

Aus dem
ChariteCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Kinderheilkunde m.S. Onkologie und Hämatologie
Direktorin: Professorin Dr. med. Angelika Eggert

Habilitationsschrift

Spender*innen-Auswahl vor allogener Stammzelltransplantation im Kindes- und Jugendalter

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Pädiatrie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Lena Oevermann
geboren in Ostercappeln

Eingereicht: Mai 2021
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Lode
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus Metzler

Abkürzungsverzeichnis

ADV	Adenovirus
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BCL11A	Transkriptionsfaktor <i>B-cell lymphoma/leukemia 11A</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CMV	Cytomegalievirus
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
ct	centromer telomer
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFS	<i>event-free survival</i>
G-CSF	Granulozyten-Kolonie Stimulationsfaktor
GvHD	Graft-versus-Host Erkrankung
GvL	Graft-versus-Leukämie
HHV-6	Humanes Herpesvirus-6
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
KIR	Killerzell-Immunglobulin-ähnliche Rezeptoren
MRD	Minimale Resterkrankung
MSD	<i>matched sibling donor</i> , Geschwisterspender
MUD	<i>matched unrelated donor</i> , Fremdspender
NK	Natürliche Killerzellen
n-myc	Transkriptionsfaktor n-myc
NRM	<i>non-relapse-mortality</i>
OS	<i>overall survival</i>
SCD	<i>sickle cell disease</i> , Sichelzellkrankheit
TP53	Tumorsuppressor p53
t15; 17	Chromosomentranslokation t(15;17)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1. Wissenschaftliches Interesse	4
1.2. Stammzelltransplantation im Kindesalter - Indikationen und Konditionierung	4
1.3. Spender*innen-Auswahl und Transplantat.....	6
1.3.1. HLA-DPB1	8
1.3.2. Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes (PIRCHE).....	8
1.3.3. Killerzell-Immunglobulin-like Rezeptoren (KIRs).....	9
1.4. Komplikationen.....	10
1.4.1. Akute Graft-versus-Host Erkrankung und Rückfälle – GvH versus GvL.....	11
1.5. Ziel der Arbeit/Fragestellung	13
2. Eigene Arbeiten	14
2.1. KIR B Haplotyp Spender*innen tragen zu einem reduzierten Rückfallrisiko nach haploidenter Stammzelltransplantation für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie bei	14
2.2. Das Vorhandensein von zentromeren und die Abwesenheit von telomeren Gruppe B KIR Haplotypen verbessert die Leukämiekontrolle nach HSZT für ALL im Kindesalter	20
2.3. Spender*innen-Auswahl in einer pädiatrischen Stammzelltransplantationskohorte mittels PIRCHE und HLA-DPB1 Typisierung	34
2.4. Allogene Stammzelltransplantation für pädiatrische Patienten mit Sichelzellerkrankung von Geschwisterspendern und unverwandten Spender*innen – eine monozentrische Perspektive .	43
2.5. Transmission von chromosomal integriertem Herpesvirus-6A via haploidenter Stammzelltransplantation verursacht ein Risiko für Virusreaktivierung und damit assoziierte Komplikationen.....	53
3. Diskussion	60
3.1 HSZT bei malignen Erkrankungen, Beispiel ALL	60
3.2. HSZT bei non-malignen Erkrankungen, Beispiel Sichelzellerkrankung.....	63
4. Zusammenfassung.....	69
5. Literaturverzeichnis	71
Danksagung	80

1. Einleitung

1.1. Wissenschaftliches Interesse

Bereits zu Beginn meiner medizinischen Laufbahn habe ich die Begeisterung für das Blut und seine Bestandteile entdeckt. Die Faszination hatte Bestand und führte unter anderem zu der Wahl meines Promotionsthemas, in welchem ich mich intensiv mit der Differenzierung von Blutstammzellen beschäftigte. Mit dem Start meiner Tätigkeit in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, legte ich meinen Schwerpunkt sehr früh in das Gebiet der Stammzelltransplantation. Ein nicht funktionales Blut- und Immunsystem austauschen oder reparieren zu können und damit eine Vielzahl an Kindern heilen zu können, die an verschiedensten Erkrankungen leiden, stellt für mich eine der größten medizinischen Herausforderungen dar. Als die ersten Knochenmarktransplantationen durch den Einsatz der Immunsuppression erfolgreich gelangen, konnte noch niemand das Ausmaß an medizinischem Fortschritt erahnen, das sich daraus entwickeln würde. Inzwischen können wir es uns erlauben, individuell maßgeschneiderte Konditionierungsprotokolle zu entwerfen, Toxizität einzusparen oder durch den Einsatz verschiedener Antikörper ganz zu vermeiden und die Transplantate speziell aufzubereiten. So benötigen wir heute nicht einmal mehr passende Spender*innen benötigen und können den Körper so gut auf die Transplantation vorbereiten, dass sich allein dadurch verschiedene Komplikationen vermeiden lassen. Wir arbeiten in einer sehr schnellen, spannenden und zugleich anspruchsvollen Zeit der Medizin. Ich freue mich, ein Teil davon sein und meinen Teil beitragen zu dürfen.

1.2. Stammzelltransplantation im Kindesalter - Indikationen und Konditionierung

Die allogene, hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist eine hochintensive Therapieform, die die Möglichkeit bietet, ein dysfunktionales Blut- oder Immunsystem zu korrigieren und permanent auszutauschen; ein kurativer Behandlungsansatz für eine Reihe verschiedener Erkrankungen. Im Erwachsenenalter sind dies vor allem maligne Erkrankungen, wie Leukämien, myelodysplastische oder myeloproliferative Syndrome. Im Kindesalter kommt eine Vielzahl non-maligner Erkrankungen hinzu. Neben an Leukämien oder Lymphomen

erkrankten pädiatrischen Patient*innen, benötigen Kinder mit Immundefekten, neurodegenerativen Erkrankungen oder Hämoglobinopathien eine allogene Stammzelltransplantation². Essentielle Bestandteile der HSZT sind die Konditionierung, das Transplantat, die immunsuppressive Therapie, die Prophylaxe der Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) und die Prophylaxe der Abstoßung. Je nach Grunderkrankung variiert die Auswahl der einzelnen Bestandteile erheblich. Während bei der HSZT für die akute lymphatische Leukämie (ALL) das höchste Ziel die Vermeidung eines Rezidivs ist, so ist beispielsweise für die septische Granulomatose die Korrektur eines Teils der Zellen ausreichend und bei der β -Thalassämia major wiederum das Risiko einer Transplantatabstoßung durch die ineffektive Erythropoese und das überaktive Knochenmark stark erhöht³. Die Auswahl des Konditionierungsregimes beruht auf Erfahrungswerten aus vorangegangenen Transplantationen und Optimierungsstudien.

Die HSZT der **ALL** im Kindesalter folgt, wie alle malignen Erkrankungen des Kindesalters, den Empfehlungen der Therapieoptimierungsstudien (AIEOP-BFM Protokolle) der Fachgesellschaft (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) und sieht für Kinder >4 Jahre eine kombinierte Radio-/Chemotherapie mit Etoposid und Ganzkörperbestrahlung vor. Diese myeloablative Konditionierung zielt darauf ab, möglichst alle leukämischen Blasten im Körper zu erreichen, auch wenn dadurch größere Spätfolgen in Kauf genommen werden müssen⁴. Der Versuch, die Radiatio durch Chemokonditionierung zu ersetzen führte zu einem deutlichen Anstieg der Rezidive nach HSZT, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste (Peters, Manuskript eingereicht).

Schaut man hingegen auf die HSZT der **Sichelzellkrankheit (SCD)** als Beispiel für eine benigne Erkrankung mit HSZT als bislang einzig kurativem Ansatz, so ist die Situation eine andere. Das Outcome für die HSZT der Sichelzellkrankheit von einem*r passenden Geschwisterspender*in mit myeloablativer Konditionierung liegt bei etwa 95%^{5, 6}. Die Optimierung der Transplantationsprotokolle ist inzwischen darauf ausgelegt, die Toxizität durch Verwendung non-myeloablativer oder reduziert-intensiver Konditionierungsschemata zu verringern und Spätfolgen bei gleichbleibendem Transplantationserfolg zu vermeiden. Die Transplantation von Fremdspender*innen ist bei Patient*innen mit Sichelzellkrankheit bisher weniger erfolgreich verlaufen^{7, 8}. Höhere Raten an akuter und chronischer GvHD und ein niedriges Ereignis-freies Überleben (EFS) waren die Folge. Die Verwendung 9/10

HLA-identer Fremdspender*innen zeigte in einer Studie eine immens hohe Rate an chronischer GvHD, sodass fortan ausschließlich 10/10 HLA-idente Fremdspender*innen für Sichelzellpatient*innen infrage kommen sollten⁹. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit liegen die Hauptbestrebungen der kurativen Ansätze in der Optimierung der haploidenten HSZT und der Weiterentwicklung der Gentherapie (siehe Spender*innen-Auswahl und Transplantat und Diskussion)^{3, 7, 10}.

1.3. Spender*innen-Auswahl und Transplantat

Die Spender*innen-Kompatibilität richtet sich nach der Übereinstimmung der HLA-Moleküle an der Oberfläche aller kernhaltigen Zellen. Das HLA-System besitzt eine immense Diversität^{11, 12}. Die Spender*innen-Auswahl startet mit der HLA-Typisierung der Familie. Ein HLA-identen Geschwister ist in den meisten Fällen optimale*r Spender*in, existiert aber nur in maximal 30% der Fälle¹³. Die Chance eine*n passende*n Fremdspender*in aus den mehr als 30 Millionen Freiwilligen in den internationalen Banken zu finden, hängt stark von der Ethnie der Patient*innen ab. So gibt es für Patient*innen mit kaukasischem Hintergrund sehr viel mehr Spender*innen, als für Patient*innen mit einem Hintergrund ethnischer Minderheiten. Der Grund dafür ist das Fehlen von organisierten Spender*innen-Banken in Ländern mit schlechterer medizinischer Versorgung. Für Patient*innen mit Sichelzellkrankheit liegt die Wahrscheinlichkeit, eine*n passende*n Fremdspender*in zu finden bei lediglich 10-35%, wohingegen Patient*innen mit akuter Leukämie aus Deutschland nicht selten mehr als 5 passende Spender*innen besitzen^{10, 12, 14}. Um die Spender*innen-Verfügbarkeit zu erhöhen, wurde – neben der Verwendung von Nabelschnurbluttransplantationen - die haploidente Stammzelltransplantation etabliert.

Exkurs Stammzellquelle: Es gibt drei verschiedene Zellquellen für die Stammzelltransplantation, das Knochenmark, die peripheren Blutstammzellen (PBSC) und das Nabelschnurblut. Die in der Pädiatrie am häufigsten verwandte Stammzellquelle ist das unmanipulierte Knochenmark¹⁵. Unmanipuliertes Knochenmark bietet den Vorteil der Übertragung einer ungestörten physiologischen Zellhomöostase bei der Transplantation mit dem Erhalt aller Zellpopulationen.

Manche Zentren verwenden präferieren die Nutzung von Nabelschnurblut, mit dem Nachteil der verzögerten Zellgeneration aufgrund der geringen Zahl an CD34 positiven und T-Zellen im Nabelschnurblut. Aus logistischen, monetären und ethischen Gründen wurden, vor allem in der Erwachsenentransplantation, mit der Zeit auch vermehrt G-CSF stimulierte periphere Blutstammzellen verwendet. Diese zeigen unter anderem ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer GvHD¹⁶. Für manipulierte Transplantate, wie die der haploidenten Stammzelltransplantation ist die Gewinnung peripherer Blutstammzellen notwendig, die Immunsuppression und GvHD-Prophylaxe (anti-Thymozyten-Globulin) müssen dementsprechend angepasst werden.

