

Zentrum Hygiene und Humangenetik
Abteilung Transfusionsmedizin
Centre for Hygiene and Human Genetics
Department of Transfusion Medicine



Herstellung von Zelltherapeutika im GMP-konformen Reinraum Manufacturing of cell therapeutics in a GMP-conform clean room

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Zelltherapie
- ▷ Molekulare Transfusionsmedizin

- ▷ Cellular therapies
 - ▷ Molecular Transfusion Medicine
-



Abteilungsdirektor Head of Department

PD Dr. med. Joachim Riggert

Kontaktdaten Contact

Abteilung Transfusionsmedizin
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-9615, Fax +49-551 / 39-8691
jriggert@med.uni-goettingen.de
www.transfusionsmedizin.med.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Riggert, Joachim	PD Dr. med.	jriggert@med.uni-goettingen.de	39-6548
Legler, Tobias J.	Apl. Prof. Dr. med.	tlegler@med.uni-goettingen.de	39-22750

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

Nitschke, Cindy	Dr. rer. nat.	cindy.nitschke@med.uni-goettingen.de	39-10175
-----------------	---------------	--	----------

EINLEITUNG

Die Abteilung vertritt das Fachgebiet Transfusionsmedizin in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Sie verfügt über einen Blutspendedienst mit umfassender Herstellung von Arzneimitteln (Blutkomponenten), eine Blutbank, immunhämatologische Laboratorien und ein HLA-Labor sowie Einrichtungen zur direkten Patientenversorgung, wie z.B. zur Herstellung von Stammzell-Konzentraten und zur ambulanten Diagnostik immunhämatologischer und hämostaseologischer Erkrankungen. Die Forschung befasst sich mit der Verbesserung der Herstellung von Blutkomponenten und Entwicklung neuer Zelltherapeutika. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Verbesserung der Sicherheit der Blutkomponenten, vor allem durch molekulardiagnostische Methoden (NAT). Im Laborsegment werden neben der „klassischen“ immunhämatologischen Diagnostik neue Methoden beforcht, derzeit vor allem die nicht-invasive Bestimmung fetaler Merkmale im mütterlichem Blut am Beispiel der Polymorphismen im Rh-Blutgruppensystem. Die Abteilung wurde von Oktober 1991 bis zu seinem Tod im Juli 2008 von Professor Dr. med. Michael Köhler geleitet. In 2008 wurden seine Arbeitsgruppe „periphere Blutstammzellen“ und die Arbeitsgruppe „Herstellung von Blutkomponenten“ zur Arbeitsgruppe „Zelltherapie“ zusammengefasst. Die Forschung in der Arbeitsgruppe „Molekulare Transfusionsmedizin“ wird unverändert fortgesetzt.

PREFACE

The Department of Transfusion Medicine represents this field in science, research, teaching and patient care. The department consists of a blood donation service with complete preparation of blood components, a blood bank, immune-haematological laboratories and HLA labor, and direct patient care (e.g. preparation of stem cells for transplantation and ambulatory care). The research of the department is focused on the improvement of blood component preparation and the development of novel cellular therapies. A further topic is the amelioration of blood safety in particular by introducing novel molecular methods (NAT). A major research area is laboratory diagnostics, by means of classical and modern methods, especially the non-invasive determination of fetal markers in maternal blood using the polymorphisms of the Rh-blood group system as a model. The department was led by Professor Dr. med. Michael Köhler from October 1991 until his death in July 2008. In 2008 his work groups “Peripheral Blood Stem Cells” and “Preparation of Blood Components” were joined and are now referred to as “Cellular Therapy”. The work group “Molecular Transfusion Medicine” continues working in the field.

1. Zelltherapie

Für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die auf Chemotherapie nicht oder nur unzureichend ansprechen, eröffnet die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) eine Chance auf Heilung. Die größte Schwierigkeit nach allogener SZT bereitet das Auftreten einer GvHD (Graft-versus-Host-Disease). Die in jedem Fall notwendige medikamentöse GvHD-Prophylaxe begünstigt in hohem Maße opportunistische Infektionen. Das Ziel der Arbeitsgruppe ist es, Strategien für eine allogene Stammzelltransplantation zu entwickeln, bei der die Morbidität und Mortalität durch die GvHD reduziert wird, ohne den GvL (Graft-versus-Leukämie)-Effekt zu reduzieren. Ein weiteres Ziel ist es, die Toxizität der bisherigen immunsuppressiven Therapie zur Abschwächung der GvHD zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. Das Forschungsgebiet wird eingegrenzt durch die besondere Fokussierung auf die Therapie der GvHD mittels extrakorporaler Photopherese (ECP).

