

Zelltherapeutika – Cellular Therapy Centre (CTC); ATMP-GMPDU

Direktorin: Prof. Dr. Ulrike Köhl

Tel.: 0511-532 5718 • E-Mail: Koehl.Ulrike@mh-hannover.de • <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-zelltherapeutika>

Keywords: GMP-Development Unit (GMP-DU), translational research (CAR T cells, TRUCKs, CAR NK cells, MSCs, iPS cells, induced DCs, Tregs), Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) GMP-compliant manufacturing of cellular therapeutics

Forschungsprofil

Die zelluläre Immuntherapie ist ein vielversprechendes und schnell wachsendes Feld zur Behandlung maligner Erkrankungen (hämatologischer und onkologischer) und zur regenerativen Medizin bei degenerativen Gewebe- und Organschäden. Dies schließt insbesondere Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantation (SCT) ein. Die Applikation von ex vivo aktivierten, transduzierten und expandierten Zellen sind entscheidende Werkzeuge in der personalisierten Medizin, um eine Verbesserung des Überlebens von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf zu erreichen. Die Anwendung dieser Arzneimittel für Neuartige Therapien (ATMPs) in klinischen Prüfungen nehmen kontinuierlich zu (clinicaltrials.gov). Eine Herausforderung bei der Translation immuntherapeutischer Ansätze in die klinische Anwendung liegt in der Entwicklung von GMP-konformen Verfahren zur Herstellung zellulärer Prüfearzneimittel.

Das Institut für Zelltherapeutika (Direktorin: Prof. Dr. U. Köhl) umfasst zwei Abteilungen, die GMP-Entwicklungseinheit (ATMP-GMPDU) und das Cellular Therapy Centre (CTC) als Herstell- und Prüfeinrichtung der MHH.

Der Schwerpunkt der ATMP-GMPDU (Leitung: Dr. R. Esser) liegt in der Entwicklung und Implementierung von Verfahren zur GMP-konformen Herstellung von Zelltherapeutika. Dies umfasst verschiedene hämatopoetische und stromale Zelltypen, z. B. T-Zellen, CAR T- und CAR NK-Zellen, TRUCKs, induzierte DCs, Tregs, MSCs und iPS-Zellen. Die Auf-

gabe unserer zentralen Einrichtung ist die Beratung und Unterstützung von Forschungsgruppen bei der GMP-konformen Umsetzung ihrer Projekte. Insbesondere im Hinblick auf die Zulässigkeit und Verwendung von Techniken und Hilfsstoffen ist es sinnvoll bereits in der Anfangsphase des Projektes Rücksprache mit der ATMP-GMPDU zu halten. In der darauffolgenden Phase wird das Projekt in enger Zusammenarbeit zwischen den Forschern, der ATMP-GMPDU und den Klinikern weitergeführt.

Innerhalb des EU-Konsortiums H2020-MSCA-ITN-2017 „Mature NK“ unter der Leitung von U. Köhl wird die Wirkung von gerichteten Chimären Antigenrezeptor (CAR)- NK-Zellen gegen Leukämien und Tumoren (bei letzterem Kopf-Hals-Tumoren) untersucht.

Das CTC (Leiter: Dr. Lubomir Arseniev) ist verantwortlich für die Herstellung zellulärer Arzneimittel zur Behandlung schwerer Erkrankungen vor allem des blutbildenden Systems. Die Herstellung erfolgt entsprechend nationalen und europäischen Richtlinien, technischen Regeln sowie dem aktuellen Stand der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Technik. Das CTC verfügt über alle erforderlichen Fähigkeiten, Geräte und Mitarbeiter (z.B. Sachkundige Personen, Leiter der Qualitätskontrolle und Herstellung) etc. sowie den notwendigen Einrichtungen (Klasse A/B Reinräume nach den EU-GMP-Richtlinien) und ist Inhaber von Herstellungserlaubnissen für periphere und Knochenmarkstammzellen (inkl. CD34 Selektion, CD3/CD19 oder TCR-alpha/beta-Depletion, CAR-T-Zellen usw.).