Da bei haploidenten Transplantationen Familienspender*innen mit bis zu 5 HLA-Disparitäten akzeptabel sind, erweitert sich der Spender*innen-Pool dadurch immens. Zunächst wurden bei der haploidenten Stammzelltransplantation nur CD34 positive Blutstammzellen verwandt und alle T Zellen aus dem Transplantat entfernt. Dieses Verfahren reduzierte das Auftreten der GvHD stark, führte jedoch zu einem deutlich erhöhten Auftreten von systemischen Virusinfektionen der Patient*innen¹⁷. Inzwischen wurde die haploidente Stammzelltransplantation weiter optimiert. Bei dem Verfahren der CD3-/CD19-Depletion werden lediglich alle T- und B-Zellen aus dem Transplantat entfernt. Natürliche Killerzellen beispielsweise können im Transplantat belassen werden. Sie bieten einerseits einen hervorragenden Graft-versus-Leukämie Effekt (GvL) und sorgen andererseits für eine bereits früh bestehende Immunabwehr¹⁸. Patient*innen nach haploidenter HSZT mit CD3/CD19-depletierten Grafts haben jedoch weiterhin ein hohes Risiko, systemische Virusinfektionen zu entwickeln. Das Verfahren konnte mit der Entdeckung, dass ausschließlich alpha/beta T Zell Rezeptor positive Zellen die GvHD Reaktion hervorrufen noch weiter optimiert werden. Durch das Zurückhalten von gamma/delta T Zellen im Transplantat konnte die bisher beste Infektions- und Leukämiekontrolle erreicht werden, bei gleichzeitig geringem Risiko für die Entwicklung einer GvHD^{17, 19}.

Neben der HLA-Typisierung und den üblichen Ausschlusskriterien, die in der Spender*innen-Voruntersuchung durchgetestet werden, sind die etablierten Spender*innen-Auswahlkriterien vor allem das Spender*innen-Alter, der CMV-

Status und das Geschlecht. Durch diese Faktoren wird versucht, die Komplikationsrate nach Transplantation zu minimieren. Trotz dieser bereits bestehenden Auswahlkriterien ist die Komplikationsrate in vielfacher Hinsicht (Rückfall, Abstoßung, Infektionen und GvHD) nach HSZT immer noch hoch, was die Etablierung neuer Spender*innen-Kriterien und die Optimierung der HSZT-Vorbereitung notwendig macht. Hierzu gibt es verschiedene Ansätze, die ich im Folgenden kurz vorstellen möchte.

1.3.1. HLA-DPB1

Ein seit einigen Jahren verfolgter Ansatz ist der Einschluss eines weiteren HLA-Gens in die HLA-Typisierung, also eine Erweiterung auf die Messung von 12 verschiedenen Allelen und die Einteilung der HLA T Zell Epitope in permissive und nicht-permissive (T Zell Epitop Matching)¹¹. Der inzwischen breit eingesetzte Kandidat ist das HLA-DPB1. In retrospektiven Analysen großer Kohorten unverwandter HSZT konnte eine signifikante Reduktion der GvHD Inzidenz nach 12/12 HLA-identen, also auch HLA-DPB1 identen Transplantationen, gefunden werden²⁰. Andere Studien fanden zudem eine erhöhte Inzidenz von Krankheitsrückfällen für 12/12 HLA-identen Transplantationen²¹.

1.3.2. Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes (PIRCHE)

Ein Algorithmus, der sich ebenfalls der HLA Epitope bedient ist PIRCHE (Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes). Der um die Arbeitsgruppe von Erik Spierings entwickelte *in silico*-Algorithmus kann mit der Errechnung der Anzahl der HLA-Epitop-Mismatches das alloreaktive Potential nach HSZT abschätzen²²⁻²⁴. Erste Anwendung fand er in der Abschätzung des Abstoßungsrisikos bei der Nierentransplantation. Für die unverwandte HSZT konnte gezeigt werden, dass HLA-DP T Zell Epitop-Matching und der PIRCHE Algorithmus zu gleichen Ergebnissen in der Abschätzung des Risikos für die akute GvHD kommen^{22, 25}. Ein Routineeinsatz von PIRCHE zur Spender*innen-Auswahl vor HSZT ist zurzeit noch nicht vorgesehen.

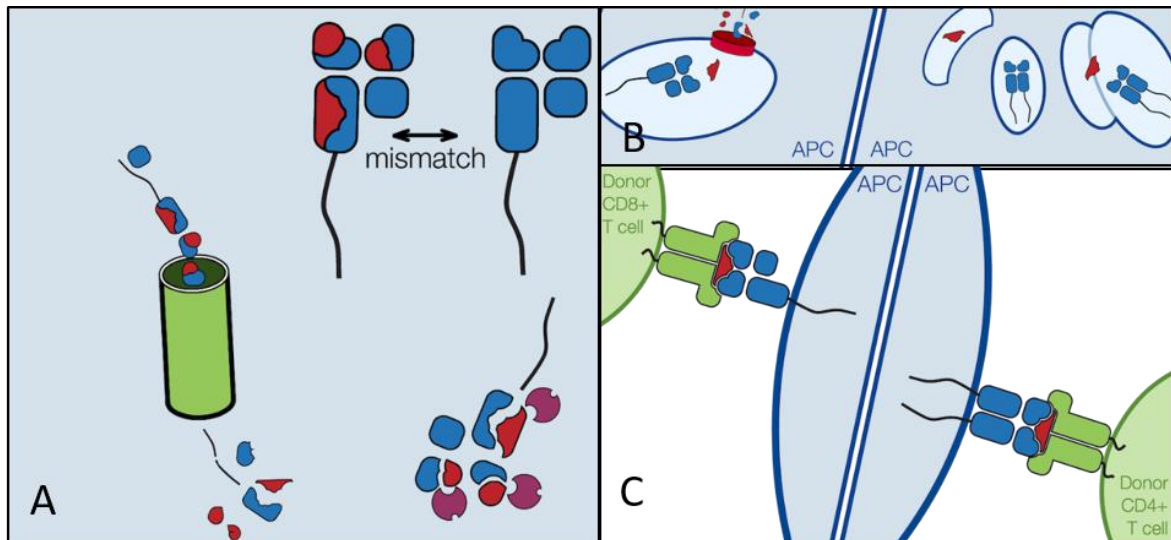


Abbildung 1: Der PIRCHE Algorithmus berücksichtigt *mismatch* HLA-Fragmente der Patient*innen, die von Spender-CD8+ (präsentiert von HLA-I) und CD4+ (präsentiert von HLA-II) T Zellen erkannt werden können (A, C). Die Fragmente werden prozessiert und gelangen in die Bindungsstellen der HLA-Moleküle (B), von wo aus sie weiter an die Zelloberfläche transportiert werden (C). Aus www.pirche.com, 15.11.2020.

1.3.3. Killerzell-Immunglobulin-like Rezeptoren (KIRs)

Ein anderer Ansatz zur Optimierung der Alloreaktivität nach HSZT nutzt das Vorhandensein der KIRs (Killerzell-Immunglobulin-like Rezeptoren) auf der Zelloberfläche von (vor allem) Natürlichen Killerzellen (NK Zellen)¹⁸. NK Zellen rekonstituieren früh nach HSZT und sind bekannt für ihr antileukämisches Potential (GvL-Effekt)^{18, 26}. Die aus 17 Genen bestehende KIR Familie weist eine dem HLA-System ähnliche Diversität auf. Die KIRs werden in inhibierende und aktivierende Rezeptoren unterschieden und erkennen HLA-Epitope als ihre Liganden. Außerdem scheint die Unterscheidung nach der chromosomalen Lage in zentromere und telomere Rezeptoren relevant für ihre Funktion zu sein²⁷. Durch das Fehlen bestimmter Liganden auf der Oberfläche von fremden Zellen bei gleichzeitigem Vorhandensein der korrespondierenden KIRs kann zudem die Aktivierung der NK Zellen getriggert werden. Ein gewisses KIR-Mismatch kann demnach einen alloreaktiven Effekt haben, der in der Tumorsurveillance und Rückfallkontrolle nach HSZT eine entscheidende Rolle spielt²⁸. Es konnte in einer Kohorte von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) nach HSZT gezeigt werden, dass ein aktivierendes Spender*innen KIR-Profil mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist²⁹. Ein aktivierendes KIR Profil ist definiert durch eine optimale Spender*in/Empfänger*in Konstellation an Allelen. Die

Arbeitsgruppe um Sarah Cooley hat aus diesen Ergebnissen einen *KIR B content score* für die Spenderauswahl vor HSZT von Erwachsenen Patient*innen mit AML abgeleitet.

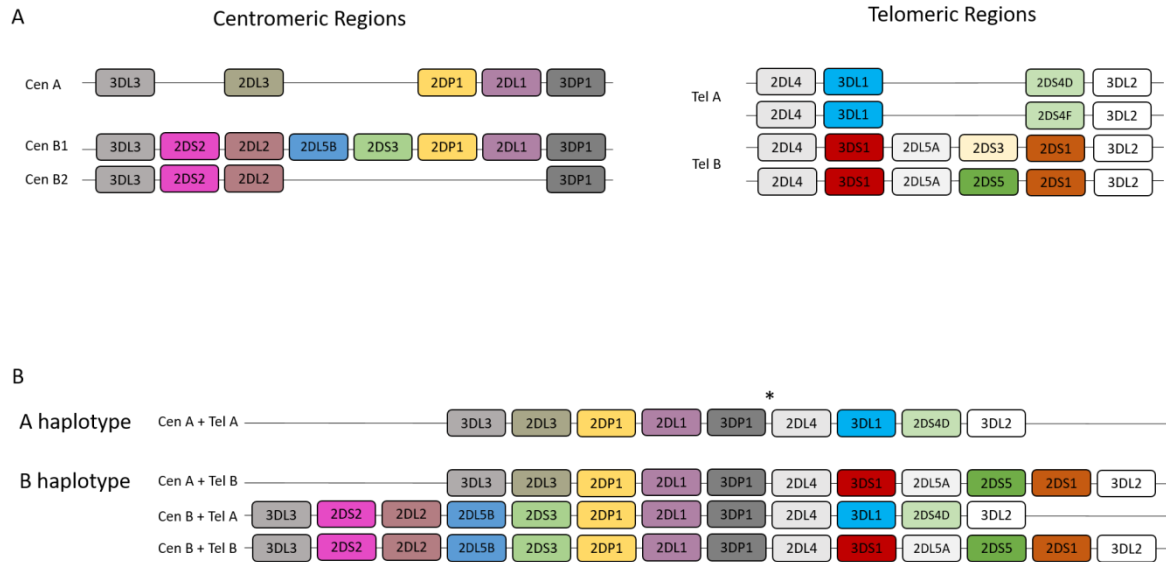


Abbildung 2: Eine Darstellung des genetischen Aufbaus des KIR Locus mit den häufigsten centromeren und telomeren Regionen (A). Schematische Darstellung des KIR A Haplotyp und der 3 KIR B Haplotypen (B). Nach Pende et al., 2019, *Frontiers in Immunology*³⁰.

Zu den beschriebenen Molekülen, Markern und Zellen kommen noch diverse individuelle Faktoren hinzu, die bei jeder*em einzelnen Patientin*en das Risiko der Entwicklung von Komplikationen nach HSZT bestimmen (siehe Indikationen, Komplikationen und Diskussion).

1.4. Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen nach HSZT zählen bakterielle, virale und Pilz-Infektionen, die akute oder chronische GvHD, Rückfälle der Grunderkrankung und akute oder chronische Abstoßung des Transplantats. Die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation hängt unter anderem von den beim Empfänger vorliegenden Komorbiditäten und der aktuellen immunologischen Rekonstitution der Zellsubpopulationen ab. Spender oder Spenderin bringen natürlich ebenfalls ein Risikoprofil mit, was vor der HSZT so exakt und breit wie möglich erfasst werden sollte, um Komplikationen vorzubeugen. Hier sind vor allem infektiologische

Parameter wie der Serostatus der einzelnen Viren zu nennen (CMV, EBV, ADV, Parvo B 19, HHV-6, siehe auch 2.5.)¹³. Im Folgenden werde ich auf die akute GvHD und Rückfälle detaillierter eingehen.