Die therapeutische Behandlung von Patienten mit Sichelzellanämie ist bislang noch immer auf die Reduktion der Schmerzen sowie die Verhinderung von Infektionen ausgelegt. Eine Therapie, die zu einer Heilung des genetischen Defektes oder einer langfristigen Verbesserung des Gesundheitszustandes führt, gibt es gegenwärtig nicht. Ziel der in 2009 gegründeten Arbeitsgruppe ist es, zunächst im Mausmodell durch die Gabe von reprogrammierten Stammzellen eine ursächliche Therapie der Sichelzellerkrankungen zu entwickeln.

1. Cellular Therapy

For different malignant haematological diseases, allogenic stem cell transplantation (SCT) has become a standard treatment option. Major problem is the appearance of GvHD (Graft-versus-Host-Disease), which is responsible for most problems arising in the consequence of SCT. GvHD prophylaxis performed by immunosuppressive drug therapy exceedingly supports the development of opportunistic infections. Aim of the research group in this field is the modification of SCT in order to reduce the extent of GvHD without compromising the GvL (Graft vs. Leukaemia) –effect, as well as to minimize toxicity of the standard immunosuppressive therapy to achieve an improvement in patients quality of life. Research in our department is especially focused on the therapy of GvHD by methods of extracorporal photochemotherapy (ECP).

The therapeutic treatment of patients suffering from sickle cell anaemia so far consists of pain reduction and restriction of infections. A therapeutic option to overcome the genetic defect or to attain a lasting amelioration in patients is not available, yet. Aim of the research group established in 2009 is the application of modified stem cells in mice in a first instance in order to develop a causal therapy of sickle cell anaemia.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Joachim Riggert, Dr. rer. nat. Cindy Nitschke

Kooperationen Cooperations

L. Trümper, G. Wulf und Mitarbeiter, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

H. Reichardt, R. Dressel, Abteilung Zelluläre und Molekulare Immunologie, Universitätsmedizin Göttingen

R. Hilgers, E. Brunner und Mitarbeiter, Abteilung Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

L. Füzesi, Abteilung Gastroenteropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

H. Christiansen, Abteilung Radioonkologie, Universitätsmedizin Göttingen

M. Gunzer, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie; Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

A. Humpe, Abteilung Stammzell- und Immuntherapie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel

W.R. Mayr, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Österreich

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Humpe A, Jansen P, Tischer BK, Schubert S, Beck C, Adamzik ID, Maas JH, Strate A, Gramatzki M, Riggert J: Cryopreservation of cellular products in a closed bag system with an incorporated DMSO-resistant sterile filter outside of cleanroom facilities. *Transfusion* 2007; 47: 1033-1041.

Grigat J, Soruri A, Forssmann U, Riggert J, Zwirner J: Chemoattraction of Macrophages, T Lymphocytes, and Mast Cells Is Evolutionarily Conserved within the Human- α -Defensin Family. *The Journal of Immunology* 2007, 179: 3958-3965.

Soruri A, Grigat J, Forssmann U, Riggert J, Zwirner J: β -Defensins chemoattract macrophages and mast cells but not lymphocytes and dendritic cells: CCR6 is not involved. *Eur. J. Immunol.* 2007, 37: 2474-2486.

Smirnov A, Trupp A, Henkel AW, Bloch E, Reulbach U, Lewczuk P, Riggert J, Kornhuber J, Wiltfang J: Differential processing and secretion of A β peptides and sAPP α in human platelets is regulated by thrombin and prostaglandine 2. *Neurobiol Aging* 2008 Feb 4.

2. Molekulare Transfusionsmedizin

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich zum einen mit der Entwicklung von Methoden zur molekulargenetischen Blutgruppenbestimmung am Beispiel des Rh-Systems und zum anderen mit dem Nachweis viraler Erreger in Blutspenden.

