



# Schaltbare CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer und solider Tumoren

Symposium der Cellex Academy  
14.09.2018

Marc Cartellieri

[www.cellex.me](http://www.cellex.me)

[www.gemoab.com](http://www.gemoab.com)

## CAR-T Therapie heute

CAR-T Zellen sind im klinischen Alltag angekommen

- 2 Produkte in der USA zugelassen
- Markzulassung für weitere Produkte in USA und EU in naher Zukunft zu erwarten

**The New York Times**  
***F.D.A. Approves First Gene-Altering  
Leukemia Treatment, Costing \$475,000***

By DENISE GRADY AUG. 30, 2017

-> Gültig für CAR-T gegen "ideale" Antigene mit eingeschränkter Expression (CD19, CD22, BCMA)

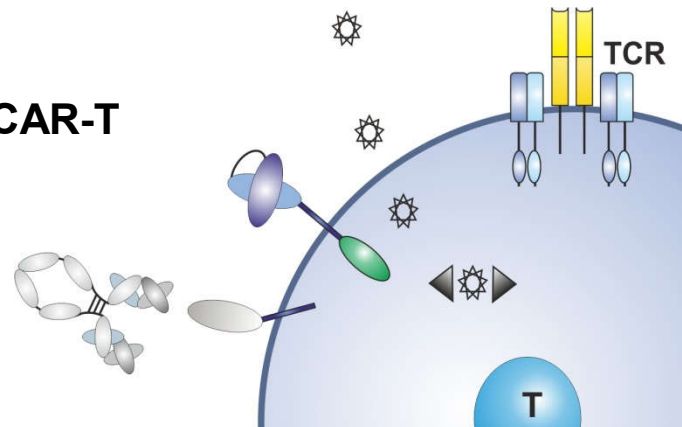
-> Übertragbarkeit der klinischen CD19 CAR-T Erfolge auf andere Zielantigene muss noch gezeigt werden