1.4.1. Akute Graft-versus-Host Erkrankung und Rückfälle – GvH versus GvL

Die akute GvHD kann definitionsgemäß nach Transplantation immunkompetenter Zellen auftreten und beschreibt die (Über-)Reaktion der Spender*innen-Zellen gegen den Empfänger*innen-Körper^{31, 32}. Immunologisch sind es vor allem die T Zellen des*r Spenders*in, die für die Reaktion verantwortlich sind. Klinisch äußert sich die akute GvHD primär an Haut, Leber und Darm (siehe Abbildung 3)³³. Die Therapie besteht in intensivierter Immunsuppression, die wiederum entsprechende sekundäre Komplikationen (systemische Infektionen, Septitiden, Niereninsuffizienz, Hypertonus) mit sich bringt. Eine schwere Grad 3-4 GvHD ist mit einer Mortalitätsrate von etwa 90% assoziiert³⁴. Risikofaktoren für die Entwicklung einer GvHD sind HLA-Ungleichheit, die Nutzung peripherer Blutstammzellen, *female to male* HSZT, Alter der*s Patient*innen, Alloimmunisierung der*s Spenderin*s, CMV-Seropositivität der*s Spenderin*s und natürlich die Art der GvHD Prophylaxe³³. In den letzten Jahren sind auch nicht-HLA assoziierte Faktoren zunehmend wieder in Vorschein getreten. Schon in den 70er und 80er Jahren war man sich bewusst, dass die betroffenen Organe mikrobiellen Pathogenen ausgesetzt sind. Ein mikrobielles Triggern lag nahe und führte zu dem Schluss, dass eine Dekontamination prä-HSZT vorteilhaft wäre. Durch die Möglichkeit der Analyse des gesamten intestinalen Mikrobioms (16S Analyse) wird diese vieldiskutierte Hypothese nun erweitert überprüft³⁴. Die Bedeutung einzelner Bakterien des intestinalen Mikrobioms (*Blautia*, *Akkermansia*) für das Auftreten der GvHD und auch Mortalität und Rückfallrate nach HSZT ist aktuell Gegenstand intensiver Forschung und wird womöglich die HSZT Vorbereitungsstrategien komplett verändern.

Stadium	Haut nach Anteil des makulopapulösen Exanthems	Leber nach Level der Bilirubin-Erhöhung	Gastrointestinale Beteiligung nach Diarrhö-Volumen
1	<25% KOF	34–50 µmol/L	500-1000ml
2	25-50% KOF	51–102 µmol/L	1001-1500ml
3	Generalisierte Erythrodermie	103–255 µmol/L	>1500ml
4	Generalisierte Erythrodermie mit Desquamation	>255 µmol/L	Schwere abdominelle Schmerzen +/- Ileus

Grad	Haut	Leber	GI-Trakt
I	1-2	0	0
II	1-3	0-1	1
III	2-3	0-3	2-3
IV	2-4	0-4	2-4
	Zusätzlich: massive klinische Verschlechterung		

Abbildung 3: Stadieneinteilung und Gradierung der akuten GvHD nach Glucksberg (nach Glucksberg et al., 1974)¹

Das Risiko der Rückkehr der Grunderkrankung bei der HSZT maligner Erkrankungen ist stark abhängig vom Vorhandensein immunkompetenter Zellsubpopulationen früh nach Transplantation. Natürliche Killerzellen und T Zellen sind hier die Hauptkandidaten. Die starke Präsenz vor allem der T Zellen ist jedoch wiederum mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer GvHD verknüpft. Eine GvH-Reaktion geht immer auch mit einem GvL-Effekt einher. Eine milde Haut-GvHD, die keiner systemischen Therapie bedarf, ist daher nach Transplantation maligner Erkrankungen sogar gewünscht und mit einer reduzierten Rückfallrate verknüpft. Ein molekulares Rezidiv der Grunderkrankung kann unter Umständen mit der Infusion von Spender*innen-Lymphozyten (DLI) kontrolliert werden. Die Gabe von DLIs kann sehr effektiv sein, birgt jedoch gleichzeitig das Risiko der Provokation einer GvHD³⁵. Zusätzlich zur Zellzusammensetzung des Transplantats ist auch das molekulare Risikoprofil der Erkrankung selbst Prognose-relevant Ziel der HSZT maligner Erkrankungen ist also ein maximaler GvL-Effekt ohne das Auftreten einer schweren GvHD. Bei non-malignen Erkrankungen sollte das Auftreten einer GvHD vollständig vermieden werden, da die Patient*innen keinerlei Vorteil aus dem GvL-Effekt ziehen können. Im Meistern dieser diffizilen Gratwanderung durch optimale

Auswahl an Spender*in, Transplantat, Konditionierung und Immunsuppression liegt die Herausforderung der HSZT.

1.5. Ziel der Arbeit/Fragestellung

Die Auswahl der*s Spenderin*s vor HSZT spielt eine zentrale Rolle für den Erfolg der HSZT. Die besondere Herausforderung in der Pädiatrie liegt in dem breiten Spektrum an Erkrankungen, die eine Indikation zur HSZT besitzen. Jede einzelne dieser Erkrankungen bringt unterschiedliche Voraussetzungen und Herausforderungen mit sich. Dazu kommen das individuelle Krankheitsstadium, das molekulare Risikoprofil, Komorbiditäten und Alter des Patienten sowie weitere patientenindividuelle Faktoren.

Ziel meiner Arbeit ist es, die Spender*innen-Auswahl sowohl für maligne (Schwerpunkt ALL) als auch non-maligne (Schwerpunkt Hämoglobinopathien) Erkrankungen durch Anwendung innovativer immunologischer Algorithmen zu optimieren und den Erfolg am Outcome der HSZT, insbesondere an der Rückfallrate und der resultierenden GvHD Inzidenz zu evaluieren.

Darüber hinaus liegt mein Schwerpunkt in der Optimierung der individuellen Vorbereitung der HSZT für Patient*innen mit Hämoglobinopathien, die elektiv ist und deshalb erweitertes Potential zur Etablierung von prä-HSZT Strategien zur Risikominimierung bietet.

2. Eigene Arbeiten

2.1. KIR B Haplotyp Spender*innen tragen zu einem reduzierten Rückfallrisiko nach haploidenter Stammzelltransplantation für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie bei

Lena Oevermann, Sebastian U Michaelis, Markus Mezger, Peter Lang, Jacek Toporski, Alice Bertaina, Marco Zecca, Lorenzo Moretta, Franco Locatelli, Rupert Handgretinger

Blood. 2014 Oct 23; 124(17):2744-7. doi: 10.1182/blood-2014-03-565069.

Der größte Teil der Stammzelltransplantationen im Kindesalter wird bei Patient*innen mit akuten lymphatischen Leukämien durchgeführt. Trotz optimierter Konditionierungsprotokolle und Spender*innen-Auswahl liegt der Anteil an Rezidiven immer noch bei etwa 40%³⁶. Studien von erwachsenen Patient*innen mit AML, die sich einer Stammzelltransplantation unterziehen mussten haben gezeigt, dass die Auswahl eines spezifischen KIR-Profiles den Erfolg der Transplantation verbessern konnte. Aufgrund dessen wollten wir herausfinden, ob diese Oberflächenmarker auch eine Bedeutung für die ALL im Kindesalter haben könnten. Der nachfolgende Text entspricht einer freien Übersetzung des Abstracts der o.g. Arbeit durch die Autorin³⁷.

„Wir haben den Einfluss von genetischen KIR Haplotypen der*s Spenderin*s auf das Risiko für Rückfall und Ereignis-freies Überleben unter Kindern mit ALL analysiert, die sich einer HLA-haploidenten Stammzelltransplantation mit T Zell depletierten peripheren Blutstammzellen unterziehen mussten. Der KIR Haplotyp wurde in 85 Spender*innen untersucht, der KIR B *content score* in 63. Patient*innen, die von einer*m Spender*in mit KIR B Haplotyp transplantiert wurden, wiesen ein signifikant besseres EFS auf als diejenigen, die von einer*m Haplotyp A Spender*in transplantiert wurden (50.6% bzw. 29.5%; P = .033). Darüber hinaus war ein hoher KIR B *content score* bei Spender*innen mit einem signifikant reduzierten Rückfallrisiko verbunden (Log-rank test for trend, P = .026). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die KIR Genotypisierung in den Spender*innen-Auswahlalgorithmus vor haploidenter Stammzelltransplantation für ALL im

Kindesalter ausgenommen werden sollte, mit dem Ziel, möglichst eine*n Spender*in zu wählen, der den höchsten KIR B *content score* aufweist.“

<https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-565069>

2.2. Das Vorhandensein von centromeren und die Abwesenheit von telomeren Gruppe B KIR Haplotypen verbessert die Leukämiekontrolle nach HSZT für ALL im Kindesalter

Florian Babor, Christina Peters, Angela R Manser, Evgenia Glogova, Martin Sauer, Ulrike Pötschger, Martina Ahlmann, Gunnar Cario, Tobias Feuchtinger, Bernd Gruhn, Tayfun Güngör, Peter A Horn, Bernhard Kremens, Peter Lang, Markus Mezger, Ingo Müller, Joannis Mytilineos, **Lena Oevermann**, Herbert Pichler, Nadine Scherenschlich, Friedhelm R Schuster, Meinolf Siepermann, Daniel Stachel, Brigitte Strahm, Wilhelm Wössmann, Gabriele Escherich, Martin Zimmermann, Martin Schrappe, Arndt Borkhardt, Cornelia Eckert, Peter Bader, Markus Uhrberg, Roland Meisel.

Bone Marrow Transplantation. 2019. PMID: 31089287 DOI: 10.1038/s41409-019-0543-z.

Nachdem die Verbesserung des Überlebens für die ALL im Kindesalter nach haploidenter Stammzelltransplantation gezeigt werden konnte, wollten wir nun der Bedeutung der KIR Rezeptoren und ihrer spezifischen Haplotypen nach HSZT für ALL im Kindesalter nachgehen.

Der nachfolgende Text entspricht einer freien Übersetzung des Abstracts der o.g. Arbeit durch die Autorin³⁸.

„Obwohl die allogene HSZT für Hochrisiko-ALL im Kindesalter schon eine hohe Heilungsrate aufweist, sind Rückfälle immer noch der häufigste Grund für ein Therapieversagen. Während man den Einfluss von KIR Genotypen in der HSZT für die AML im Erwachsenenalter bereits kennt, fehlen vergleichbare Studien für die ALL im Kindesalter. Deshalb haben wir den Effekt vom Spender*innen KIR Genotyp auf das Transplantations-Outcome nach myeloablativer Ersttransplantation von einer*m Geschwister- oder Fremdspender*in in einer pädiatrischen Kohorte von 317 Kindern mit ALL untersucht (ALL-SCT-BFM-2003 Studie). Die Spender*innen KIR Genotypen-Analyse zeigte, dass das Vorhandensein von centromeren und das Fehlen von telomeren KIR B Haplotypen mit einem reduzierten Rückfallrisiko assoziiert waren. Ein daraufhin entwickelter *centromer/telomer KIR score* (*ct-KIR score*) korrelierte mit dem Rückfallrisiko (hazard ratio (HR) 0.58; P = 0.002) ohne einen Einfluss auf Graft-versus-Host Erkrankung oder *Non-Relapse-Mortalität*

(NRM) zu haben. In multivariaten Analysen zeigte der *ct-KIR-score* eine signifikante Assoziation mit einer Reduktion des Rückfallrisikos (HR 0.58; P = 0.003) und einen Trend zu einem verbesserten Ereignis-freien Überleben (HR 0.76; P = 0.059). Dieser Effekt zeigte sich unabhängig vom MRD Niveau vor HSZT. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass das klinische Outcome nach myeloablativer HSZT für Kinder mit ALL durch Spender*innen KIR Genotypisierung verbessert werden kann.“

<https://doi.org/10.1038/s41409-019-0543-z>

2.3. Spender*innen-Auswahl in einer pädiatrischen Stammzelltransplantationskohorte mittels PIRCHE und HLA-DPB1 Typisierung

Wiebke Stenger, Annette Künkele, Matthias Niemann, Kremena Todorova, Axel Pruß, Johannes H Schulte, Angelika Eggert and **Lena Oevermann**

Pediatr Blood and Cancer. 2020 Mar; 67(3):e28127. doi: 10.1002/pbc.28127.