Innerhalb des EU-Exzellenz-Netzwerks „Special non-invasive advances in fetal and neonatal evaluation“ (SAFE) wurde an der Universitätsmedizin Göttingen ein standardisiertes Verfahren zur Isolation fetaler DNA aus mütterlichem Blut und zur Bestimmung fetaler Rh-Faktoren aus mütterlichem Blut entwickelt. Im Rahmen von internationalen Workshops wurden Nukleinsäureextraktionsverfahren und real-time PCR Protokolle EU-weit evaluiert und abgeglichen. Wesentlich war auch die Einrichtung eines internationalen Qualitätssicherungssystems und die Einführung automatisierter Prozesse. Die Erfahrungen aus der Rh-Bestimmung werden zur Bearbeitung von anderen Fragestellungen im Rahmen der nicht-invasiven pränatalen Diagnostik der Cystischen Fibrose, von Thalassämien, Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung und Chromosomenanomalien weiter verwendet.

Weiterhin arbeitet die Arbeitsgruppe an der Anreicherung seltener Zellen aus dem peripheren Blut. Im vom BMBF geförderten Verbundprojekt „Magnet-basierte Separation immunologisch relevanter Zellen aus Blut (MABAZELL)“ wird ein mikrofluidisches Komplettsystem entwickelt, das die Isolation fetaler Zellen aus mütterlichem Blut für eine nachfolgende nicht-invasive Pränataldiagnostik ermöglichen soll.

2. Molekulare Transfusionsmedizin

This research group develops methods for the determination of the Rh phenotype with molecular methods and for the detection of viral nucleic acids in blood donations.

Within the EU Network of Excellence “Special non-invasive advances in fetal and neonatal evaluation” (SAFE) standardized protocols for the isolation of fetal DNA from maternal plasma and for the determination of the fetal D status from maternal plasma have been developed at the University Medical Center Göttingen. International workshops were organized to optimize protocols across the EU. Large-scale validation studies revealed a high accuracy of these methods. The research group was involved in the establishment of international quality assurance schemes as well as in the implementation of automated high-throughput technologies. The benefits of these efforts support studies on non-invasive prenatal diagnosis of cystic fibrosis, thalassemia, preterm labour, intrauterine growth retardation and chromosome anomalies.

Furthermore, the research group is working on the enrichment of rare cells from peripheral blood. Within the collaborated project “magnet-based separation of immunological relevant cells from blood (MABAZELL)” funded by the BMBF a microfluidic device is developed, which should allow the separation of fetal cells from maternal blood for subsequent non-invasive prenatal diagnosis.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Tobias J. Legler

Kooperationen Cooperations (national)

I. Bartels, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

G. Emons, W. Stein, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Göttingen

K. Gutensohn, Endokrinologikum Labore Hamburg

PD Dr. Klaus-Hinrich Heerman, Abteilung Virologie, Universitätsmedizin Göttingen

C. Krauth, Abt. Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover

Drittmittelförderung Funding

EU - Network of Excellence, Special non-invasive advances in fetal and neonatal evaluation network (SAFE), LSHB-CT-2004-503243, 2004-2009

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Magnet-basierte Separation immunologisch relevanter Zellen aus Blut, Teilprojekt: Charakterisierung von Zellsuspensionen mit und ohne Verwendung eines zu entwickelnden mikrofluidischen Komplettsystems, 2009-2012, Förderkennzeichen 16SV3742

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Legler TJ, Liu Z, Mavrou A, Finning K, Hromadnikova I, Galbiati S, Meaney C, Hultén MA, Crea F, Olsson ML, Maddocks DG, Huang D, Armstrong Fisher S, Sprenger-Hausseis M, Ait Soussan A, van der Schoot CE. Workshop report on the extraction of fetal DNA from maternal plasma. *Prenatal Diagnosis* 2007;27:824-9.

Körmöczy GF, Dauber EM, Haas OA, Legler TJ, Clausen FB, Fritsch G, Raderer M, Buchta C, Petzer AL, Schönitzer D, Mayr WR, Gassner C. Mosaicism due to myeloid lineage-restricted loss of heterozygosity as cause of spontaneous Rh phenotype splitting. *Blood* 2007;110:2148-2157.

Legler TJ, Heermann KH, Liu Z, Soussan AA, and van der Schoot CE. Fetal DNA: Strategies for optimal recovery. *Methods Mol Biol.* 2008;444:209-18.

Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M, Legler TJ. The determination of the fetal RhD status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion* 2008;48:2292-301.