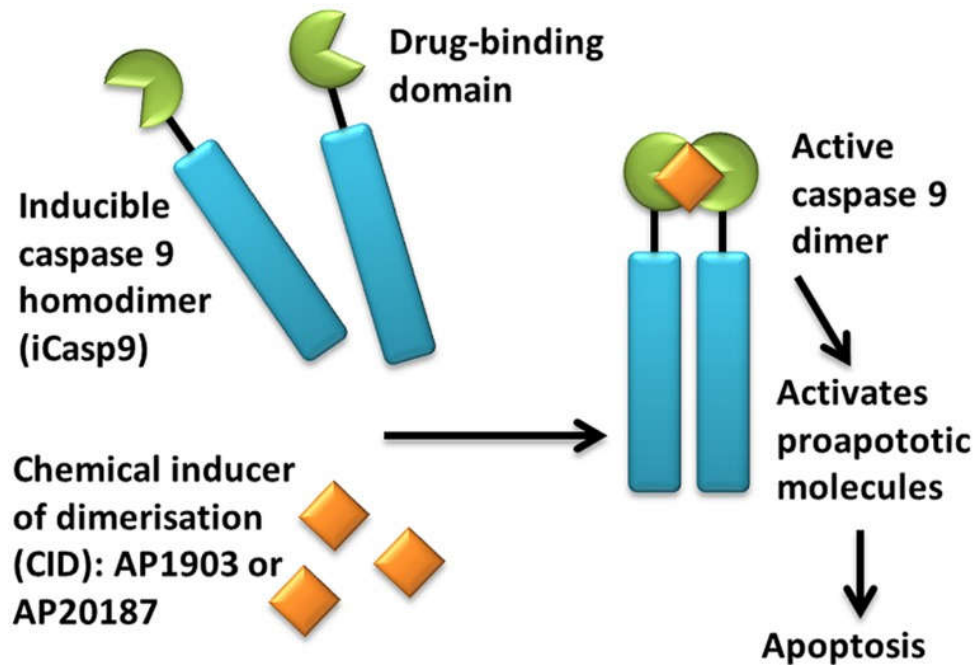
# Regulierbare CAR-T Zellen



## Suizid CAR-T



## Suizid CAR-T Zellen



Gargett and Brown 2014, Front. Pharmacol 5

### Klinische Studien mit HSV-TK

- Jensen et al. 2010
- Brown et al. 2015

### Klinische Studien mit iCaspase 9

- Di Stasi et al. 2011

### Klinische Studien mit trunkiertem EGFR

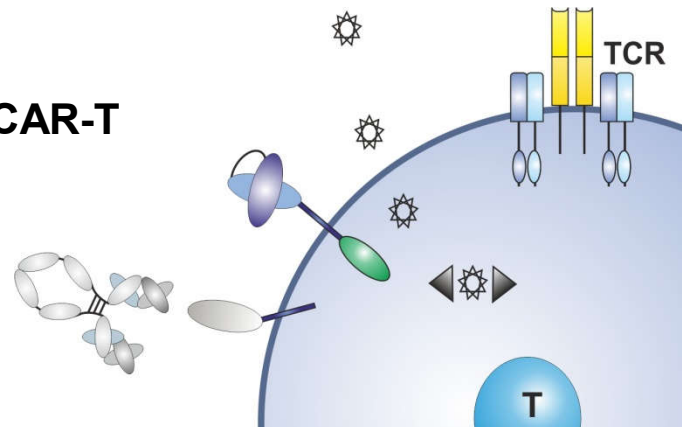
- Turtle et al. 2016
- Specht et al. 2018