Zur Ansicht der Struktur des Instituts für Zelltherapeutika

Ausgewähltes Forschungsprojekt

From CARs to TRUCKs: Induction of a concerted antitumor immune response by engineered T cells

GMP-konforme Herstellung von iIL-18 TRUCKs und Entwicklung einer klinischen Studie

Ziele

Ziel des Verbundprojekts From CARs to TRUCKs: Induction of a concerted anti-tumor immune response by engineered T cells war die Entwicklung einer innovativen Zelltherapie mit sogenannten TRUCK (T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing). Dabei werden T-Zellen aus peripherem Blut *in vitro* aktiviert und mittels Gentransfer mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet, der nach antigenspezifischer Aktivierung die Sekretion eines Zytokins induziert. TRUCK sind Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs). Exemplarisch wurde ein TRUCK entwickelt, der a) das tumorassoziierte Antigen GD2 erkennt, und b) nach Erkennung der Tumorzelle das immunaktivierende Zytokin IL-18 sezerniert (Zimmermann et al. 2020, Cancers 12:375ff).

Ziel unseres Teilprojektes war die Entwicklung eines Verfahrens zur GMP-konformen Herstellung von TRUCK, welches die einzelnen Prozessschritte (1) Aufreinigung der Ausgangszellen, (2) Aktivierung der T-Zellen, (3) Transduktion, (4) Expansion zur Erreichung der erforderlichen Zielzell dosis und (5) Formulierung des Endproduktes, umfasst und den regulatorischen Anforderungen zur Herstellung eines ATMP für eine zukünftige klinische Studie entspricht.

Herstellung von TRUCK am CliniMACS Prodigy

Die Herstellung von TRUCK erfolgte am CliniMACS Prodigy, einem automatisierten Gerät zur Zellverarbeitung (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Deutschland) (siehe Abb.1) in einem geschlossenen System unter Verwendung der T cell transduction (TCT) Prozess-Software. Im Rahmen des automatisch ablaufenden Prozesses ist die Eingabe verschiedener

flexibler Parameter für bestimmte Prozessschritte z. B. Zeitpunkt Transduktion, Waschen der Kultur, Ernte, Mediumzugabe bzw. -wechsel innerhalb der Software Activity Matrix) möglich. Die von uns verwendeten Parameter für den Prozessablauf ist unten beschrieben und in Abb. 2 schematisch dargestellt.

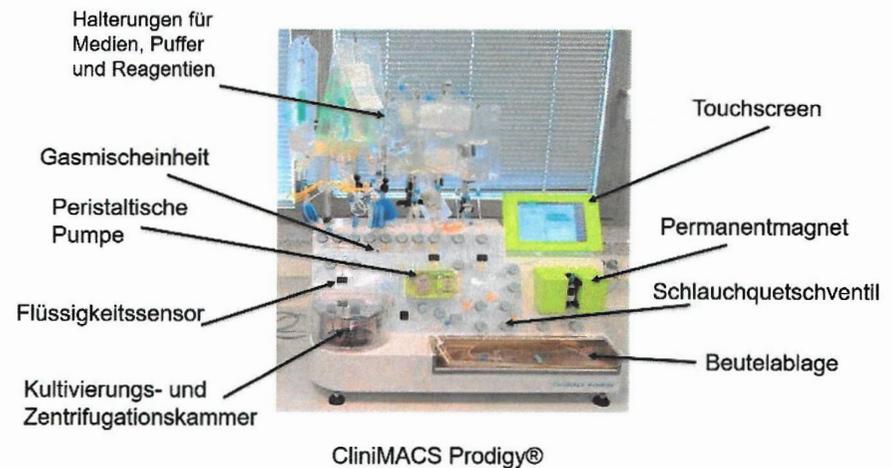


Abb. 1: Der CliniMACS Prodigy® ein vollautomatisches Gerät zur Zellverarbeitung mit installiertem tubing set für den T cell transduction Prozess. Foto: Dr. Wolfgang Glienke.

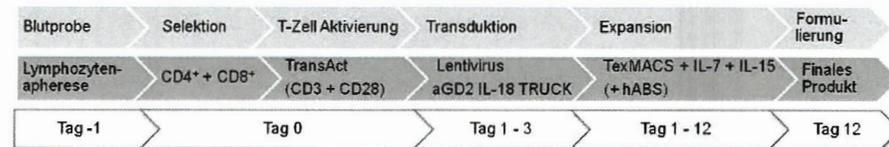


Abb. 2: Schematische Darstellung über den Ablauf des TRUCK-Herstellungsprozesses am Clin MACS Prodigy.