Szceputa A, Bonsel G, Krauth C, Osipenko L, Haverkamp A. Is fetal RHD typing in all RhD negative women cost effective? *BMJ* 2008;336:906 (letter)

Grill S, Banzola I, Li Y, Rekhviashvili T, Legler TJ, Müller SP, Zhong XY, Hahn S, Holzgreve W. High throughput non-invasive determination of foetal Rhesus D status using automated extraction of cell-free foetal DNA in maternal plasma and mass spectrometry. Arch Gynecol Obstet. 2009;279:533-7.

Legler TJ, Liu Z, Heermann KH, Kiesewetter H, Pruss A. Specific magnetic bead-based capture of free fetal DNA from maternal plasma. Transfus Apher Sci 2009;40:153-157

Legler TJ, Müller SP, Haverkamp A, Grill S, Hahn S. Prenatal RhD testing: A review of studies published from 2006 to 2008 (Review). Transfus Med Hemother 2009;36:189-198

A.J. González Maldonado, University of Monterrey/Nuevo León (Mexiko), Stud. Austauschprogramm DAAD, (10/07-07/08)

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Institut für Bioanalytik GmbH, Göttingen

Innovative Technik für Umwelt, Labor und Medizin GmbH, Heilbad Heiligenstadt

Gesellschaft für Silizium-Mikrosysteme mbH, Großhermannsdorf

Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik e.V., Heilbad Heiligenstadt

Sequenom, Inc., San Diego (USA)

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte Specialised Research Equipment

Gerät zur Gewinnung fetaler DNA aus mütterlichem Blut, Chemagen, Baesweiler

Anhang Appendix

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Wetzel E, Dr. med., ABO-TYPE, RH-TYPE, Partial D-TYPE und D Zygosity-TYPE für die molekulargenetische Bestimmung der ABO- und Rh-Blutgruppe von Blutspendern aus Südafrika. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Focken G, Dr. med., Molekulargenetische Untersuchung des Sekretorgans (FUT2) und des Lewisgens (FUT3) bei Blutspendern. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Wille P, Dr. med., Die Koexpression von Adhäsionsmolekülen auf CD 34+-Zellen bei Leukapheresen gesunder Spender, mit und ohne Heparinzusatz, im Vergleich zu mobilisierten peripheren Blutstammzellen bei Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

07.-08.03.2007, SAFE Workshop „Standardisation of NI-PD for RhD and possibilities for CE-marking“, Göttingen

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

PD Dr. med. Joachim Riggert

Obmann Sektion 7 „Hämostaseologie“ der DGTI

Prof. Dr. med. Tobias J. Legler

Leiter Arbeitsgruppe Molekulare Transfusionsmedizin der DGTI

Stellvertretender Obmann der Sektion 5 „Immunhämatologie/Gentechnik“ der DGTI

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

G. Bonsel, Institut für Gesundheitsmanagement und Politik, Abteilung Pränataldiagnostik und Reproduktionsmedizin, Erasmus Medical Centre, Universität Rotterdam, Niederlande

C. Buchta, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

E.M. Dauber, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

K. Finning, Bristol Institute for Transfusion Sciences, Bristol, UK

G. Fritsch, Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

C. Gassner, Zentralinstitut für Bluttransfusion und Abteilung Immunologie, Universitätsklinik Innsbruck, Innsbruck Österreich

O.A. Haas, Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

G. Koermoecci, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

Z. Liu, Hefei Red Cross Blood Centre, Hefei, China

W.R. Mayr, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

A.L. Petzer, Stammzelllabor, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik Innsbruck, Innsbruck, Österreich

M. Raderer, Abteilung Innere Medizin I, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

D. Schönitzer, Zentralinstitut für Bluttransfusion und Abteilung Immunologie, Universitätsklinik Innsbruck, Innsbruck Österreich

SAFE-partners (<http://www.safeno.org/cocoon/safeorg/info/public/consortium/partnerlist.xhtml>); Kontakt: Prof. Dr. med. Tobias Jörg Legler, Abteilung Transfusionsmedizin

EU-Projekte European Research Projects

SAFE, LSHB-CT-2004-503243, 2004-2009

Stipendiaten Scholarship Holders

F. Banch Clausen, Blood Bank, R&D, Dept. of Clinical Immunology, Copenhagen University Hospital (DK), (04-06/07)