Neben der Kompatibilität der wichtigsten HLA-Allele konnten in den letzten Jahren noch zwei weitere Faktoren zur spezifischeren Spender*innen-Auswahl identifiziert werden. Das eine ist HLA-DPB1 als weiteres HLA-Allel. Mit PIRCHE wurde in der Nierentransplantation zum anderen ein Algorithmus eingeführt, der das Potential der Alloreaktivität zwischen Spender*in und Empfänger*in abschätzen soll. Wir wollten wissen, inwiefern dieser Algorithmus auch in der pädiatrischen Stammzelltransplantation verwendet werden kann.

Der nachfolgende Text entspricht einer freien Übersetzung des Abstracts der o.g. Arbeit durch die Autorin³⁹.

„Neue Spender*innenauswahl-Strategien vor Stammzelltransplantation wurden zumeist nur unter Erwachsenen evaluiert. Das Erkrankungsspektrum in für die Stammzelltransplantation bei Kindern unterscheidet sich jedoch stark und hat direkte Konsequenzen für das individuelle Risiko für Komplikationen wie die Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD). In unserer Arbeit haben wir untersucht, ob der Predicted Indirectly ReCognizable HLA-Epitope (PIRCHE) Algorithmus in einer spezifischen Kohorte von Kindern, die zwischen 2014 und 2016 in Berlin transplantiert wurden, die Spender*innen-Auswahl verbessern und Risiken minieren kann. Der Prozentsatz an HLA-DPB-1 diskrepanten Transplantationen unter den pädiatrischen HSZT Patient*innen stimmte mit der generell bekannten Verteilung für Fremdspender*innen-Transplantationen überein. Non-permissive HLA-DPB1 Diskrepanzen waren nicht mit einer erhöhten GvHD Inzidenz assoziiert, aber die Rückfallrate war höher unter den Patient*innen, die von einer*m HLA-DPB1 passenden Spender*in transplantiert wurden. Ein hoher PIRCHE-1 Score war für Patient*innen, die von einer*m 9/10 HLA-identen Fremdspender*in transplantiert wurden, mit einem signifikant höheren GvHD Risiko verknüpft. Dieses Ergebnis hatte auch nach Einschluss von HLA-DPB1 in die Analyse Bestand. Die

Implementierung des PIRCHE Algorithmus in die Spender*innen-Auswahl vor HSZT scheint insbesondere für Kinder mit non-malignen Erkrankungen sinnvoll. Multizentrische Studien zur Validierung unserer Ergebnisse sind wünschenswert und notwendig.“

<https://doi.org/10.1002/pbc.28127>

2.4. Allogene Stammzelltransplantation für pädiatrische Patienten mit Sichelzellkrankheit von Geschwisterspendern und unverwandten Spender*innen – eine monozentrische Perspektive

Friederike Kogel, Dani Hakimeh, Pietro Sodani, Peter Lang, Jörn-Sven Kühl, Patrick Hundsdörfer, Annette Künkele, Angelika Eggert, **Lena Oevermann** and Johannes H. Schulte

Pediatric Transplantation. DOI: 10.1111/petr.13892

In der Pädiatrie gibt es neben Patient*innen mit malignen Erkrankungen eine Vielzahl an Kindern mit non-malignen Erkrankungen, die ausschließlich durch eine Stammzelltransplantation kurativ behandelt werden können. Die Sichelzellkrankheit ist eines der prominentesten Beispiele. In Berlin haben wir bereits viele pädiatrische Patient*innen mit Sichelzellkrankheit transplantiert und durch Adaptation der Transplantationsvorbereitung und -protokolle versucht, deren individuelle Komplikationsrisiken nach Transplantation zu minimieren.

Der nachfolgende Text entspricht einer freien Übersetzung des Abstracts der o.g. Arbeit durch die Autorin⁴⁰.

„Die HSZT ist der kurative Ansatz für Patient*innen mit Sichelzellkrankheit. Patient*innen mit einem*r vorhandenen HLA-identen Geschwisterspender*in haben ein exzellentes Transplantations-Outcome von 90-100% Gesamt- und Ereignisfreiem Überleben. Aufgrund fehlender Geschwisterspender kommt diese Option jedoch für mehr als 70% der Behandelten gar nicht in Frage. Der Pool an Spender*innen muss erweitert werden. Transplantationen von Fremdspender*innen erzielen weniger erfolgreiche Ergebnisse mit kürzerem Ereignis-freiem Überleben und höherer GvHD Inzidenz, vor allem für Patient*innen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium. In unserer Arbeit berichten wir von 25 Kindern mit Sichelzellkrankheit, die entweder von Geschwistern oder Fremdspender*innen HLA-ident transplantiert wurden. Das Gesamtüberleben war 100% und es trat keine schwere Grad III-IV GvHD auf. Die Abstoßungsrate lag bei 12%. Gemischte Spender*innen-Chimärismen traten ausschließlich nach Geschwistertransplantationen auf, wohingegen es nach Fremdspender*innen-Transplantationen nur vollständige Spender*innen-Chimärismen oder Abstoßungen gab. Trotz der kleinen Zahl an Transplantierten weist unsere Kohorte ein exzellentes

Gesamt- und Ereignis-freies Überleben auf. Das fortgeschrittene Krankheitsstadium, der stärkere alloreaktive Effekt und die intensivere Immunsuppression bei Fremdspendertransplantationen erhöhen das Komplikationsrisiko für die Behandelten. Eine mögliche Lösung könnte in haploidenten Stammzelltransplantationen mit T Zellrezeptor alpha/beta depletierten Transplantaten liegen.“

<https://doi.org/10.1111/petr.13892>

2.5. Transmission von chromosomal integriertem Herpesvirus-6A via haploidenter Stammzelltransplantation verursacht ein Risiko für Virusreaktivierung und damit assoziierte Komplikationen

Lena Oevermann, Cosima Zimmermann, Sebastian Voigt, Annette Künkele, Stephan Lobitz, Angelika Eggert, Johannes H Schulte, Benedikt B Kaufer, Hedwig E Deubzer

Bone Marrow Transplantation. 2020 Jan; 55(1):260-264. doi: 10.1038/s41409-019-0530-4.

Die haploidente Stammzelltransplantation hat sich in den letzten Jahren zunehmend als vielversprechende Alternative auch für pädiatrische Patient*innen mit non-malignen Erkrankungen gezeigt. Eine besondere Herausforderung liegt hier in der verzögerten T Zellregeneration und dem konsekutiv deutlich erhöhten Risiko für schwere Virusinfektionen. Die Spender*innen für die haploidente HSZT bergen damit ein auch infektiöses Komplikationspotential, das es vor HSZT zu bedenken gibt.

Der nachfolgende Text entspricht einer freien Übersetzung des Abstracts der o.g. Arbeit durch die Autorin⁴¹.

„HSZT ist die Standardtherapie für Patient*innen mit Sichelzellerkrankung und HLA-identem Geschwister. Leider sind passende Geschwisterspender nur in weniger als 30% der Fälle verfügbar. Ohne HSZT liegt die Lebenserwartung für Sichelzellpatient*innen bei nur 40-50 Jahren in Ländern mit geregelter Gesundheitsversorgung, was die dringende Notwendigkeit verdeutlicht, die Zahl an Spender*innen zu erhöhen. Die haploidente Stammzelltransplantation ist zu einer vielversprechenden Alternative für diese Patient*innen geworden. Eine wohlbekanntes Komplikation nach haploidenter Stammzelltransplantation ist die verzögerte T Zell Rekonstitution, die potenziell lebensgefährlichen systemischen Virusinfektionen eine willkommene Chance bieten. Das Betaherpesvirus HHV-6 verursacht schwere Komplikationen in Transplantationspatienten. HHV-6 Reaktivierungen und Virämien wurden in 30-70% der Patient*innen nach HSZT berichtet. HHV-6 Virämien sind assoziiert mit Enzephalitis, GvHD, Pneumonitis, Knochenmarkversagen und Cytomegalievirus-Reaktivierungen. Sie treten für gewöhnlich 2-6 Wochen nach HSZT auf. Die beiden Subtypen HHV-6 A und B

wurden erst kürzlich als zwei distinkte Spezies identifiziert; sie teilen circa 90% der Sequenzen, besitzen aber verschiedene biologische Eigenschaften. HHV-6B hat eine Seroprävalenz von >90% und verursacht die Infektionskrankheit Roseola Infantum. Die HHV-6A Epidemiologie ist erheblich weniger gut charakterisiert. Beide Subtypen könnten nach Primärinfektion eine Latenz entwickeln, die eine lebenslängliche virale Persistenz erlaubt. HHV-6 kann außerdem in Keimbahnzellen integrieren, was dazu führt, dass manche Menschen vererbtes chromosomal integriertes HHV-6 (ici-HHV-6) in jeder Zelle ihres Körpers tragen. Beide Formen erworbenes und vererbtes HHV-6 können reaktivieren und infektiöse Partikel produzieren. Hier berichten wir von zwei Fällen von HHV-6 Enzephalitis und akuter Grad II und IV GvHD bei einem Geschwisterpaar nach haploidenter Stammzelltransplantation von demselben Elternteil.“

<https://doi.org/10.1038/s41409-019-0530-4>

3. Diskussion

Die Herausforderung in der Stammzelltransplantation im Kindesalter liegt in der Diversität der Entitäten. Es gibt kein *one fits all*, sondern vielmehr ist ein maßgeschneidertes Konzept für jede Erkrankung, jedes Alter und auch Spender*innen-Konstellation vonnöten. Eine grundlegende Unterscheidung besteht zwischen malignen und non-malignen Erkrankungen.

3.1 HSZT bei malignen Erkrankungen, Beispiel ALL

Das klar definierte Ziel einer HSZT für eine ALL im Kindesalter ist das Rückfall-freie Überleben. Der Remissionsstatus mit einem MRD-Niveau von $<10^{-3}$ vor HSZT und Art der Konditionierung sind hier essenzielle Grundpfeiler^{42, 43}. Die Rate an Rückfällen nach Ersttransplantation bei ALL im Kindesalter liegt immer noch bei ca. 40%³⁶. Deshalb muss das immunologische und alloreaktive Potential eines*r Spenders*in vor HSZT möglichst genau charakterisiert werden.

Die Evaluation des KIR-Profiles von Spender*in und Empfänger*in bietet eine Möglichkeit, vor allem den NK Zell-vermittelten GvL-Effekt einer HSZT abzuschätzen^{44, 45}. Sowohl der *ct-KIR content score* für die Ersttransplantation (MUD und MSD) als auch der *KIR B content score* für die haploidente HSZT der ALL im Kindesalter lassen Rückschlüsse auf das Rückfallrisiko zu (Abbildung 3)^{37, 38}. Der Stellenwert im Vergleich zu anderen Faktoren bleibt zu evaluieren. Außerdem lässt die meist eingeschränkte Anzahl an Spender*innen in der Konsequenz häufig keine Alternative zu. Es gilt dann, die gegebene Situation des womöglich eingeschränkten alloreaktiven und anti-leukämischen Potentials differenziert zu beurteilen und entsprechende Anpassungen an Immunsuppression, Konditionierung und GvHD-Prophylaxe vorzunehmen. Allgemeine Leitlinien oder klinische Empfehlungen existieren hierzu (noch) nicht. Ein großer Vorteil bei der haploidenten HSZT besteht sicherlich in der rascheren Verfügbarkeit von zusätzlichen zellulären Therapien, wie DLIs, Virus-spezifischen T Zellen oder zukünftig allogenen CAR-T-Zellen, die eine gezieltere und möglicherweise effizientere Therapie zulassen¹⁹.

