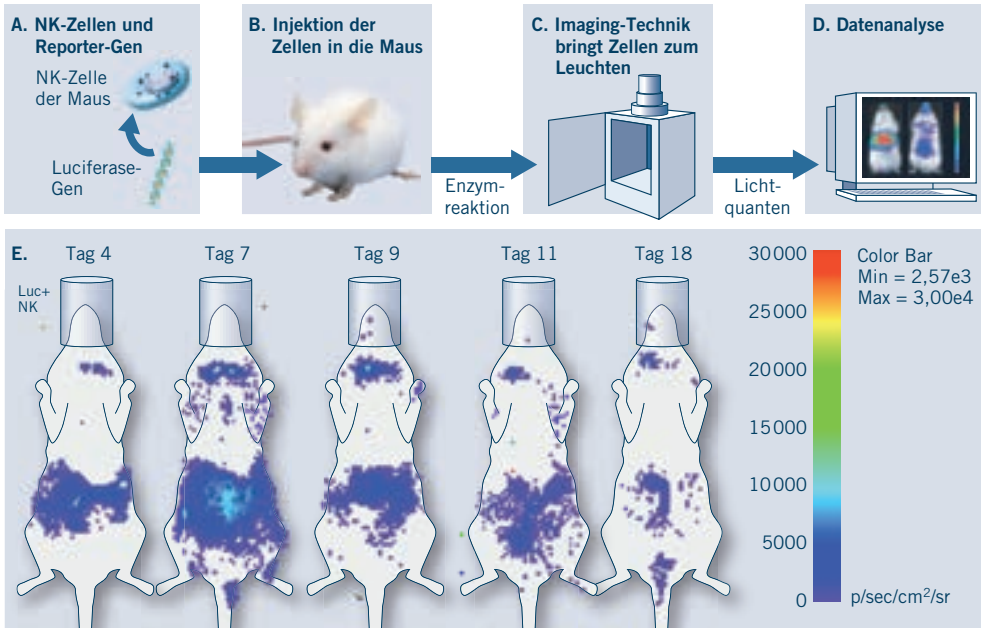


1969 Erste erfolgreiche allogene Knochenmarktransplantation von einem Geschwister mit identischen Gewebsmerkmalen bei Leukämie-Patient (E. D. Thomas, Seattle, USA)



1979 Erste allogene Knochenmarktransplantation von einem nicht verwandten, fremden Spender

Zeitstrahl der Knochenmark- und Stammzelltransplantation



Um herauszufinden, wie sich Zellprodukte nach der Transplantation verteilen, werden der Maus NK-Zellen entnommen und mit einem Luciferase-Gen versehen (A), bevor sie in den Körper zurückgegeben werden (B). Treffen Lichtstrahlen einer bestimmten Wellenlänge auf die Maus, wird in den Zellen mit dem Luciferase-Gen eine Enzymreaktion ausgelöst und so beginnen die Zellen zu leuchten (C) und können im Körper lokalisiert werden (D, E).

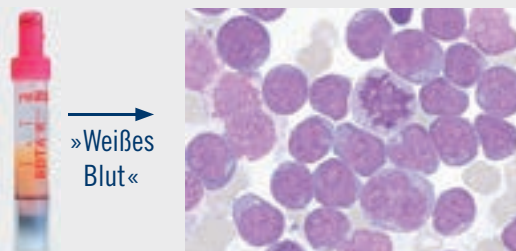
morzellen, ohne die gesunden Zellen des Empfängers anzugreifen. Überträgt man NK-Zellen eines Spenders auf einen Krebspatienten, so ist die Therapie am erfolgreichsten bei einem »KIR-Mismatch«. KIR steht für eine Familie von Rezeptoren, welche die Aktivität der NK-Zellen regulieren (Killer-Immunglobulin-Rezeptoren). Wenn nun die Killerzellen des Spenders und Empfängers möglichst unterschiedlich sind, erhöht sich die Überlebenschance der Patienten, da die NK-Zellen des Spenders besonders stimuliert werden, so dass sie die Tumorzellen des Patienten als fremd erkennen und abtöten (Terme et al., 2008).

In den letzten Jahren wurden Verfahren zur Vermehrung von Spender-NK-Zellen außerhalb des Körpers entwickelt. Diese Zellen werden Patienten verabreicht, bei denen eine Chemotherapie oder Stammzelltransplantation versagt hat. Die Ergebnisse bisheriger klinischer Studien haben bestätigt, dass NK-Zell-Transfusionen kaum Nebenwirkungen haben, bei optimaler Stimulation durch Wachstumsfaktoren gut im Empfänger expandieren und seltener Rückfälle auftreten.