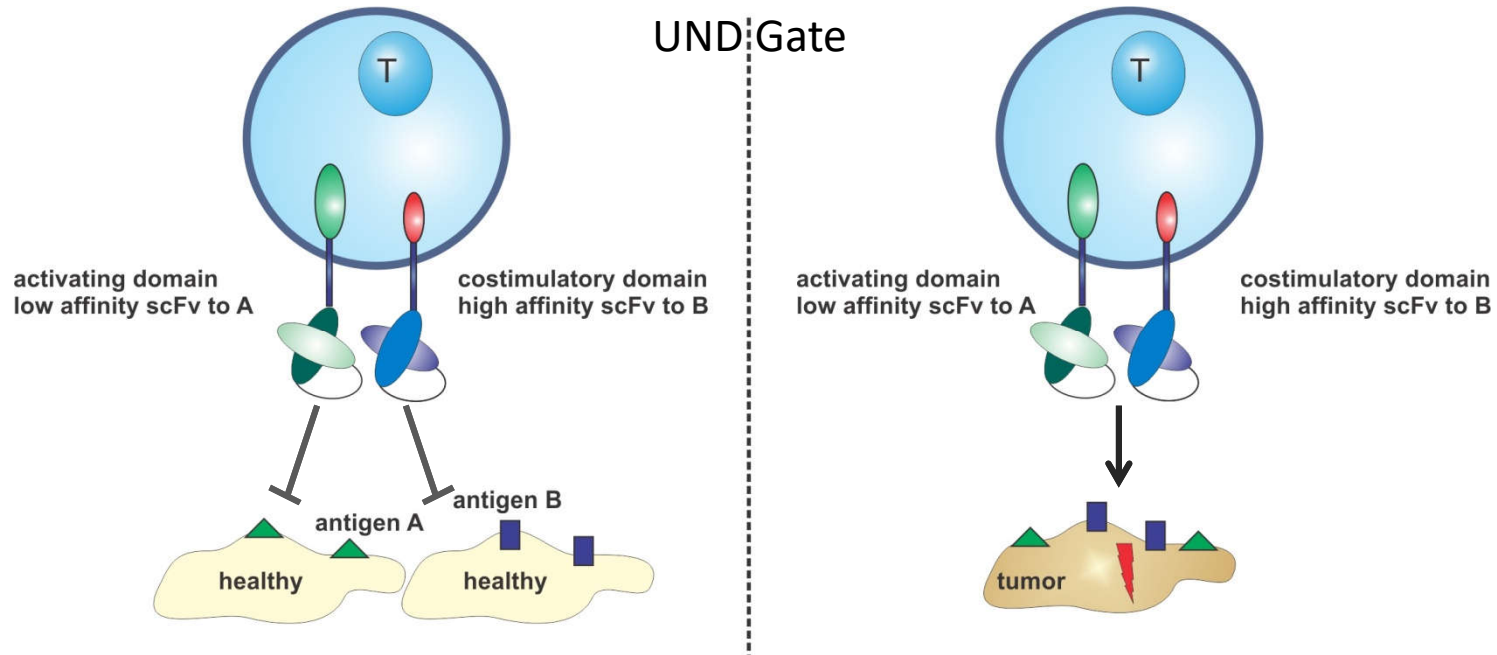
# Regulierbare CAR-T Zellen



## Suizid CAR-T



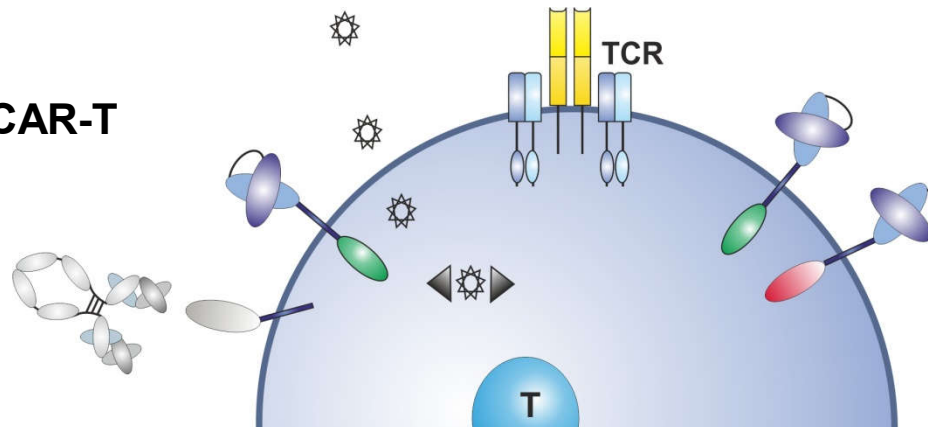
# CAR-T Zellen mit logischem Kontrollmechanismus