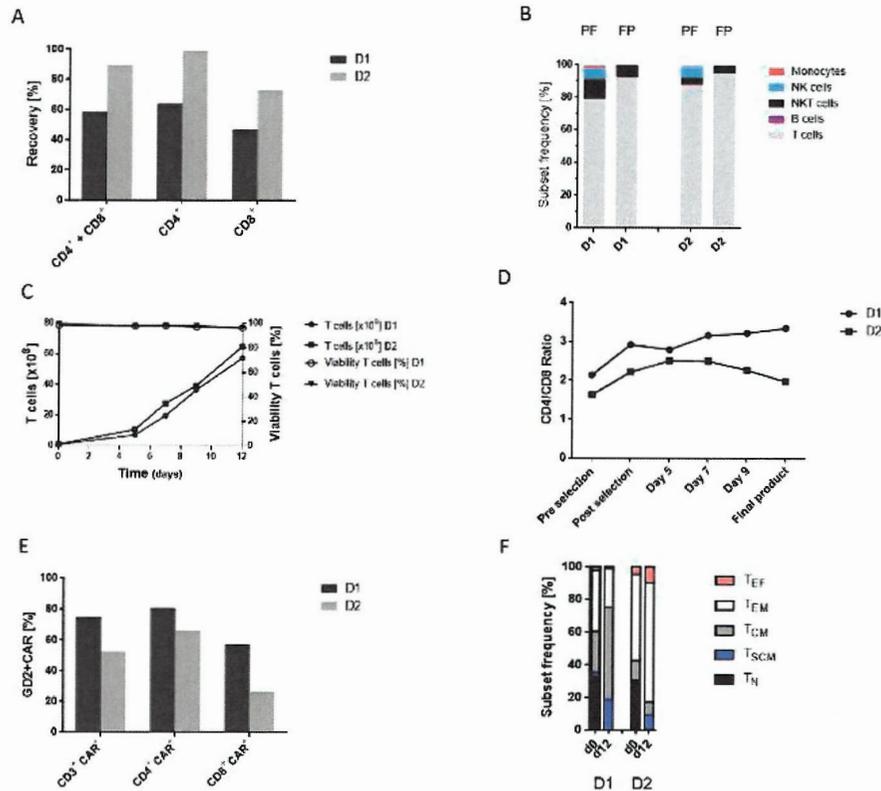


Abb. 3: Die automatisierte GMP-konforme Herstellung von GD2-spezifischen IL-18 TRUCKs, unter Verwendung des CliniMACS Prodigy (Verfahren im klinischen Maßstab). (A) Recovery (CD4+, CD8+ Zellpopulation nach Anreicherung in Prozent der entsprechenden Zellpopulation (B) Zellzusammensetzung nach Anreicherung von CD4+- und CD8+-Zellen und in den Endprodukten. Die erreichte T-Zellreinheit in der positiven Fraktion (PF) betrug 79,1% D1 und 87,7% D2 mit kontaminierenden CD56+CD3+ NKT-Zellen (12,0% D1 und 3,8% D2), CD56+CD3-NK-Zellen (6,4% D1 und 6,8% D2), CD14+ Monozyten (1,9% D1 und 0,6% D2) und CD20+ B-Zellen (0,2%

D1 und 0,5% D2). Zellzusammensetzung der Endprodukte (FP) mit einer Reinheit von 92,1% D1 und 95,0% D2 T-Zellen (CD3+/CD56-) und Verunreinigungen mit NKT-Zellen (7,6% D1 und 4,4% D2) sowie Rest 0,1% D1 und 0,2% D2 NK-Zellen. In den Endprodukten konnten residuale B-Zellen (0,05% D2) jedoch keine Monozyten nachgewiesen werden. (C) Expansion und Viabilität von T-Zellen (CD3+ CD56-) während der 12-tägigen Herstellung. (D) Das CD4/CD8-Verhältnis änderte sich während der Kultivierung (nach Selektion bis Endprodukt) von 2,9 bis 3,3 bei D1 und 2,2 bis 2,0 D2. (E) Transduktionsrate von CD3+-Zellen und CD4+-CD8+-Subtypen in den Endprodukten. (F) Die Analyse des T-Zell-Phänotyps des Ausgangsmaterials am Tag 0 (Lymphozytenapherese) und in den Endprodukten am Tag 12. Die durchflusszytometrische Analyse der Expression von CD45RO, CCR7 und CD95 unter vitalen CD3+-Zellen wurde zu der Definition der verschiedenen T-Zell-Phänotypen herangezogen: Naive (TN: CD45RO-, CCR7+, CD95-), Stammzellgedächtnis (TSCM: CD45RO-, CCR7+, CD95+), zentrale Gedächtnis (TCM: CD45RO+, CCR7+ CD95+), Effektor-Gedächtnis (TEM: CD45RO+, CCR7-CD95+) und Effektor- (TEF: CD45RO-, CCR7-CD95+). Im Ausgangsprodukt waren TN- (33,1% D1 und 30,0% D2), TCM- (25,1% und 11,8% D2) und TEM- (37,6% D1 und 53,0% D2) Zellen mit unterschiedlichem Anteil der T-Zellsubtypen vorhanden. TSCM: 2,2% D1 und 0,62% D2, TEF: 2,1% D1 und 4,62% D2). Im Unterschied dazu enthielten die Endprodukte TCM (56,9% D1 und 8,17% D2) und TSCM (18,3% D1 und 8,62% D2) Zellen, TEM (23,6% D1 und 72,74% D2) und TEF (1,2% D1 und 9,9% D2)-Zellen sowie TN (0,1% D1 und 0,54% D2)-Zellen. Der Anteil der T-Zellen (CD3+ CD56-), Monozyten (CD14+), NK-Zellen (CD56+ CD16+), NKT-Zellen (CD56+ CD3+) und der B-Zellen (CD20+) unter vitalen CD45+ Zellen wurden anhand der entsprechenden linienspezifischen Marker identifiziert.