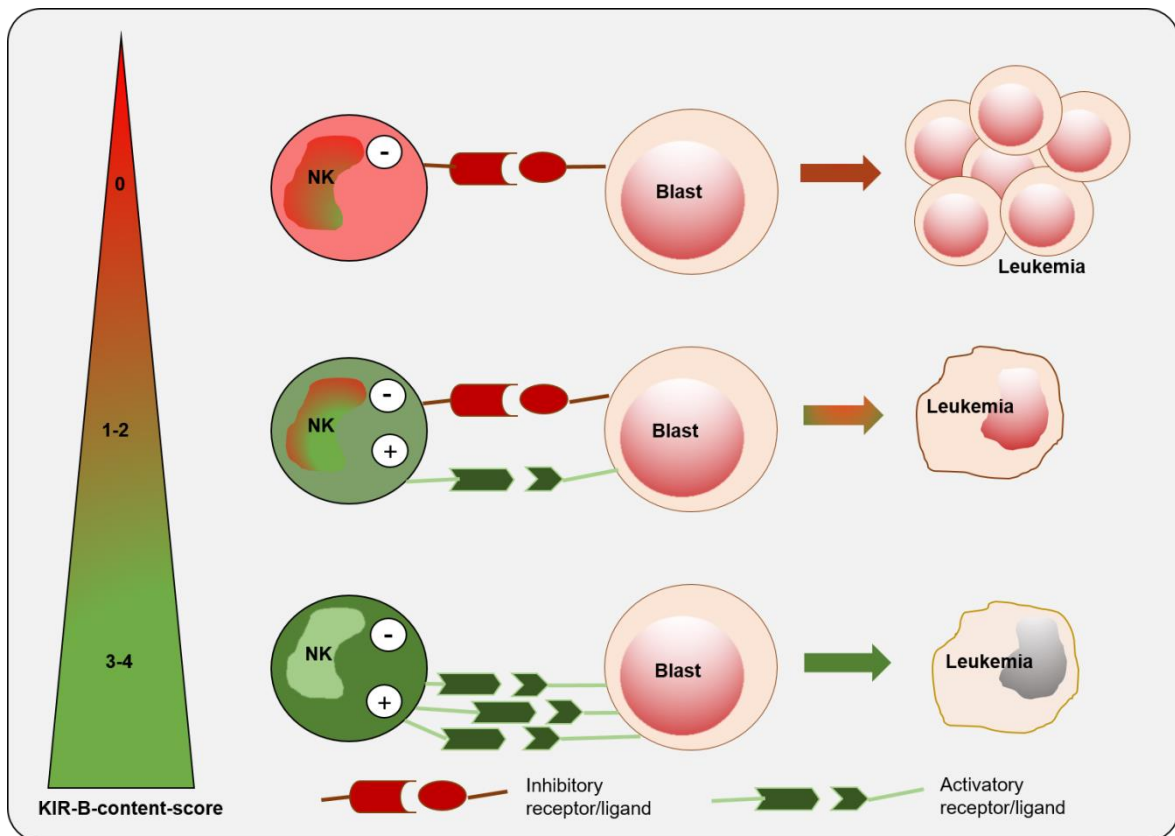


Abbildung 4: In der haploidenten HSZT können NK Zellen des*r Spenders*in mit dem Haplotyp A leukämische Blasten nicht lysieren, wohingegen Spender*innen NK Zellen mit einem Haplotyp B (aktivierenden KIR-Profil) eine Lyse der leukämischen Blasten im Empfänger auslösen können. Der antileukämische Effekt wächst mit einem zunehmenden KIR-B-content-score. KIR, killer cell immunoglobulin-like receptor; NK, natural-killer cell. Nach Oevermann und Handgretinger, Pediatric Research, 2012¹⁹.

Die Evaluation der Bedeutung der KIR-Profile ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Besonders die Anzahl an Polymorphismen und möglichen Rezeptor-/Liganden-Kombinationen erschweren die Bewertung der Bedeutung⁴⁶. Mithilfe der Erweiterung des KIR-Genotypings um Polymorphismen des centromeren KIR2DL1 Gens konnten Dubreuil et al. differenziertere Aussagen treffen. Sie wiesen einen positiven Effekt des KIR2DL1*003 Genotyps auf das ereignisfreie Überleben nach haploidenter HSZT nach⁴⁷. Shaffer et al. haben versucht, ein Ranking der unverwandten Spender*innen für die AML im Erwachsenenalter nach Bewertung der KIR-Liganden aufzustellen. In der Evaluation von mehr als 2000 Spender*innen hat sich ein signifikanter Vorteil in Rückfallrate und ereignisfreiem Überleben für Patient*innen gezeigt, die von einer*m Spender*in mit leicht inhibierender KIR3DL1 Interaktion transplantiert wurden⁴⁸. Eine leichte Interaktion ist notwendig, um eine Aktivierung der die KIRs tragenden NK Zellen zu erreichen. In dieser Kohorte

scheint der KIR3DL1 Effekt sogar den KIR B Haplotyp in der Intensität des GvL-Effekts zu übertreffen. Eine erhöhte GvHD Rate konnte nicht festgestellt werden⁴⁸. Rankings dieser Art können helfen, dem KIR-Genotyping einen festen Platz in dem Spender*innen-Auswahl Algorithmus zu verschaffen.

Für die Fremdspender*innen-Auswahl haben die Bestimmung von HLA-DPB1 und das T Zell Epitop-Matching in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen^{11, 20}. Durch die Typisierung großer Kohorten konnten HLA-DPB1 *mismatches* in permissive und non-permissive eingeteilt werden^{11, 49}. Permissive *mismatches* zeigten eine signifikant niedrigere Inzidenz an akuter GvHD und sogar einen protektiven Effekt auf OS und NRM in internationalen Studien von Erwachsenen nach Fremdspender*innen-Transplantation^{49, 50}. Eine weitere Studie wiederum fand eine erhöhte Rückfallrate in einer Kohorte nach HLA-DPB1 identer Fremdspender*innen-HSZT⁵¹. Auch in unserer pädiatrischen Kohorte konnten wir einen Trend zu einer erhöhten Rate an Rückfällen verzeichnen. Bei der kleinen Zahl an Behandelten ist die Bedeutung nicht einfach zu verallgemeinern. Denkt man diesen Trend jedoch weiter, scheint es ein Maß an zu hoher immunologischer Gleichheit zu geben, welches man bei Fremdspender*innen-Transplantationen maligner Erkrankungen nicht vernachlässigen darf. Interessant wäre hierzu eine zukünftige Studie mit gleichzeitiger Typisierung von KIR und HLA-DPB1, um den Stellenwert des HLA-*matchings* und die Kompensationsmöglichkeiten der NK Zellen beurteilen zu können.

Der parallel zur HLA-DPB1-Typisierung entstandene PIRCHE Algorithmus kann ebenfalls zur Spender*innen-Auswahl bei (*mismatch*-) Fremdspender*innen-HSZT herangezogen werden. Stehen mehrere Fremdspender*innen zur Auswahl, ist die Einordnung der Bedeutung des PIRCHE sicherlich noch offen. Auch die Frage, ob das Alter oder Geschlecht der*s Spenderin*s gravierendere Folgen haben kann als ein hoher PIRCHE Score ist bisher nicht beantwortet und bedarf weiterer Evaluation. Verschiedene Studien konnten jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen PIRCHE-I Score und der Reduktion des OS nach Fremdspender*innen-Transplantation zeigen^{52, 53}. Die Auswahl einer*s Fremdspenderin*s mit einem hohen PIRCHE-I und/oder PIRCHE-II Score, wurde signifikant mit einer erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten GvHD assoziiert^{23, 53, 54}. Eine entsprechend intensivere Immunsuppression und GvHD-

Prophylaxe sind in Erwägung zu ziehen. Die Aussagekraft des PIRCHE Algorithmus bei der haploidenten HSZT ist aktuell noch uneindeutig^{54, 55}.

3.2. HSZT bei non-malignen Erkrankungen, Beispiel Sichelzellerkrankung

Die Bedeutung der einzelnen bereits vorgestellten Spender*innen-Auswahlalgorithmen für das Outcome der HSZT speziell bei non-malignen Erkrankungen ist sehr viel weniger erforscht. Man kann vermuten, dass eine 12/12 HLA-idente Transplantation im Fall einer non-malignen Erkrankung wie der Sichelzellkrankheit zu favorisieren wäre, kann sich jedoch gleichzeitig fragen, ob die immunologische Gleichheit zu einem höheren Abstoßungsrisiko führt. In unserer Kohorte von SCD Patient*innen fanden sich die meisten gemischten Chimärismen nach MSD Transplantation, bei denen von einer HLA-DPB1-Identität ausgegangen werden kann. Studien gibt es zu dieser Thematik bisher nicht. Es ist darüber hinaus bekannt, dass NK Zellen, wie bereits für die HSZT bei Leukämien beschrieben, auch in der HSZT von non-malignen Erkrankungen eine Rolle spielen. Hier scheint die Unterstützung des Engraftments und der Graftpersistenz im Vordergrund zu stehen⁵⁶. Aus diesem Grund könnte die Evaluation des KIR-Profiles auch bei non-malignen Erkrankungen neue Erkenntnisse in Bezug auf die Spender*innen-Auswahl liefern. Bislang gibt es im Bereich der HSZT der Hämoglobinopathien nur einzelne Studien zur β -Thalassämie, die sich dem Thema gewidmet haben^{57, 58}. Dort konnte eine höhere GvHD-Inzidenz für Patient*innen gezeigt werden, die von unverwandten Spender*innen mit einem inhibierenden KIR-Profil transplantiert wurden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass, ähnlich dem GvL-Effekt, die alloreaktiven NK Zellen eines aktivierenden KIR-Profiles auch für eine Eradikation der Spenderlymphozyten verantwortlich sind, die zur Entwicklung einer GvHD führen⁵⁷. Eine Evaluation der Bedeutung der KIR-Profile für die MUD und haploidente HSZT der Sichelzellkrankheit ist somit überfällig und könnte den bestehenden Ansätzen eine neue Richtung geben.

Bisher hat die sehr geringe Komplikationsrate (OS 95%) die Geschwistertransplantation zum Goldstandard in der Therapie der SCD gemacht. Infertilität und andere Therapie-assoziierte Toxizitäten führen zu der Bestrebung, diese non-maligne Erkrankung so mild wie möglich zu heilen. Die Reduktion der Konditionierungsintensität ist eine mögliche Konsequenz, die bereits auf

verschiedene Art und Weise verfolgt wurde. In einer Kohorte von 43 SCD Patient*innen konnte mit einer Konditionierung reduzierter Intensität (RIC) bestehend aus Fludarabin, Melphalan und Alemtuzumab ein OS von 92% ohne Auftreten einer Abstoßung erreicht werden⁵⁹. Auch die Verwendung des RIC Regimes mit Fludarabin, Thiotepa und Melphalan konnte erfreuliche Ergebnisse mit 93% primärem Engraftment in einer Kohorte von 15 pädiatrischen SCD Patient*innen vorweisen. Es kam jedoch zu einer höheren Rate an gemischten Chimärismen⁶⁰. In einer Kohorte von 30 SCD Patient*innen zwischen 16-65 Jahren konnte sogar mit einem low-intensity Regime ein ausgezeichnetes Ergebnis von 86% stabilem Spender*innen-Chimärismus erzielt werden. Die minimale Konditionierung bestand hier aus 100 cGy TBI, Alemtuzumab und Sirolimus⁶¹. Non-myeloablative Ansätze werden verfolgt, um den aktuell einzigen kurativen Ansatz, die allogene HSZT, einer größeren Zahl an Patient*innen verfügbar zu machen. Eine weniger intensive HSZT wäre aufgrund der geringeren Komplikationsrate auch in Ländern mit geringeren medizinischen Ressourcen – und damit den Ländern höherer Inzidenz der SCD - durchführbar. Viel stärker kompliziert jedoch die geringe Spender*innen-Verfügbarkeit die HSZT der Sichelzellerkrankung. Die geringe Anzahl an möglichen Geschwistertransplantationen in Kombination mit der hohen Rate an Komplikationen bei MUD-Transplantationen lässt die Frage aufkommen, ob die Reihenfolge der Spender*innen-Auswahl für die SCD immer noch die richtige ist. Die Daten für die haploidente Stammzelltransplantation werden zunehmend besser. Bolanos-Meade et al. konnten bereits 2012 erfolgreiche Ergebnisse zur haploidenten HSZT in SCD Patient*innen mit der Verwendung von post-Transplant-Cyclophosphamid (postCy) zeigen⁶². Das größte Problem lag hier in der hohen Abstoßungsrate⁶². Die Regensburger Gruppe um Foell et al. entwickelte ein Protokoll unter Verwendung CD3/CD19-Zell aufgereinigter, haploidenter Transplantate für Sichelzellerkrankung mit fortgeschrittener Erkrankung ohne passenden Geschwister- oder Fremdspender*in¹⁰. Sowohl die kurzfristigen, als auch die langfristigen Ergebnisse zeigten ausgezeichnete Daten ohne Abstoßungen oder das Auftreten einer schweren GvHD^{10, 63}. Problematisch waren insbesondere infektiöse Komplikationen oder Therapie- bzw. Krankheits-assoziierte Komplikationen, wie Schmerzkrisen oder das PRES (Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom). Die Verwendung alpha-/beta T Zell- und CD19-aufgereinigter Transplantate für die haploidente HSZT fand zunächst Anwendung