- Wilkie et al. 2013
- Kloss et al. 2013
- Fedorov et al. 2013

# Regulierbare CAR-T Zellen

**Suizid CAR-T**



**Schaltbare CAR-T  
NICHT  
UND**

# Induzierbare CAR-T Zellen

## Tet on/off System

- Sakemura et al. 2016
- Drent et al. 2018

## Heterodimerisierende Moleküle

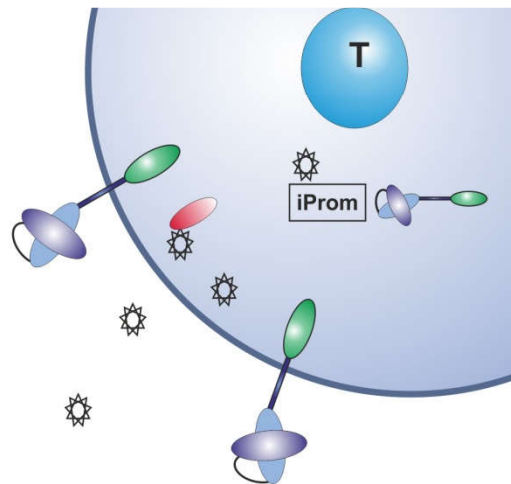
- Wu et al. 2015

## synNotch

- Roybald et al. 2016, 2017

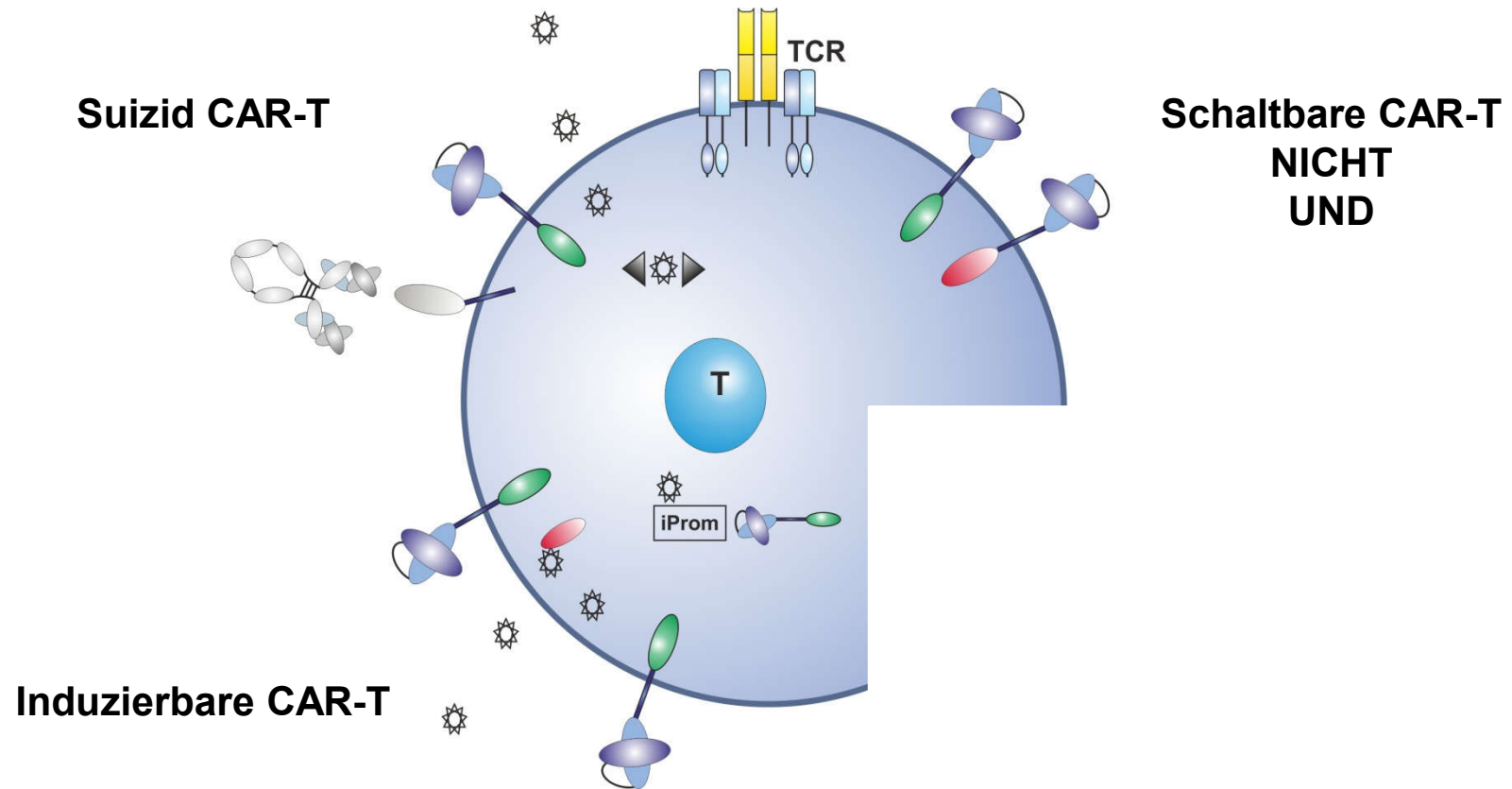
## Ultraschall

- Pan et al. 2018