Wissenschaftler der Goethe-Universität haben an mehreren klinischen Studien zum Einsatz von NK-Zellen bei Hochrisikopatienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder Neuroblastomen teilgenommen (Stern et al., 2013), und einige der schwer kranken Kinder mit Neuroblastomen – den dritthäufigsten

## Was ist Leukämie?

Eine Leukämie ist eine maligne (böartige) Erkrankung der Blutbildung mit einer unkontrollierbaren Vermehrung von Vorstufen weißer Blutkörperchen, sogenannter Blasten. Diese Blasten sind selbst funktionsunfähig und haben auch die Differenzierung in reife, funktionsfähige Blutzellen verloren. Leukämische Blasten können sich rasch vermehren und verdrängen im Knochenmark die Bildung gesunder Blut- und Abwehrzellen. Die unkontrollierte Vermehrung weißer Blutkörperchen wurde 1845 von dem schottischen Arzt John Bennett beschrieben; der Begriff »Leukämie« wurde 1847 von Rudolf Virchow eingeführt und stammt von der altgriechischen Bezeichnung für »Weißes Blut« (leukós = weiß; haima = Blut).



**1987** Heilung des an Leukämie erkrankten Tenors José Carreras mit einer autologen Stammzelltransplantation



**1988** Erste Nabelschnurblut-Transplantation bei Geschwistern mit identischen Gewebsmerkmalen



**1993** Erste Nabelschnurblut-Transplantation von einem nicht verwandten Spender

**1995** Erste Transplantation von peripheren Blutstammzellen eines nicht verwandten Spenders



## Zur Person

**Prof. Dr. Evelyn Ullrich**, 36, ist Internistin und seit Oktober 2012 Professorin im LOEWE-Zentrum für Zell- und Genterapie der Goethe-Universität. Sie leitet das Labor für Zelluläre Immunologie und Immuntherapie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums. Evelyn Ullrich hat in Freiburg Medizin studiert und sich in Erlangen habilitiert, wo sie als Juniorprofessorin eine von der Deutschen Krebshilfe geförderte Max-Eder-Nachwuchsgruppe leitete. 2010 wurde Prof. Ullrich in das Förderprogramm »Young Leader in Science« der Schering Stiftung aufgenommen. Mit der Charakterisierung von Immunzellen und der Entwicklung von Immuntherapien befasst sie sich seit ihrer Zeit als Postdoktorandin in Paris.



### Evelyn Ullrich .....

*Ein guter Arbeitstag beginnt mit einem Café au Lait und einem Blick ins Mikroskop.*

*Die Zeit vergesse ich beim Musizieren.*

*Als Jugendliche wollte ich Archäologin werden.*

*Wer es in der Forschung zu etwas bringen will, muss die richtigen Fragen stellen und darf sich bei der Suche nach der Antwort nie entmutigen lassen.*

evelyn.ullrich@kgu.de

Tumoren im Kindesalter – konnten dank der NK-Zelltherapie bis heute überleben. In aktuellen Forschungsprojekten des CGT Frankfurt werden zum einen die Expansionsprotokolle von NK-Zellen verbessert, spezifische antitumorale hochaktive Subpopulationen von NK-Zellen ausgewählt und genterapeutisch veränderte, tumorspezifische NK-Zellen entwickelt.

### Die Vorteile von T-Zellen und NK-Zellen im Labor vereint

Zytokin-induzierte Killerzellen (ZIK-Zellen) sind Lymphozyten, welche durch die Stimulation mit einem Zytokin-Cocktail vermehrt (expandiert) werden. Sie vereinen dann die charakteristischen Oberflächenmoleküle von T-Zellen (CD3+) und NK-Zellen (CD56+). ZIK-Zellen vermehren sich besonders gut und sind in hohem Maße wirksam gegen verschiedenste Tumor- und Leukämie-Zellen. In mehreren klinischen Studien wurden sie Patienten nach einem Rückfall verabreicht. Erfreulicherweise traten nur wenige Nebenwirkungen und äußerst selten Zeichen einer Immunreaktion (GvHD) auf. Auch in Frankfurt erhielten bereits einzelne Patienten Infusionen mit ZIK-Zellen, die gut vertragen wurden. Aktuell arbeiten die Wissenschaftler im Labor für »Stammzelltransplantation« an verbesserten ZIK-Zellen. Ziel ist es, die Tumor-spezifische Wirkung, die Zellexpansion und die Langlebigkeit der Zellen zu steigern sowie Nebenwirkungen weiter zu reduzieren.