bei malignen Erkrankungen in der pädiatrischen HSZT^{64, 65}. Auch die Erweiterung auf non-maligne Erkrankungen, insbesondere Hämoglobinopathien zeigt in ersten Patient*innen sehr gute Ergebnisse ohne schwerwiegende Komplikationen^{3, 63}. Sollte eine passender MUD-Transplantation der haploidenten stets vorgezogen werden? Eine Antwort gibt es sicherlich noch nicht. Was in allen Studien zunehmend evident wird, ist der Benefit einer optimalen Vorbereitung. Besonders im Fall der meist elektiven Transplantation einer non-malignen Erkrankung, wie der SCD, hat man in der Regel ausreichend Zeit, kann den Zeitpunkt der HSZT selbst bestimmen und damit die besten Voraussetzungen schaffen. Diese Voraussetzungen gelten teilweise Erkrankungs-übergreifend (Darmdekontamination, Spender*innen-Vorbereitung, Fertilitäts-erhaltende Maßnahmen, Plasmapherese) und teilweise Erkrankungs-spezifisch (Austauschtransfusion, Krampfprophylaxe).

Wie unter anderem unsere Arbeit zu den Enzephalitiden und GvHD in Assoziation mit HHV-6 Infektionen verdeutlicht, verlangt die Durchführung der haploidenten HSZT eine erweiterte Vorbereitung von Spender*in und Empfänger*in⁴¹. Aktuell umfasst die Spender*innen-Untersuchung vor HSZT regelhaft eine ausführliche Anamnese (Grunderkrankungen, Medikamente, Reisen, Schwangerschaften, Allergien...), ein Elektrokardiogramm, eine Sonographie des Abdomens, Differentialblutbild, Nieren- und Leberwerte, Lipidstoffwechsel, Gerinnungsstatus, Eisenstatus, HLA-Antikörper und Infektionsparameter. Infektiologisch werden zumeist Hepatitis A, B und C, HIV, HTLV1/2, CMV, EBV, ADV, Lues und Toxoplasmose abgeklärt. HHV-6 gehört bisher nicht regelhaft dazu. Die möglichen Folgen für das klinische Outcome nach HSZT legen jedoch eine Erweiterung der Spender*innen-Voruntersuchungen um HHV-6 nahe, da auch eine Übertragung eines genetisch integrierten HHV-6 zu einer Reaktivierung nach HSZT führen kann. Sowohl die direkten Komplikationen, wie die limbische Enzephalitis, Pneumonitis und das Knochenmarkversagen, als auch die mögliche Triggerung einer GvHD können durch eine Reaktivierung des HHV-6-Virus nach HSZT hervorgerufen werden^{66, 67}. Bisher stand nur HHV-6B im Focus. Eine Studie nach Lebertransplantation und auch unsere Arbeit legen ähnliche Probleme für HHV-6A nahe^{41, 68, 69}.

Wie sieht nun die zum aktuellen Zeitpunkt optimale Transplantationsvorbereitung für pädiatrische Patient*innen mit Sichelzellerkrankung aus? Die Prä-HSCT-Maßnahmen sind bereits essenziell für das Gelingen der Transplantation. Für die β -Thalassämie ist eine HSCT-Vorphase bestehend aus Hypertransfusion, Chelattherapie und oraler Chemotherapie seit langer Zeit etabliert. Ziel dabei ist die Reduktion der ineffektiven Erythropoese, um das Risiko einer Transplantatabstoßung zu minimieren⁷⁰. Das pathophysiologische Pendant zur ineffektiven Erythropoese der Thalassämie sind Hämolyse und Vaskulopathie der Sichelzellerkrankung^{71, 72}. Sichelnde Erythrozyten versteifen sich durch die Polymerisierung der HbS-Moleküle und führen zur Destruktion der Erythrozyten. Dieser in der Mikrozirkulation kontinuierlich stattfindende Prozess führt über die Aktivierung des Endothels mit chronischer Hämolyse, erhöhtem oxidativem Stress und häufigen Infarzierungen zu einer Vaskulopathie^{71, 72}. Die Überaktivierung des Gefäßendothels nimmt mit dem Alter der Patient*innen zu und erhöht das Risiko für Transplantations-assoziierte Komplikationen, wie GvHD, PRES und Niereninsuffizienz. Eine Reduktion der Gefäßaktivierung kann durch Erythrozyten-Austauschtransfusionen effektiv erreicht werden. Bisher wird regelhaft eine einmalige Austauschtransfusion vor HSCT zur Vermeidung von Sichelzellkrisen während der Konditionierung durchgeführt¹⁰. Eine Erweiterung des Zeitraums der Austauschtransfusionen vor Stammzelltransplantation könnte insbesondere für ältere Patient*innen diese Risiken minimieren. Gleichzeitig bedarf es dann einer ausgezeichneten transfusionsmedizinischen Versorgung, um das Risiko der Allo-Immunisierung so gering wie möglich zu halten. Patient*innen mit Sichelzellerkrankung sind besonders gefährdet, Transfusions-assoziierte Antikörper zu entwickeln. Eine Alternative könnte der neue p-Selektin-Inhibitor Crizanlizumab sein. Crizanlizumab ist ein Antikörper, der den Initiationsprozess der Sichelzellkrise durch Anlagerung an die am Endothel und an Sichelzellen über-exprimierten p-Selektine stoppen soll. In einer multizentrischen Studie (SUSTAIN) wurde er zur Schmerzkrisen-Prävention eingesetzt und konnte in einer Kohorte von erwachsenen Sichelzell-Patient*innen die Rate an vaso-okklusiven Krisen um fast 50% verringern⁷³. Bisher konnte jedoch kein Einfluss auf die Hämolyse-Aktivität nachgewiesen werden, was die Wirksamkeit vor HSCT möglicherweise einschränken könnte. Mit einer Kombination aus Austauschtransfusion und Crizanlizumab-Gabe könnte dieses Problem umgangen werden.

Die Darmdekontamination ist ein weiterer essentieller Bestandteil der Vorbereitung vor HSZT. In den letzten Jahren die Erforschung des intestinalen Mikrobioms dazu geführt, dass hier – erneut - ein Umdenken stattfindet. Die Interaktion zwischen Immunsystem und Mikrobiom sind noch enger als zuvor vermutet und eine hohe Diversität an intestinalen Bakterien ist mit einer geringeren GvHD Rate und niedrigeren Mortalität nach HSZT assoziiert^{16, 74}. Viele Zentren haben ihr Darmdekontaminationsschema demnach angepasst. Andersherum wäre eine Vorbereitung auf die HSZT mit einer entsprechend förderlichen (z.B. probiotischen, Lactose-freien) Diät deutlich sinnvoller als die antibiotische Therapie mit zum Beispiel Cotrimoxazol und Metronidazol^{75, 76}. Diese Strategie verlangt eine gute zeitliche Abstimmung und interferiert stark mit möglicherweise notwendigen antibiotischen Therapien akuter oder chronischer Infektionen⁷⁶.

Abschließend möchte ich in Bezug auf die Transplantationen von Hämoglobinopathien noch einen Ausblick auf zwei vielversprechende Entwicklungen geben: Dem Anspruch eines minimal toxischen, aber kurativen Ansatzes könnte durch die Einführung einer Antikörper-basierten Konditionierung entsprochen werden. CD117 (c-Kit) ist ein Oberflächenmarker auf der Zelloberfläche von hämatopoetischen Stammzellen^{77, 78}. Durch Interaktion mit seinem Liganden dem *stem cell factor* (SCF) werden wichtige Signalkaskaden für das Überleben, die Proliferation und Differenzierung der Stammzellen aufrechterhalten. Antikörper gegen CD117 konnten in verschiedenen MDS Mausmodellen bereits eine Eradikation der Empfänger*innen-Stammzellen und ein erfolgreiches Engraftment der Spender*innen-Zellen erreichen⁷⁹⁻⁸¹. Darüber hinaus macht die geringe Spender*innen-Verfügbarkeit und weiterhin hohe Toxizität der HSZT neue kurative Therapieansätze notwendig. Die Entwicklung der Gentherapie hat in den letzten Jahren immense Fortschritte gemacht und mit Lentiglobin seit November 2019 bereits die Zulassung zur Therapie der β^+ -Thalassämie in Deutschland erreicht. Bisher gibt es zwei prinzipielle gentherapeutische Ansätze für β -Hämoglobinopathien. Bei dem additiven Ansatz wird durch lentivirale Vektoren ein funktionstüchtiges HbA in die CD34 positiven Stammzellen eingebracht, welches die Behandelten transfusionsunabhängig bzw. symptomfrei machen soll⁸². Bei dem editierenden Ansatz wird mittels CRISPR-Cas9 Technology das Abschalten des für die HbF-Produktion verantwortlichen BCL11A revidiert und

durch eine massiv gesteigerte HbF-Produktion eine Transfusionsunabhängigkeit bzw. Symptombefreiheit erreicht⁸³. Keiner der beiden Ansätze kann bisher als definitiv kurativ bezeichnet werden, da die krankheitsverursachenden Mutationen nicht korrigiert, sondern nur kompensiert werden. An einem korrigierenden gentherapeutischen Ansatz, der sich besonders für die durch eine Punktmutation verursachte Sichelzellerkrankung anbietet, wird intensiv gearbeitet. Die Kombination beider Ansätze, also eine korrigierende Gentherapie mit Antikörper-basierter Konditionierung könnte zukünftig den Wunsch einer minimal-toxischen aber kurativen Therapie für die Sichelzellerkrankung erfüllen. Damit wäre die Frage der optimalen Spenders*in beantwortet. Optimale Voraussetzungen und Vorbereitungen für eine derartige kurative Therapie zu schaffen, wird jedoch immer essenziell bleiben und zu neuen Herausforderungen führen.

4. Zusammenfassung

In meiner Arbeit habe ich fünf Publikationen vorgestellt, die sich mit der Spender*innen-Auswahl und der Transplantationsvorbereitung für die allogene Stammzelltransplantation im Kindesalter beschäftigen. In der pädiatrischen Stammzelltransplantation liegt die Besonderheit in der Vielfältigkeit der Grunderkrankungen, die einer allogenen Stammzelltransplantation bedürfen. Jede Erkrankung bedarf eines anderen wohlabgestimmten Therapieansatzes, der sowohl Komorbiditäten als auch Outcome-Prioritäten mit einbezieht. Ein grundlegender Unterschied besteht zwischen malignen und non-malignen Erkrankungen.

Für die Transplantation der ALL im Kindesalter konnten wir mit der Bestimmung des KIR-Profiles von Spender*innen und Empfänger*innen in einer Kohorte nach haploidenter Stammzelltransplantation eine signifikant reduzierte Rückfallrate nach Transplantation von einem*r Spender*in mit aktivierendem KIR-Profil nachweisen. Der entwickelte *KIR B content score* wurde in den Auswahlalgorithmus mit aufgenommen. In einer weiteren ALL Kohorte konnten wir auch für die Transplantation von einer*m Geschwister- oder Fremdspender*in einen Überlebensvorteil in Assoziation mit dem c/t KIR score nachweisen. Die KIR-Aktivität kann letztlich als NK-Zell vermittelte GvL-Aktivität verstanden werden. HLA-DPB1 und PIRCHE sind weitere Algorithmen, die die HLA und HLA-Epitop bedingte Alloreaktivität einer Stammzelltransplantation abschätzen sollen. In der von uns untersuchten Kohorte konnte zum einen das GvHD Risiko mit dem PIRCHE Score korreliert werden, zum anderen eine tendenziell höhere Rückfallrate für HLA-DPB1 gematchte Transplantationen ausgemacht werden.