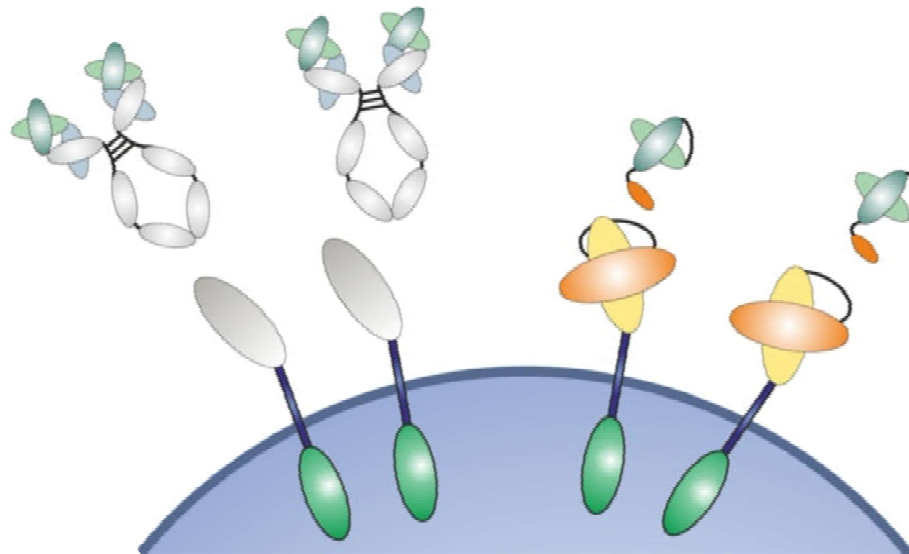


**Induzierbar**

# Induzierbare CAR-T Zellen



## Modulare CAR-T Zellen



### ACTR Plattform

- Kudo et al. 2014

### Biotin/FITC-Tag an mAbs

- Tamada et al. 2012
- Urbanska et al. 2012

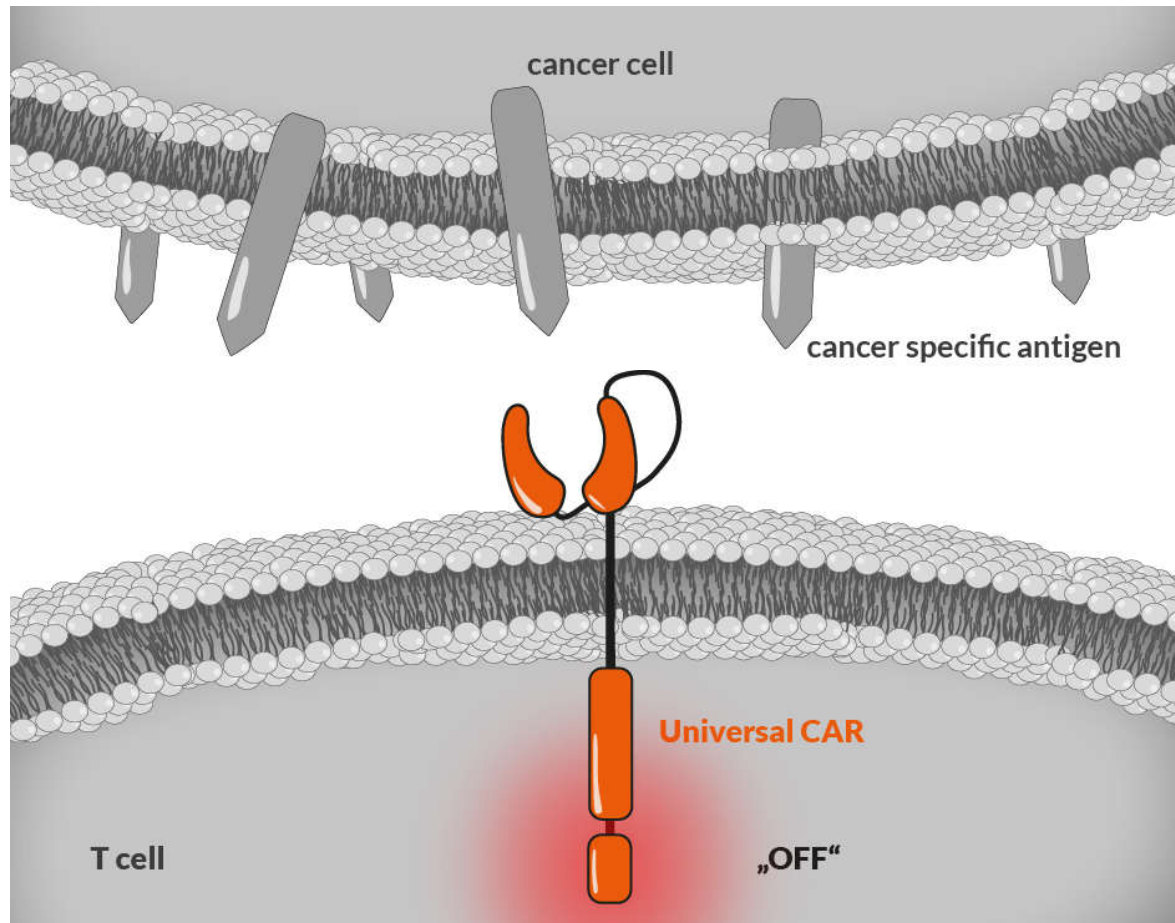
### scFv mit linearen Epitop

- Koristka et al. 2014
- Cartellieri et al. 2016
- Rodgers et al. 2016

### Leucin-Zipper

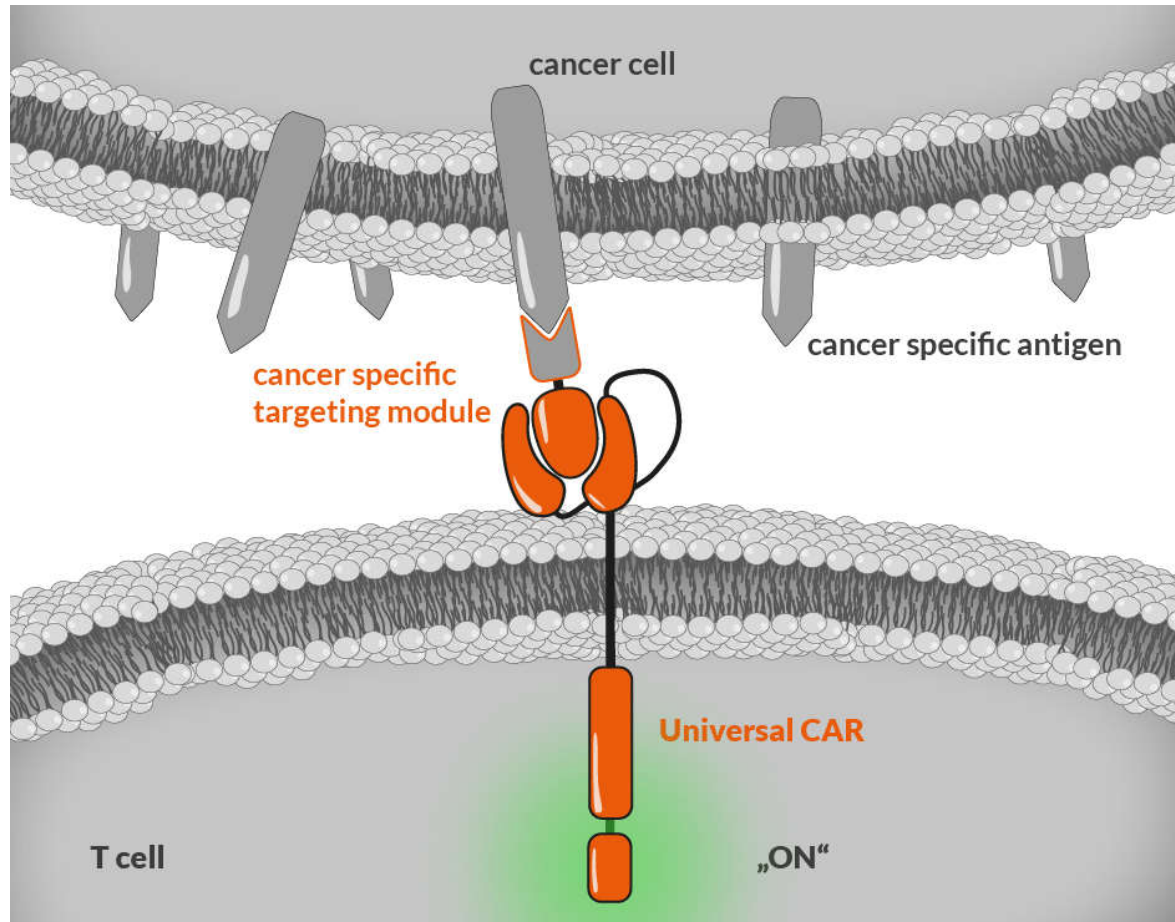
- Cho et al. 2018

