



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Universität für Bodenkultur Wien
University of Natural Resources
and Life Sciences, Vienna

Bundesministerium
Digitalisierung und
Wirtschaftsstandort



Christian Doppler
Forschungsgesellschaft



Miltenyi Biotec

PRESSEINFORMATION

CAR-T-Zell-Immuntherapie: Dem Auto Lenken und Bremsen beibringen

(Wien, 20.08.2020) Im Christian Doppler Labor für CAR-T-Zellen der nächsten Generation ist ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung einer verbesserten Krebstherapie gelungen. WissenschaftlerInnen der St. Anna Kinderkrebsforschung und der Universität für Bodenkultur Wien konzipierten eine Plattform mit komplett neuartigen CAR-Prototypen. Mit diesen neuen CARs kann man die Immunzellen noch gezielter gegen Tumorzellen richten und außerdem zuverlässig ein- und ausschalten. Das verringert die Gefahr, dass CAR-T-Zellen gesundes Gewebe angreifen. Eine sichere und breite Anwendung bei vielen Krebsarten rückt somit näher. Diese vielversprechenden Ergebnisse wurden im renommierten Fachjournal *Nature Communications* publiziert.

Die Krebstherapie mit Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zellen greift Tumorzellen an und wird bereits erfolgreich bei bestimmten Arten von Blutkrebs angewandt. ForscherInnen des Christian Doppler Labors für CAR-T-Zellen der nächsten Generation in Wien zeigten nun, wie diese Behandlung präziser gegen Tumorzellen und schonender für gesundes Gewebe eingesetzt werden kann. Dazu konzipierten sie eine Plattform mit neuartig konstruierten CAR-T-Zell-Prototypen, die ein- und ausschaltbar sind und Tumorzellen noch gezielter angreifen.

CARs sind künstlich hergestellte Rezeptor-Moleküle. Bestimmte weiße Blutzellen, die T-Lymphozyten, eines Patienten werden gentechnisch so verändert, dass sie diese Rezeptor-Moleküle an ihrer Oberfläche tragen. Die auf diese Weise im Labor „scharf“ gemachten Blutzellen nennt man CAR-T-Zellen. Sie werden dem Patienten injiziert und tragen nun den neuen Rezeptor (CAR) an ihrer Oberfläche. Damit erkennen und attackieren diese Immunzellen dann Tumorzellen, die die entsprechenden Andockstellen für die CAR-Rezeptoren aufweisen. Diese Andockstellen, nämlich Tumor-assoziierte Antigene, sind häufig auch auf gesunden Körperzellen vorhanden. Werden diese ebenfalls angegriffen, so kann das fatale Nebenwirkungen haben (=on-target/off-tumor-Toxizität).

Künstliche Killerzellen kontrollieren durch Ausnutzung von Avidität

Um die Therapie spezifischer gegen Krebszellen zu richten, entwickelten die Wissenschaftler Aviditäts-kontrollierte CARs (AvidCARs). Dafür verwendeten sie Antigenbindungsstellen für ihre CARs, deren Bindungsstärke (Affinität) zum Antigen deutlich verringert ist. Diese verminderte Bindungsstärke macht eine zweifache (=bivalente) Wechselwirkung notwendig, also eine Bindung des Rezeptors an zwei Antigenmoleküle, um aktiviert zu werden. Mit dieser Vorgehensweise wird die sogenannte Avidität genutzt, also die stark vervielfachte Bindungsstärke, die bei zweifacher Bindung zwischen den Bindungspartnern entsteht. Darüber hinaus wurde das CAR-Design so verbessert, dass sich bestimmte Untereinheiten der CARs kontrolliert zusammenlagern (dimerisieren) lassen. Damit wird ein gezieltes Ein- und Ausschalten der CAR-Funktion möglich.

Dieses kontrollierte Zusammenlagern gemeinsam mit der Nutzung der Avidität ermöglicht mehrere Kontrollmechanismen. Diese wurden vom Team rund um Dr. Manfred Lehner, St. Anna Kinderkrebsforschung, und Dr. Michael Traxlmayr, Universität für Bodenkultur Wien, entwickelt und präklinisch geprüft (siehe Abbildung):

- **CARs mit steuerbarem Schalter** können durch die Gabe eines Medikaments eingeschaltet werden, indem zwei gleiche CAR-Untereinheiten zusammengelagert werden (Homodimerisierung).
- **AND-gate-CARs**, die aus zwei verschiedenen Untereinheiten bestehen und spezifisch Kombinationen von zwei verschiedenen Antigenen erkennen. Diese CARs werden nur aktiviert, wenn sie auf eine Zelle treffen, welche beide Antigene an der Oberfläche gleichzeitig zeigt. Der neue Mechanismus dieser CARs ermöglicht erstmals solche Tumorzellen spezifisch abzutöten, ohne dass benachbarte gesunde Zellen, die nur eines der beiden Antigene tragen, angegriffen werden. Die zwei verschiedenen Untereinheiten können außerdem durch Gabe eines Medikaments zusammengelagert (heterodimerisiert) und damit zusätzlich in der Funktion gesteuert werden.