Das Problem der immunologischen Gleichheit/verminderten Alloreaktivität findet sich auch in der Transplantation der non-malignen Erkrankungen, insbesondere der Sichelzellerkrankung, wieder. Im Vergleich der MSD und MUD-Transplantation sind die Geschwistertransplantationen zwar mit einer deutlich geringeren Komplikationsrate, aber auch höheren Zahlen an gemischten Chimärismen und drohenden Abstoßungen verknüpft. Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit einer*s Geschwister- oder auch Fremdspenders*in insgesamt deutlich zu gering, um einer ausreichenden Anzahl an Patient*innen eine kurative Therapie zu bieten. Die haploidente Transplantation zeigt zunehmend bessere Ergebnisse und bietet den Vorteil einer besseren und schnelleren Spender*innen-Verfügbarkeit. Sie birgt jedoch auch neue Risiken und stellt insbesondere höhere Ansprüche an die

Transplantationsvorbereitung. Viren, wie HHV-6 können den Transplantationsverlauf massiv verkomplizieren. Eine erweiterte Spender*innen-Voruntersuchung und Empfänger*innen-Vorbereitung ist unerlässlich.

Da die Sichelzellerkrankheit mit einer chronisch-progredienten Organtoxizität einhergeht, sind für ältere Patient*innen schwerwiegendere Komplikationen zu erwarten. Konzepte zur optimierten Vorbereitung (inklusive Erythrozyten-Austausch, HLA-Antikörperelimination, Darmdekontamination) sollten als essentieller Bestandteil der Transplantation verstanden werden. Außerdem wird versucht, die Transplantationstoxizität zu verringern. Ob eine Antikörper-basierte Konditionierung in Kombination mit einer korrigierenden Gentherapie die Antwort sowohl auf die Frage der Toxizitätsreduktion als auch der Spender*innen-Auswahl ist, wird die Zukunft zeigen.

5. Literaturverzeichnis

1. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; **18**(4): 295-304. doi: 10.1097/00007890-197410000-00001
2. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R *et al.* The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020; **55**(8): 1604-1613. doi: 10.1038/s41409-020-0826-4
3. Oevermann L, Schulte JH, Hundsdorfer P, Hakimeh D, Kogel F, Lang P *et al.* HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hemoglobinopathies: current practice and new approaches. *Bone Marrow Transplant* 2019; **54**(Suppl 2): 743-748. doi: 10.1038/s41409-019-0598-x
4. Saglio F, Zecca M, Pagliara D, Giorgiani G, Balduzzi A, Calore E *et al.* Occurrence of long-term effects after hematopoietic stem cell transplantation in children affected by acute leukemia receiving either busulfan or total body irradiation: results of an AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2020; **55**(10): 1918-1927. doi: 10.1038/s41409-020-0806-8
5. Bernaudin F, Dalle JH, Bories D, de Latour RP, Robin M, Bertrand Y *et al.* Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica* 2020; **105**(1): 91-101. doi: 10.3324/haematol.2018.213207
6. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, Bernaudin F, Bo-Subait K, Fitzhugh CD *et al.* Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2019; **6**(11): e585-e596. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30154-1
7. Gluckman E, Cappelli B, Scigliuolo GM, De la Fuente J, Corbacioglu S. Alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.12.011
8. Gluckman E, Fuente J, Cappelli B, Scigliuolo GM, Volt F, Tozatto-Maio K *et al.* The role of HLA matching in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2020; **55**(10): 1946-1954. doi: 10.1038/s41409-020-0847-z

9. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A *et al.* A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood* 2016; **128**(21): 2561-2567. doi: 10.1182/blood-2016-05-715870
10. Foell J, Pfirstinger B, Rehe K, Wolff D, Holler E, Corbacioglu S. Haploidentical stem cell transplantation with CD3(+)-/CD19(+)- depleted peripheral stem cells for patients with advanced stage sickle cell disease and no alternative donor: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2017; **52**(6): 938-940. doi: 10.1038/bmt.2017.49
11. Fleischhauer K. Immunogenetics of HLA-DP--A New View of Permissible Mismatches. *The New England journal of medicine* 2015; **373**(7): 669-672. doi: 10.1056/NEJMe1505539
12. Spierings E, Fleischhauer K. Histocompatibility. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N (eds). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*: Cham (CH), 2019, pp 61-68.
13. Ayuk F, Balduzzi A. Donor Selection for Adults and Pediatrics. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N (eds). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*: Cham (CH), 2019, pp 87-97.
14. Omondi NA, Ferguson SE, Majhail NS, Denzen EM, Buchanan GR, Haight AE *et al.* Barriers to hematopoietic cell transplantation clinical trial participation of african american and black youth with sickle cell disease and their parents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; **35**(4): 289-298. doi: 10.1097/MPH.0b013e31828d5e6a
15. Witt V, Peters C. Collection of HSC in Children. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N (eds). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*: Cham (CH), 2019, pp 123-126.
16. Penack O, Holler E, van den Brink MR. Graft-versus-host disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood* 2010; **115**(10): 1865-1872. doi: 10.1182/blood-2009-09-242784
17. Oevermann L, Lang P, Feuchtinger T, Schumm M, Teltschik HM, Schlegel P *et al.* Immune reconstitution and strategies for rebuilding the immune system after haploidentical stem cell transplantation. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1266**: 161-170. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06606.x
18. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood* 2008; **112**(3): 461-469. doi: 10.1182/blood-2007-09-077438
19. Oevermann L, Handgretinger R. New strategies for haploidentical transplantation. *Pediatr Res* 2012; **71**(4 Pt 2): 418-426. doi: 10.1038/pr.2011.60

20. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD *et al.* Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012; **13**(4): 366-374. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70004-9
21. Zino E, Vago L, Di Terlizzi S, Mazzi B, Zito L, Sironi E *et al.* Frequency and targeted detection of HLA-DPB1 T cell epitope disparities relevant in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; **13**(9): 1031-1040. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.05.010
22. Thus KA, de Hoop TA, de Weger RA, Bierings MB, Boelens JJ, Spierings E. Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes Class I Promote Antileukemia Responses after Cord Blood Transplantation: Indications for a Potential Novel Donor Selection Tool. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; **22**(1): 170-173. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.014
23. Thus KA, de Weger RA, de Hoop TA, Boers Trilles VE, Kuball J, Spierings E. Complete donor chimerism is a prerequisite for the effect of Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes (PIRCHE) on acute graft-versus-host disease. *Chimerism* 2014; **5**(3-4): 94-98. doi: 10.1080/19381956.2015.1097025
24. Geneugelijk K, Thus KA, Spierings E. Predicting alloreactivity in transplantation. *J Immunol Res* 2014; **2014**: 159479. doi: 10.1155/2014/159479
25. Thus KA, Ruizendaal MT, de Hoop TA, Borst E, van Deutekom HW, Te Boome L *et al.* Refinement of the definition of permissible HLA-DPB1 mismatches with predicted indirectly recognizable HLA-DPB1 epitopes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; **20**(11): 1705-1710. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.026
26. Cooley S, Weisdorf DS. Natural killer cells and tumor control. *Curr Opin Hematol* 2010; **17**(6): 514-521. doi: 10.1097/MOH.0b013e32833f10f1
27. Middleton D, Gonzelez F. The extensive polymorphism of KIR genes. *Immunology* 2010; **129**(1): 8-19. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03208.x
28. Leung W, Iyengar R, Turner V, Lang P, Bader P, Conn P *et al.* Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol* 2004; **172**(1): 644-650. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.644
29. Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, Wang T, Le CT *et al.* Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2010; **116**(14): 2411-2419. doi: 10.1182/blood-2010-05-283051
30. Pende D, Falco M, Vitale M, Cantoni C, Vitale C, Munari E *et al.* Killer Ig-Like Receptors (KIRs): Their Role in NK Cell Modulation and Developments Leading to Their Clinical Exploitation. *Front Immunol* 2019; **10**: 1179. doi: 10.3389/fimmu.2019.01179

31. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; **373**(9674): 1550-1561. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3
32. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2019; **187**(5): 563-572. doi: 10.1111/bjh.16190
33. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N (eds). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*: Cham (CH), 2019, pp 323-330.
34. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine* 2018; **378**(6): 586. doi: 10.1056/NEJMc1716969
35. Alyea EP, DeAngelo DJ, Moldrem J, Pagel JM, Przepiorka D, Sadelin M *et al*. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**(8): 1037-1069. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.005
36. Dalle JH, Balduzzi A, Bader P, Pieczonka A, Yaniv I, Lankester A *et al*. The impact of donor type on the outcome of pediatric patients with very high risk acute lymphoblastic leukemia. A study of the ALL SCT 2003 BFM-SG and 2007-BFM-International SG. *Bone Marrow Transplant* 2020. doi: 10.1038/s41409-020-01014-x
37. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A *et al*. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood* 2014; **124**(17): 2744-2747. doi: 10.1182/blood-2014-03-565069
38. Babor F, Peters C, Manser AR, Glogova E, Sauer M, Potschger U *et al*. Presence of centromeric but absence of telomeric group B KIR haplotypes in stem cell donors improve leukaemia control after HSCT for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant* 2019; **54**(11): 1847-1858. doi: 10.1038/s41409-019-0543-z
39. Stenger W, Kunkele A, Niemann M, Todorova K, Pruss A, Schulte JH *et al*. Donor selection in a pediatric stem cell transplantation cohort using PIRCHE and HLA-DPB1 typing. *Pediatr Blood Cancer* 2020; **67**(3): e28127. doi: 10.1002/pbc.28127
40. Kogel F, Hakimeh D, Sodani P, Lang P, Kuhl JS, Hundsdoerfer P *et al*. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from sibling and unrelated donors in pediatric patients with sickle cell disease-A single center experience. *Pediatr Transplant* 2020: e13892. doi: 10.1111/petr.13892
41. Oevermann L, Zimmermann C, Voigt S, Kunkele A, Lobitz S, Eggert A *et al*. Transmission of chromosomally integrated human herpes virus-6A via

- haploidentical stem cell transplantation poses a risk for virus reactivation and associated complications. *Bone Marrow Transplant* 2020; **55**(1): 260-264. doi: 10.1038/s41409-019-0530-4
42. Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A, Eckert C, Salzmann-Manrique E, Meisel R *et al.* Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *J Clin Oncol* 2015; **33**(11): 1275-1284. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4631
 43. Bader P, Salzmann-Manrique E, Balduzzi A, Dalle JH, Woolfrey AE, Bar M *et al.* More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: pre- vs post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling. *Blood Adv* 2019; **3**(21): 3393-3405. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000449
 44. Pfeiffer MM, Feuchtinger T, Teltschik HM, Schumm M, Muller I, Handgretinger R *et al.* Reconstitution of natural killer cell receptors influences natural killer activity and relapse rate after haploidentical transplantation of T- and B-cell depleted grafts in children. *Haematologica* 2010; **95**(8): 1381-1388. doi: 10.3324/haematol.2009.021121
 45. Lang P, Pfeiffer M, Teltschik HM, Schlegel P, Feuchtinger T, Ebinger M *et al.* Natural killer cell activity influences outcome after T cell depleted stem cell transplantation from matched unrelated and haploidentical donors. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; **24**(3): 403-411. doi: 10.1016/j.beha.2011.04.009
 46. Hsu KC, Liu XR, Selvakumar A, Mickelson E, O'Reilly RJ, Dupont B. Killer Ig-like receptor haplotype analysis by gene content: evidence for genomic diversity with a minimum of six basic framework haplotypes, each with multiple subsets. *J Immunol* 2002; **169**(9): 5118-5129. doi: 10.4049/jimmunol.169.9.5118
 47. Dubreuil L, Maniangou B, Chevallier P, Quemener A, Legrand N, Bene MC *et al.* Centromeric KIR AA Individuals Harbor Particular KIR Alleles Conferring Beneficial NK Cell Features with Implications in Haplo-Identical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancers (Basel)* 2020; **12**(12). doi: 10.3390/cancers12123595
 48. Shaffer BC, Le Ludec JB, Park S, Devlin S, Archer A, Davis E *et al.* Prospective KIR genotype evaluation of hematopoietic cell donors is feasible with potential to benefit patients with AML. *Blood Adv* 2021; **5**(7): 2003-2011. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002701
 49. Petersdorf EW, Bengtsson M, De Santis D, Dubois V, Fleischhauer K, Gooley T *et al.* Role of HLA-DP Expression in Graft-Versus-Host Disease After Unrelated Donor Transplantation. *J Clin Oncol* 2020; **38**(24): 2712-2718. doi: 10.1200/JCO.20.00265