## UniCAR: schaltbare, modulare CAR-T Plattform



- Ex vivo generierte, gentechnisch modifizierte UniCAR-T-Zellen
- Nach Infusion im Ruhemodus im Patienten

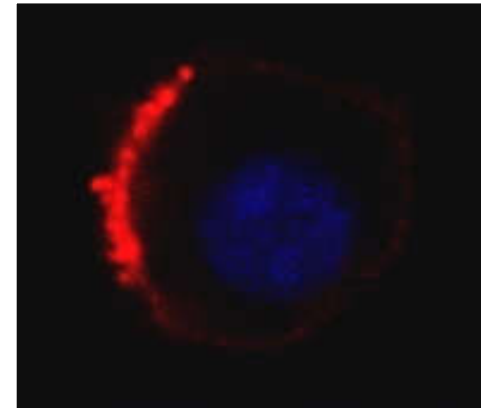
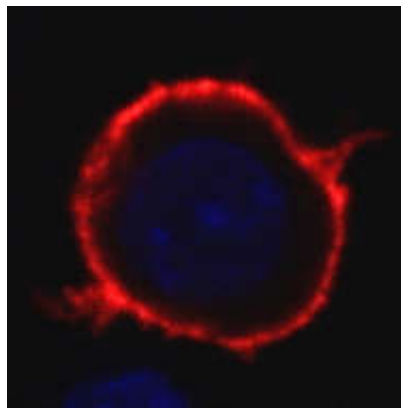
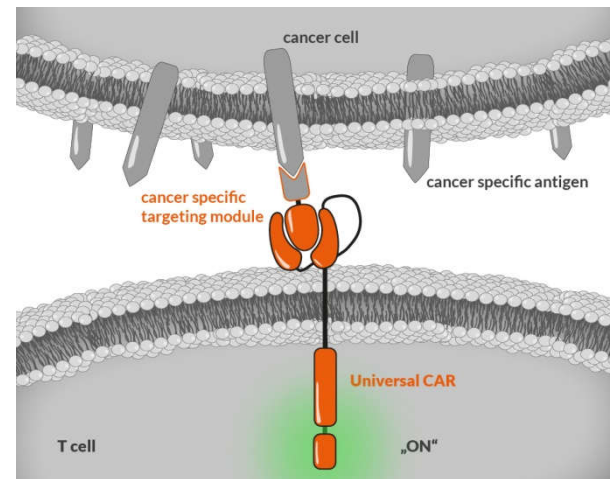
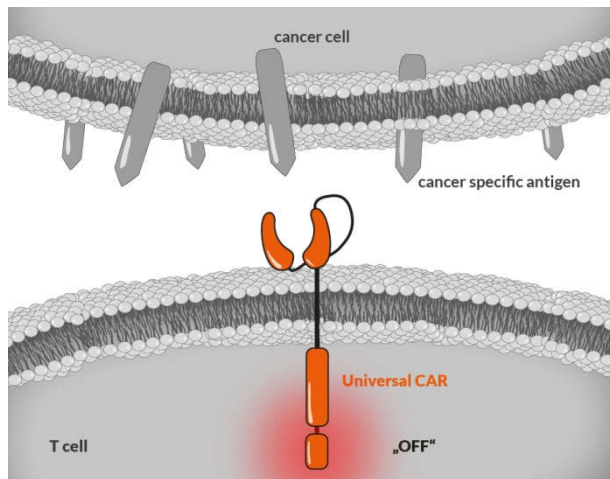
## UniCAR: schaltbare, modulare CAR-T Plattform



- Tumor-Erkennung erfolgt mittels löslicher Adaptoren (Zielmodule TM)
- Kreuzvernetzung UniCAR-T/Krebszelle induziert Signalkaskade in UniCAR-T