Erstellung von SOPs zur Herstellung und Qualitätskontrolle von TRUCK

Basierend auf unseren Erfahrungen bei der Etablierung eines Prozesses zur Herstellung von CD20-CAR-Zellen am CliniMACS Prodigy wurden SOPs (Standard Operating Procedures) sowie die zugehörigen Unterlagen zur Dokumentation der Arbeitsschritte erstellt. Diese Dokumente umfassen sowohl den Herstellungsprozess als auch die Qualitätskontrolle zur Charakterisierung der Zellen während des Prozesses und des TRUCK-Endproduktes.

Prozessestabilisierung: Proof-of-concept

Zur Prüfung der Machbarkeit wurden zwei komplette Prozesse zur Herstellung von TRUCK entsprechend der SOPs am CliniMACS Prodigy durchgeführt und in den entsprechenden Unterlagen (Herstellungsprüfprotokolle) die Arbeitsschritte dokumentiert. Der gesamte

Herstellungsprozess dauerte insgesamt 12 Tagen bis zum fertigen TRUCK-Produkt (Abb. 2). Im ersten Schritt an Tag 0 wurden mit Hilfe von magnetischen anti-CD4- und anti-CD8-Beads die CD4+ und CD8+ Zellen aus der Lymphozytenapherese selektioniert. Am gleichen Tag begann die Kultivierung der selektionierten CD4+ und CD8+-Zellen mit den Zytokinen Interleukin 7 (IL-7) und IL-15 sowie die Aktivierung mit CD3- und CD28-Agonisten (TransAct). Von Tag 1 bis Tag 3 fand die Transduktion durch Zugabe des Lentivirus zur Zellkultur statt. Während der Kultivierung erfolgte regelmäßig die Zugabe bzw. der Wechsel von Kulturmedium. Nach der Expansion an Tag 12 wurde das formulierte Endprodukt vom CliniMACS Prodigy ausgegeben und anschließend kryokonserviert.

Ergebnisse und Diskussion

In der Machbarkeitsprüfung, die auf den von uns entwickelten Herstellungs-SOPs basierte, wurden aus Lymphozytenapheresen gesunder Spender iIL-18 TRUCKs in einer für die klinische Anwendung entsprechenden Quantität und Qualität hergestellt. Die CD4/CD8 Selektion zu Beginn des TRUCK-Herstellungsprozesses führte zu einer Reinheit von >79% T-Zellen, vergleichbar mit anderen Studien.

Die Transduktionsraten der TRUCKs waren mit >70% im Endprodukt im Vergleich zu anderen veröffentlichten Studien, in welchen CAR T-Zellen mit dem CliniMACS Prodigy hergestellt wurden, sehr hoch. Die Ergebnisse der VCN-Untersuchung (2,6 bzw. 2,4 Kopien pro Zelle im Endprodukt) erfüllen die Empfehlungen der Behörden (VCN <5 Kopien pro Zelle), um das potenzielle Risiko einer Insertionsmutagenese zu verringern.