50. Malki MMA, Gendzekhadze K, Stiller T, Mokhtari S, Karanes C, Parker P *et al.* Protective effect of HLA-DPB1 mismatch remains valid in reduced-intensity conditioning unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; **55**(2): 409-418. doi: 10.1038/s41409-019-0694-y
51. Burek Kamenaric M, Maskalan M, Grubic Z, Mikulic M, Serventi Seiwert R, Durakovic N *et al.* HLA-DPB1 matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation program contributes to a higher incidence of disease relapse. *Human immunology* 2017; **78**(11-12): 665-671. doi: 10.1016/j.humimm.2017.08.008
52. Ayuk F, Bornhauser M, Stelljes M, Zabelina T, Wagner EM, Schmid C *et al.* Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes (PIRCHE) Are Associated with Poorer Outcome after Single Mismatch Unrelated Donor Stem Cell Transplantation: A Study of the Cooperative Transplant Study Group (KTS) of the German Group for Bone Marrow and Stem Cell Transplantation (DAG-KBT). *Transfus Med Hemother* 2019; **46**(5): 370-375. doi: 10.1159/000502389
53. Geneugelijck K, Thus KA, van Deutekom HWM, Calis JJA, Borst E, Kesmir C *et al.* Exploratory Study of Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes in Mismatched Hematopoietic Cell Transplantations. *Front Immunol* 2019; **10**: 880. doi: 10.3389/fimmu.2019.00880
54. Rimando J, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Gao F, Liu C *et al.* The Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes (PIRCHE) Score for HLA Class I Graft-versus-Host Disparity Is Associated with Increased Acute Graft-versus-Host Disease in Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; **26**(1): 123-131. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.09.024
55. Huo MR, Li D, Chang YJ, Xu LP, Zhang XH, Liu KY *et al.* Predicted indirectly recognizable HLA epitopes are not associated with clinical outcomes after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Human immunology* 2018; **79**(2): 117-121. doi: 10.1016/j.humimm.2017.11.004
56. Isgro A, Marziali M, Sodani P, Gaziev J, Erer B, Polchi P *et al.* Immuno-hematologic reconstitution in pediatric patients after T cell-depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation for thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**(11): 1557-1566. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.003
57. Littera R, Orru N, Vacca A, Bertaina A, Caocci G, Mulargia M *et al.* The role of killer immunoglobulin-like receptor haplotypes on the outcome of unrelated donor haematopoietic SCT for thalassaemia. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**(11): 1618-1624. doi: 10.1038/bmt.2010.24
58. La Nasa G, Littera R, Locatelli F, Giardini C, Ventrella A, Mulargia M *et al.* Status of donor-recipient HLA class I ligands and not the KIR genotype is predictive for the outcome of unrelated hematopoietic stem cell

- transplantation in beta-thalassemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; **13**(11): 1358-1368. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.07.011
59. King AA, Kamani N, Bunin N, Sahdev I, Brochstein J, Hayashi RJ *et al.* Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2015; **90**(12): 1093-1098. doi: 10.1002/ajh.24183
 60. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi E *et al.* Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2015; **169**(5): 726-736. doi: 10.1111/bjh.13352
 61. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, Zhao X *et al.* Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA* 2014; **312**(1): 48-56. doi: 10.1001/jama.2014.7192
 62. Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ *et al.* HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012; **120**(22): 4285-4291. doi: 10.1182/blood-2012-07-438408
 63. Foell J, Schulte JH, Pfirstinger B, Troeger A, Wolff D, Edinger M *et al.* Haploidentical CD3 or alpha/beta T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2019; **54**(11): 1859-1867. doi: 10.1038/s41409-019-0550-0
 64. Lang P, Feuchtinger T, Teltschik HM, Schwinger W, Schlegel P, Pfeiffer M *et al.* Improved immune recovery after transplantation of TCRalpha/beta/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; **50** **Suppl 2**: S6-10. doi: 10.1038/bmt.2015.87
 65. Bertaina A, Zecca M, Buldini B, Sacchi N, Algeri M, Saglio F *et al.* Unrelated donor vs HLA-haploidentical alpha/beta T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood* 2018; **132**(24): 2594-2607. doi: 10.1182/blood-2018-07-861575
 66. Phan TL, Carlin K, Ljungman P, Politikos I, Boussiotis V, Boeckh M *et al.* Human Herpesvirus-6B Reactivation Is a Risk Factor for Grades II to IV Acute Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; **24**(11): 2324-2336. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.04.021
 67. Winestone LE, Punj R, Tamaresis JS, Buckingham J, Pinsky BA, Waggoner JJ *et al.* High human herpesvirus 6 viral load in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients is associated with detection in end organs and high mortality. *Pediatr Transplant* 2018; **22**(2). doi: 10.1111/petr.13084

68. Bonnafous P, Marlet J, Bouvet D, Salame E, Tellier AC, Guyetant S *et al.* Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation. *Am J Transplant* 2018; **18**(6): 1548-1551. doi: 10.1111/ajt.14657
69. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med Mal Infect* 2016. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004
70. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E *et al.* New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004; **104**(4): 1201-1203. doi: 10.1182/blood-2003-08-2800
71. Nader E, Romana M, Guillot N, Fort R, Stauffer E, Lemonne N *et al.* Association Between Nitric Oxide, Oxidative Stress, Eryptosis, Red Blood Cell Microparticles, and Vascular Function in Sickle Cell Anemia. *Front Immunol* 2020; **11**: 551441. doi: 10.3389/fimmu.2020.551441
72. Nader E, Romana M, Connes P. The Red Blood Cell-Inflammation Vicious Circle in Sickle Cell Disease. *Front Immunol* 2020; **11**: 454. doi: 10.3389/fimmu.2020.00454
73. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J *et al.* Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine* 2017; **376**(5): 429-439. e-pub ahead of print 2016/12/14; doi: 10.1056/NEJMoa1611770
74. Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, Littmann ER, Taur Y, Sung AD *et al.* Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine* 2020; **382**(9): 822-834. e-pub ahead of print 2020/02/27; doi: 10.1056/NEJMoa1900623
75. Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, Docampo MD, Slingerland AE, Slingerland JB *et al.* Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease. *Science* 2019; **366**(6469): 1143-1149. e-pub ahead of print 2019/11/30; doi: 10.1126/science.aax3760
76. Weber D, Jenq RR, Peled JU, Taur Y, Hiergeist A, Koestler J *et al.* Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; **23**(5): 845-852. e-pub ahead of print 2017/02/25; doi: 10.1016/j.bbmt.2017.02.006
77. Ikuta K, Ingolia DE, Friedman J, Heimfeld S, Weissman IL. Mouse hematopoietic stem cells and the interaction of c-kit receptor and steel factor. *Int J Cell Cloning* 1991; **9**(5): 451-460. e-pub ahead of print 1991/09/01; doi: 10.1002/stem.1991.5530090503
78. Ikuta K, Weissman IL. Evidence that hematopoietic stem cells express mouse c-kit but do not depend on steel factor for their generation. *Proc Natl*

Acad Sci U S A 1992; **89**(4): 1502-1506. e-pub ahead of print 1992/02/15; doi: 10.1073/pnas.89.4.1502

79. Czechowicz A, Palchadhuri R, Scheck A, Hu Y, Hoggatt J, Saez B *et al.* Selective hematopoietic stem cell ablation using CD117-antibody-drug-conjugates enables safe and effective transplantation with immunity preservation. *Nat Commun* 2019; **10**(1): 617. e-pub ahead of print 2019/02/08; doi: 10.1038/s41467-018-08201-x
80. Kwon HS, Logan AC, Chhabra A, Pang WW, Czechowicz A, Tate K *et al.* Anti-human CD117 antibody-mediated bone marrow niche clearance in nonhuman primates and humanized NSG mice. *Blood* 2019; **133**(19): 2104-2108. e-pub ahead of print 2019/01/09; doi: 10.1182/blood-2018-06-853879
81. Pang WW, Czechowicz A, Logan AC, Bhardwaj R, Poyser J, Park CY *et al.* Anti-CD117 antibody depletes normal and myelodysplastic syndrome human hematopoietic stem cells in xenografted mice. *Blood* 2019; **133**(19): 2069-2078. e-pub ahead of print 2019/02/13; doi: 10.1182/blood-2018-06-858159
82. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S *et al.* Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *The New England journal of medicine* 2018; **378**(16): 1479-1493. e-pub ahead of print 2018/04/19; doi: 10.1056/NEJMoa1705342
83. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK *et al.* CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia. *The New England journal of medicine* 2020. e-pub ahead of print 2020/12/08; doi: 10.1056/NEJMoa2031054

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Chefin Angelika Eggert für ihre stetige Unterstützung, ihre konstruktiven Gedanken und Vorschläge und ihr stets offenes Ohr in jeglichen Belangen danken. Mein Dank gilt außerdem Rupert Handgretinger, der mir in Tübingen eine ausgezeichnete Ausbildung im klinischen Bereich und einen hervorragenden Einstieg in die Welt der pädiatrischen Hämatologie und Wissenschaft ermöglicht hat. Heyo Kroemer danke ich für die Möglichkeiten und Freiheiten, die er mir während der Zeit meiner Dissertation in der Pharmakologie in Greifswald gewährt hat und für das Mentoring an so vielen wichtigen und entscheidenden Zeitpunkten meines Lebens.

Meiner Berliner Arbeitsgruppe mit Lisa Zimmermann, Marco Andreas, Ariane Krämer, Reyhan Celik, Friederike Preuß und Jasmin Moulla-Zeghouane möchte ich für die hervorragende Arbeit, Unterstützung, Spontaneität und Flexibilität danken. Mein Dank geht außerdem an meine Tübinger Arbeitsgruppe Sebastian Michaelis und Markus Mezger, die so viel Zeit und Herzblut in das Gelingen unseres KIR-Projekts gesteckt haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Kolleg*innen und Freund*innen (die Grenzen verwischen hier) Cornelia Eckert, Dani Hakimeh, Friederike Kogel, Thilo Müller, Pietro Sodani, Johanna Trusch, Johanna Schepers, Andrea Rehme, Marie-Theres Himstedt und allen, die mich in den letzten 12 Jahren begleitet und unterstützt haben; euer Rückhalt, euer offenes Ohr, eure Zeit und euer Vertrauen lassen mich Berge versetzen.

Und nun möchte ich denjenigen danken, die mich schon immer kennen, die mich geprägt, gefördert, geärgert, gepuscht und getragen haben, das immer noch und immer wieder tun - meiner lieben Familie: Meinen Eltern Marita Beermann, Klaus-Walter Beermann und Albert Oevermann, meinen Geschwistern Lydia, Lucas, Alena, Johanna und Maximilian, meinen Nichten und Neffen Sophia, Jakob, Julius, Marlene, Amanda, Felix, Mathilda, Titus, Philippa, Alba und Isaak.

Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena Oevermann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Habilitationsschrift mit dem Thema: „Spenderauswahl und -optimierung vor allogener Stammzelltransplantation im Kindesalter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autor(inn)en beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden Erklärung angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Habilitationsschrift hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 12.07.2021

Lena Oevermann

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 12.07.2021

Lena Oevermann