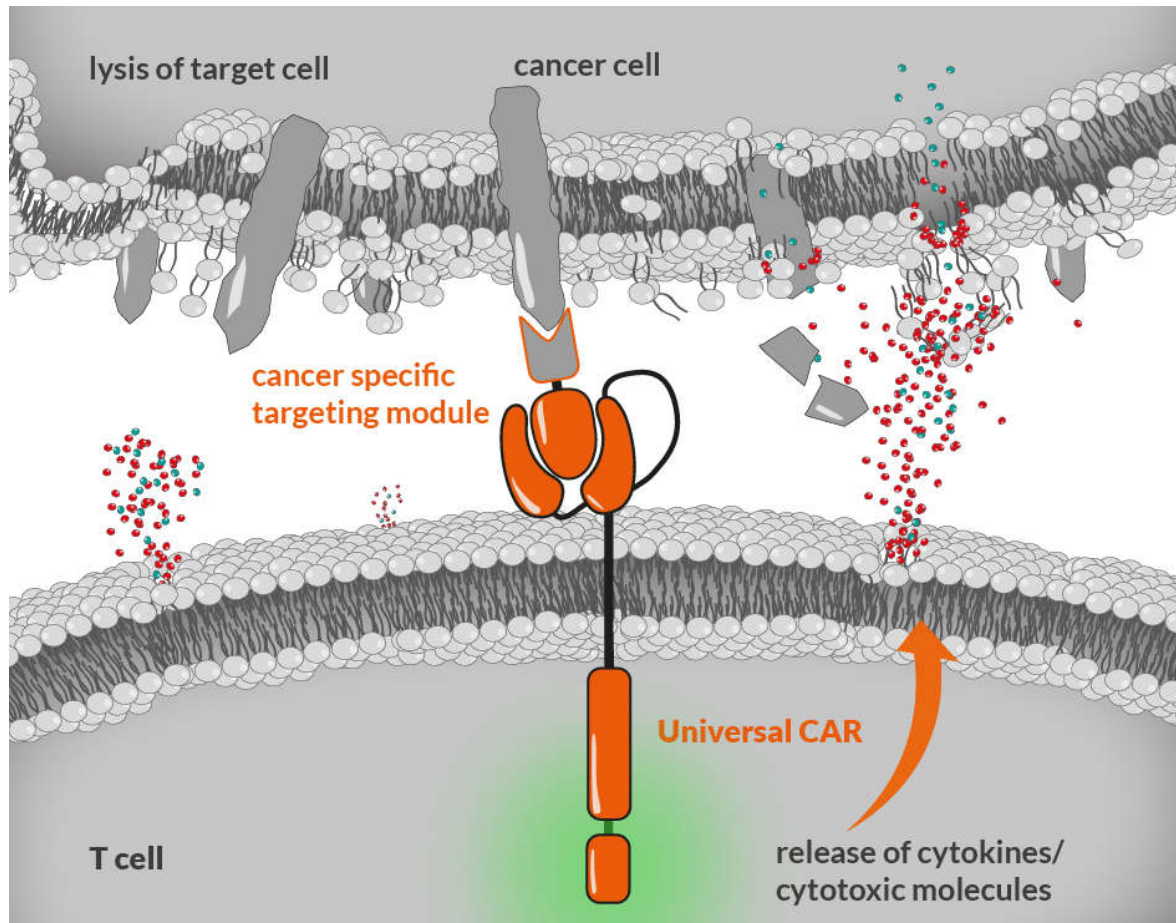


# Ausbildung von UniCAR Synapsen durch TMs



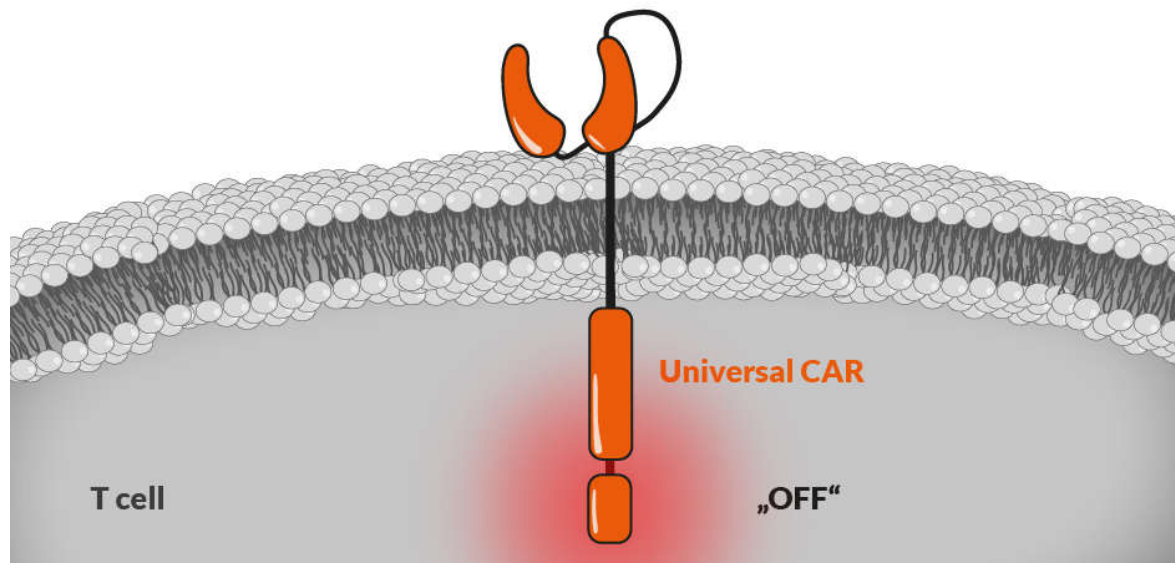
25.09.2018

## UniCAR-T: TM-abhängige Aktivierung & Lyse