### Immunsuppressive Zellen statt Medikamente

Neben dem Einsatz der Zelltherapie zur optimalen Unterstützung der Tumorabwehr können Immunzellen auch eingesetzt werden, um die Immunreaktion durch GvHD zu minimieren. Der spezifische Wirkmechanismus der Zelltherapie ist ein großer Vorteil gegenüber immunsuppressiven Medikamenten, die das Immunsystem unspezifisch hemmen und mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen verbunden sind, insbesondere schwerwiegenden Infekt-Komplikationen.

Zwei Zellpopulationen, die Immunreaktionen gegen die T-Zellen eines Spenders unterdrücken oder gar verhindern, sind regulatorische T-Zellen und mesenchymale Stammzellen (MSC) (LeBlanc et al., 2004). Beide Zellpopulationen wurden bereits in der Zellkultur sowie in Tiermodellen erprobt und werden in klinischen Studien und einzelnen genehmigten Heilversuchen bei schwersten Immunreaktionen klinisch eingesetzt. Auch in Frankfurt wurden bereits Patienten mit einer GvHD, die auf keine medikamentöse Therapie mehr ansprach, erfolgreich mit mesenchymalen Stammzellen behandelt.

## Zellprodukte bei der Behandlung der Leukämie

**Stammzellen:** Können anhand ihres Oberflächenmarkers CD34 aus dem Knochenmark – oder nach Mobilisierung – aus dem peripheren Blut gewonnen werden.

**Autologe Stammzelltransplantation:** Die infundierten Zellen stammen vom Patienten selbst; bei der allogenen Transplantation stammen sie von einem Spender.

**Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI):** Verabreichung von nicht selektionierten Lymphozyten des Spenders (lat. *Donor*); häufigste Zelltherapie bei einem Rückfall.

**T-Zellen:** Aus dem Thymus differenzierte Immunzellen der erworbenen Immunabwehr; Subpopulationen: Effektor- und Helfer-T-Zellen.

**Regulatorische T-Zellen:** Untergruppe der T-Helfer-Zellen; sind im Wesentlichen an der Unterdrückung überschießender Immunreaktionen (Al-

lergien, GvHD und Autoimmunerkrankungen) beteiligt.

**Mesenchymale Stammzellen (MSCs):** Vorläuferzellen des Bindegewebes mit hohem Proliferations- und Differenzierungspotenzial; unterstützen bei einer Stammzelltransplantation die Regeneration des Knochenmarks; können überschießende Immunreaktionen abwehren.

**Natürliche Killer (NK)-Zellen:** Subpopulation der Lymphozyten der angeborenen Immunabwehr; haben ein hohes »Killer-Potenzial« für Virus-befallene Zellen und Tumorzellen.

**Zytokin-induzierte Killerzellen (ZIK):** vereinen Charakteristika von NK- und T-Zellen; sie kommen natürlicherweise nicht im Körper vor, können jedoch *in vitro* durch die Stimulation von weißen Blutzellen mit einem wirksamen Zytokin-Cocktail gewonnen und vermehrt werden.

**Forschung in der Zelltherapie am LOEWE-CGT Frankfurt**

In zahlreichen Forschungslaboren des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie wird mit großem Einsatz daran gearbeitet, neue Therapiekonzepte zu entwickeln. Experten verschiedener Forschungsschwerpunkte haben sich zusammengeschlossen, um auch den Patienten mit bislang nur schwer zu behandelnden Leukämien und anderen fortgeschrittenen Krebserkrankungen eine Heilungschance zu geben. Im Labor für »Zelluläre Immunologie« in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin werden neue Konzepte für die adoptive Zelltherapie im Maus-Tumormodell und Knochenmarktransplantations-Modellen entwickelt. Hierdurch will man verstehen, was nach der Transplantation mit den Zellprodukten im Körper des Patienten passiert. Wo reichern sie sich an? Vermehren sie sich? Wie lange sind sie gegen Tumorzellen aktiv? Weil man diese teilweise sehr komplexen Zusammenspiele verschiedener Immunzellen im Menschen nur bedingt erforschen kann, untersucht man sie im Mausmodell. Erst kürzlich gelang es dem Team im Labor für »Zelluläre Immunologie«, bei Mäusen eine spezifische Subpopulation von NK-Zellen zu identifizieren, die den Tumor gezielt töten und gleichzeitig die GvHD vermindern kann. Mithilfe moderner Imaging-Techniken kann die Wanderung der transferierten Zellen im Körper der Maus live verfolgt werden. Für diese Experimente tragen die NK-Zellen ein Luciferase-Reporter-