Durch die hohe Transduktionsrate und starke Expansion der T-Zellen ist die Ausbeute von CAR+ T-Zellen im Endprodukt mit $3,6 \times 10^9$ bzw. $4,5 \times 10^9$ sehr gut und definitiv ausreichend für die therapeutischen Dosierungen bei der geplanten klinischen Anwendung. Detaillierte Ergebnisse sind in Abb. 3 und in der Veröffentlichung von Glienke et al. 2022, Front Immunol 13:839783 dargestellt.

Auswirkungen der Projektergebnisse auf Klinik und Praxis

Die Machbarkeit der GMP-konformen Herstellung von GD2-spezifischen iIL-18 TRUCKs konnte exemplarisch gezeigt werden (Glienke et al., 2022) und mündet in der „Klinische Phase I-Studie der Sicherheit, Dosisfindung und Machbarkeit einer GD2-IL18 CART-Zell-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierten oder refraktären GD2-positiven soliden Tumoren“ FKZ 01EN2007A.

» Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wels, W., Georg-Speyer-Haus Institut für Tumorbiologie und experimentelle Therapie Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland; Rössig, C., Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; Abken, H., Leibniz-Institut für Immuntherapie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland; Mackensen, A., Medizinische Klinik 5, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; Hudecek, M., Medizinische Klinik II Hämatologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; Serve, H., Medizinische Klinik II Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; Handgretinger, R., Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland; Moritz, Thomas (Prof. Dr.) Experimentelle Hämatologie AG Reprogrammierung und Gentherapie, Medizinische Hochschule Hannover; Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.) Institut Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.) Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Stiftung Deutsche Krebshilfe

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2021)

CAR NK-Zellen mit zielgerichteter Pharmakotherapie z Herstellung der BCR-ABL negativen akuten B-lineage lymphoblastischen Leukämie des Erwachsenen

» Projektleitung: Esser, Ruth (Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Impact of GRAFALON on antigen-specific T-cells

- » Projektleitung: Glienke, Wolfgang (Dr.); Förderung: Neovii Biotech GmbH Financial Departement

Kombination gerichteter dual-spezifischer NK-Zellen mit Checkpointinhibitoren zur verbesserten Wirkung gegen resistente Kopf-Hals-Tumoren und Tumorstammzelle

- » Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Deutsche Krebshilfe

MAanufacturing of TUmour-REactive Natural Killer cells

- » Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: European Research Council Executive Agency (ERCEA)

Verbund CD20 CAR-TIME: CD20CAR transduzierte T-Zellen für die individualisierte Melanom-Therapie -TP: Herstellung Zellprodukte.

- » Projektleitung: Glienke, Wolfgang (Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt - DLR Projektträger Gesundheitsforschung

Verbundprojekt:iCARE - Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen, Koordination und Anteil MHH (TP 1-6)

- » Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Harder, Michael (Dr.), Corlife oHG, Hannover, Deutschland; Boretius, Susann (Prof. Dr.), Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen, Deutschland; Kaup, Franz-Joseph (Prof. Dr.), Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen, Deutschland; Braun, Armin (Prof. Dr.), ITEM, Hannover, Deutschland; Hoppe, Nils (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Knöbel, Sebastian (Dr.), Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG, Bergisch-Gladbach, Deutschland; Eckardt, Dominik (Dr.), Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG, Bergisch-Gladbach, Deutschland; Cebotari, Serghei (Prof. Dr.) Klinik für Herz-

Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Martin, Ulrich (Prof. Dr.) Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Sarikouch, Samir (Prof. Dr.) Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Zweigerdt, Robert (Dr.) Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Gruh, Ina (Prof. Dr.) Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe, Medizinische Hochschule Hannover; Haase, Alexandra (Dr.) Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt - DLR Projektträger Bereich Gesundheit

A Multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the efficacy and safety of Immune Globulin Intravenous (Human) Flebogamma® 5% DIF in patients with Post-Polio Syndrome

- » Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.)

A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of VPM1002 in reducing healthcare professionals' absenteeism in the SARS-CoV-2 pandemic by modulating the immune system

- » Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.)

A prospective Phase I/IIa, open-label, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of oNKord®, an of-the-shelf, ex vivo cultured allogeneic NK cell preparation, in subjects with acute myeloid leukemia who are in complete morphologic remission with measurable residual disease and without a strong indication for stem cell transplantation

- » Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.)

Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C for 8 weeks with Sofosbuvir/Velpatasvir fix dose combination_The HepNet acute HCV-V study

» Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.)