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Universität für Bodenkultur Wien
University of Natural Resources
and Life Sciences, Vienna

Bundesministerium
Digitalisierung und
Wirtschaftsstandort



Christian Doppler
Forschungsgesellschaft



Miltenyi Biotec

Ausblick: Gezielter Einsatz auch bei anderen Tumoren

Studienleiter Dr. Benjamin Salzer von der St. Anna Kinderkrebsforschung fasst zusammen: „Der Schlüssel liegt in einem verbesserten CAR-Design. Unsere hochpotenten Aviditäts-kontrollierten CARs sind abhängig von einer zweiwertigen Antigen-Bindung und basieren auf zwei Prinzipien: einer kontrollierten Zusammenlagerung zweier CAR-Einheiten und einer Antigenbindung mit niedriger Bindungsstärke.“

Lehner ergänzt: „Das Auto kann nun präziser gelenkt werden, und außerdem können wir unterschiedlich stark Gas geben. Das macht den Einsatz für eine Vielzahl von Tumoren attraktiv.“

Publikation

Engineering AvidCARs for combinatorial antigen recognition and reversible control of CAR function

B Salzer, C M Schueller, C U Zajc, T Peters, M A Schoeber, B Kovacic, M C. Buri, E Lobner, O Dushek, J Huppa, C Obinger, E M Putz, W Holter, M W Traxlmayr*, M Lehner*, Nature Communications 20th August 2020, DOI:10.1038/s41467-020-17970-3.

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-17970-3>

* Corresponding Authors

Förderung

Diese Forschungsarbeit wurde unterstützt vom Österreichischen Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort, von der Christian-Doppler-Forschungsgesellschaft (Christian Doppler Laboratory for Next Generation CAR T Cells), vom Wissenschaftsfonds (FWF-Doktoratsprogramm Biomolecular Technology of Proteins, BioToP, W1224; FWF-Einzelprojekt P32001-B, Eva König neé Putz) und von Spenden an die St. Anna Kinderkrebsforschung. Johannes Huppa und Timo Peters erhielten Unterstützung durch das Horizon 2020 Rahmenprogramm der Europäischen Union (Marie Skłodowska-Curie grant agreement no. 721358). Omer Dushek wurde gefördert durch ein Wellcome Trust Senior Research Fellowship (207537/Z/17/Z).

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute, CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung sowie diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und weltweit zu verbessern. Dabei wird der Schwerpunkt auf die spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen gelegt, um den jungen Patientinnen und Patienten die bestmöglichen und innovativsten Therapien zur Verfügung stellen zu können. Die Forschungsschwerpunkte der St. Anna Kinderkrebsforschung liegen auf den Gebieten der Tumorgenomik und -epigenomik, der Immunologie, der Molekularbiologie, der Zellbiologie, der Bioinformatik und der klinischen Forschung, um neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärztinnen und Ärzte in Einklang zu bringen und so unser übergeordnetes Ziel zu erreichen, das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern.

Weitere Informationen: www.kinderkrebsforschung.at und <https://science.ccri.at> sowie christian-doppler.ccri.at

Über die Universität für Bodenkultur Wien

Die Universität für Bodenkultur Wien ist eine der führenden Life-Science-Universitäten Europas. Die Verbindung von Naturwissenschaften, Technik sowie Sozial- und Wirtschaftswissenschaften charakterisiert ihre Forschung und Lehre. Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt ist neben der Nachhaltigkeit und der Ressourcennutzung die medizinische Biotechnologie.

Weitere Informationen: www.BOKU.ac.at

Über Miltenyi Biotec

Miltenyi Biotec ist ein globaler Anbieter von Produkten und Dienstleistungen, die die biomedizinische Forschung und Zelltherapie voranbringen. Die innovativen Instrumente unterstützen die Forschung auf jeder Ebene – von



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Universität für Bodenkultur Wien
University of Natural Resources
and Life Sciences, Vienna

Bundesministerium
Digitalisierung und
Wirtschaftsstandort



Christian Doppler
Forschungsgesellschaft



Miltenyi Biotec

der Grundlagenforschung über die translationale Forschung bis hin zur klinischen Anwendung. Die Technologien werden von Wissenschaftlern und Klinikern auf der ganzen Welt eingesetzt und umfassen Techniken der Probenvorbereitung, Zellisolierung, Zellsortierung, Durchflusszytometrie und Zellkultur. Die 30-jährige Erfahrung des Unternehmens erstreckt sich auf Forschungsgebiete wie Immunologie, Stammzellbiologie, Neurowissenschaften und Krebs. Heute beschäftigt Miltenyi Biotec über 3.000 Mitarbeiter in 28 Ländern – alle mit dem Ziel, Forschern und Klinikern zu helfen, mehr Einfluss auf die Wissenschaft und Gesundheit zu nehmen. Weitere Informationen: www.miltenyibiotec.com

Über die Christian Doppler Labors der Christian Doppler Forschungsgesellschaft

In Christian Doppler Labors wird anwendungsorientierte Grundlagenforschung auf hohem Niveau betrieben. Hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler kooperieren dazu mit innovativen Unternehmen. Für die Förderung dieser Zusammenarbeit gilt die Christian Doppler Forschungsgesellschaft international als Best-Practice-Beispiel. Christian Doppler Labors werden von der öffentlichen Hand und den beteiligten Unternehmen gemeinsam finanziert. Wichtigster öffentlicher Fördergeber ist das Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort (BMDW). Weitere Informationen: www.cdg.ac.at

Grafik (adaptiert aus der Originalpublikation, Nature Com 2020): Aviditäts-kontrollierte Chimerische Antigen-Rezeptoren (AvidCARs)

Bild: Dr. Benjamin Salzer und KollegInnen, Labor der St. Anna Kinderkrebsforschung

Bildrechte: St. Anna Kinderkrebsforschung

Wissenschaftlicher Kontakt

Manfred Lehner

M: +43 (1)40470-4087

St. Anna Kinderkrebsforschung/ST. ANNA CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE

1090 Wien, Zimmermannplatz 10

manfred.lehner@ccri.at

Rückfragenhinweis

Lisa Huto

St. Anna Kinderkrebsforschung/ST. ANNA CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE

1090 Wien, Zimmermannplatz 10

Telefon: +43 (1) 40470-4006

E-Mail: lisa.huto@kinderkrebsforschung.at