**Auf den Punkt gebracht**

- Für Leukämie gibt es heute etablierte Therapie-strategien, die auch Hochrisiko-Patienten Heilung versprechen. Im Fokus der Forschung stehen Zelltherapie-Verfahren.
- Im Labor werden Immunzellen (z. B. T-Zellen und natürliche Killerzellen) genetisch aufgerüstet, damit sie Krebszellen besser erkennen können. Aus der Vereinigung beider Zelltypen entstehen besonders wirksame Zytokin-induzierte Killerzellen.
- Abstoßungsreaktionen kann man ebenfalls durch die Gabe von Immunzellen (regulatorische T-Zellen und mesenchymale Stammzellen) verhindern. Da sie das Immunsystem nur selektiv hemmen, kommt es nicht zu einem erhöhten Infektionsrisiko wie bei der Einnahme von Immunsuppressiva.

gen. Werden diese Zellen durch eine Enzymreaktion angeregt, emittieren sie Licht-Quanten (Photonen), die präzise lokalisiert werden können [4], [5].

In enger Zusammenarbeit mit dem Schwerpunkt »Stammzelltransplantation und Immunologie« und dem von Prof. Erhard Seifried geleiteten DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen wurden bereits vielfältige Zelltherapien mit NK-Zellen, ZIK-Zellen und MSCs in den klinischen Alltag eingeführt. Weitere vielversprechende Therapiekonzepte aus der präklinischen Forschung sind auf dem Weg in die Klinik. Damit verliert die Diagnose »Leukämie« immer mehr von ihrem früheren Schrecken. Das Motto von José Carreras: »Leukämie muss heilbar werden, immer und bei jedem«, ist das Ziel. ◆

**Zur Person**

**Prof. Dr. Peter Bader**, 50, ist Facharzt für Kinderheilkunde und seit Oktober 2004 Professor an der Goethe-Universität. Er leitet den Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums. Peter Bader hat in Tübingen Medizin studiert und sich dort habilitiert. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in der Entwicklung verschiedener Stammzelltransplantationsverfahren, der Rezidivfrüherkennung mit molekularbiologischen Nachweisverfahren und in der translationalen Erprobung neuer zellulärer und antikörperbasierter Immuntherapieverfahren zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen. Für seine Forschungsarbeiten wurde Peter Bader mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet.



**Peter Bader** .....

*Ein guter Arbeitstag beginnt mit einem gemeinsamen Frühstück mit meiner Familie.*

*Die Zeit vergesse ich beim Sport.*

*Erfolge feiere ich im Stillen.*

*Ich ärgere mich über Unaufrichtigkeit.*

*Als Jugendlicher wollte ich die Welt entdecken.*

*Den Kindern rate ich nehmt Euer Herz in die Hand und seid zuversichtlich!*

peter.bader@kgu.de

**Literatur**

Bader P., Kreyenberg H., Hoelle W., Dueckers G., Handgretinger R., Lang P., Kremens B., Dilloo D., Sykora K.W., Schrappe M., Niemeyer C., Stachelberg A. v., Gruhn B., Henze G., Greil J., Niethammer D., Dietz K., Beck J. F., Klingebiel T. <i>Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with ALL after allogeneic SCT – Possible role for preemptive immunotherapy?</i> J Clin Oncol 2004; 22(9): 1696 – 1705.	W. <i>Donor leukocyte transfusions for the treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients</i> Blood 1990;76(12): 2462 – 5.	Porter D. L., Levine B. L., Kalos M., Bagg A., June C. H. <i>Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia.</i> N Engl J Med. 2011; 365(8): 725 – 33.	<i>Bone Marrow Transplant.</i> 2013; 48 (3): 433 – 8.
Kolb H. J., Mittermüller J., Clemm C., Holler E., Ledderose G., Brehm G., Heim M., Wilmanns	Le Blanc K., Rasmusson I., Sundberg B., Götherström C., Hassan M., Uzunel M. et al. <i>Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells</i> Lancet 2004; 363: 1439 – 1441.	Stern M., Passweg J. R., Meyer-Monard S., Esser R., Tonn T., Soerensen J., Paulussen M., Gratwohl A., Klingebiel T., Bader P., Ticheli A., Schwabe D., Koehl U.: <i>Pre-emptive immunotherapy with purified natural killer cells after haploidentical SCT: a prospective phase II study in two centers.</i>	Terme M., Ullrich E., Delahaye N., Chaput N., Zitvogel L. <i>NK cell-directed therapies: from unexpected results to successful strategies</i> Nat. Immunol. 2008; 9(5): 486 – 94.
	Lucchini G., Rettinger E., Bader P. <i>Immunotherapy in pediatric</i>		Thomas E. D., Lochte H. L., Jr., Lu W. C., Ferrelbee J. W. <i>Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy</i> N Engl J Med 1957; 257: 491 – 496.