Recovery from Acute Immune Failure in Septic Shock by Immune Cell Extracorporeal Therapy

» Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Bialek-Waldmann JK, Domning S, Esser R, Glienke W, Mertens M, Aleksandrova K, Arseniev L, Kumar S, Schneider A, Koenig J, Theobald SJ, Tsay HC, Cornelius ADA, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Schaudien D, Talbot SR, Bleich A, Spinelli LM, von Kaisenberg C, Clark C, Blaszczyk R, Heuser M, Ganser A, Köhl U, Farzaneh F, Striepecke R. Induced dendritic cells co-expressing GM-CSF/IFN-alpha/TWT1 priming T and B cells and automated manufacturing to boost GvL. *Mol.Ther.Methods Clin.Dev.* 2021;21:621-641

Blache U, Weiss R, Boldt A, Kapinsky M, Blaudszun AR, Quaiser A, Pohl A, Miloud T, Burgaud M, Vucinic V, Platzbecker U, Sack U, Fricke S, Koehl U. Advanced Flow Cytometry Assays for Immune Monitoring of CAR-T Cell Applications. *Front.Immunol.* 2021;12:658314

Büning H, Fehse B, Ivics Z, Kochanek S, Koehl U, Kupatt C, Mussolino C, Nettelbeck DM, Schambach A, Uckert W, Wagner E, Cathomen T. Gene Therapy "Made in Germany": A Historical Perspective, Analysis of the Status Quo, and Recommendations for Action by the German Society for Gene Therapy. *Hum.Gene Ther.* 2021;32(19-20):987-996

Walcher L, Kistenmacher AK, Sommer C, Böhlen S, Ziemann C, Dehmel S, Braun A, Tretbar US, Klöß S, Schambach A, Morgan M, Löffler D, Kämpf C, Blumert C, Reiche K, Beckmann J, König U, Standfest B, Thoma M, Makert GR, Ulbert S, Kossatz-Böhlert U, Köhl U, Dünkel A, Fricke S. Low Energy Electron Irradiation Is a Potent Alternative to Gamma Irradiation for the Inactivation of (CAR-)NK-92 Cells in ATMP Manufacturing. *Front.Immunol.* 2021;12:684052

Warnecke A, Prenzler N, Harre J, Köhl U, Gärtner L, Lenarz T, Laner-Plamberger S, Wietzorrek G, Staecker H, Lassacher T, Hollerweger J, Gimona M, Rohde E. First-in-human intracochlear application of human stromal cell-derived extracellular vesicles. *J.Extracell Vesicles* 2021;10(8):e12094

Weiss R, Gerdes W, Berthold R, Sack U, Koehl U, Hauschildt S, Grahnert A. Comparison of Three CD3-Specific Separation Methods Leading to Labeled and Label-Free T Cells. *Cells* 2021;10(11):2824

Übersichtsarbeiten

Köhl U, Abken H. CAR-T-Zellen als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products). *Internist (Berl)* 2021;62(4):449-457

Shibru B, Fey K, Fricke S, Blaudszun AR, Fürst F, Weise M, Seiffert S, Weyh MK, Köhl U, Sack U, Boldt A. Detection of Immune Checkpoint Receptors - A Current Challenge in Clinical Flow Cytometry. *Front.Immunol.* 2021;12:694055

Vucinic V, Quaiser A, Lückemeier P, Fricke S, Platzbecker U, Koehl U. Production and Application of CAR T Cells: Current and Future Role of Europe. *Front.Med.(Lausanne)* 2021;8:713401

Stipendium

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Dr. Mildred Scheel Stiftung für Krebsforschung

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied; DFG-Exzellenzclusters „Rebirth – Regenerative Medizin“, Deutschland, Vorstandsmitglied; European Bone Marrow Transplantation (EBMT), Spanien, Mitglied; Frontiers Immunology, Schweiz, Co-Editor; Frontiers Immunology, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), Deutschland, Mitglied; H2020-MS-CA-ITN-MATURE-NK, Deutschland, Vorsitzende/r; imSAVAR, Deutschland, Vorsitzende/r; Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation (IFB-Tx), Deutschland, Leitung; International Society for Cellular Therapy (ISCT), Kanada, Mitglied; Pädiatr. Arbeitsg. für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, Deutschland, Mitglied; SFB738 „Konventionelle und innovative Transplantate“, Deutschland, Vorstandsmitglied; Verein Hilfe für Krebskranke Kinder Frankfurt, Deutschland, Mitglied; Verein Knochenmarktransplantation / Genterapie Frankfurt, Deutschland, Beirat.