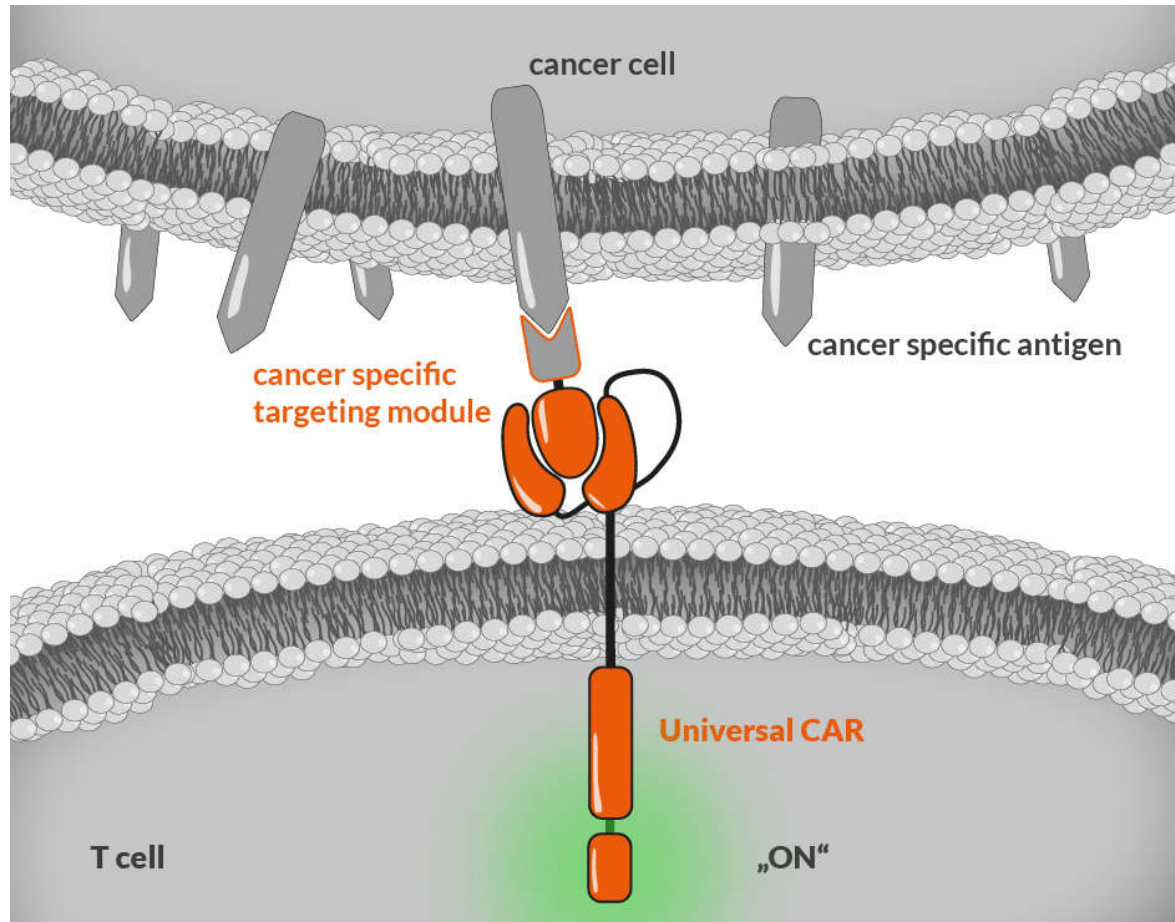
- Signalkaskade löst Effektormechanismen aus
- Serielles Abtöten der Tumorzellen und Proliferation der UniCAR-T

## UniCAR-T: Ruhemodus nach Absetzen von TM



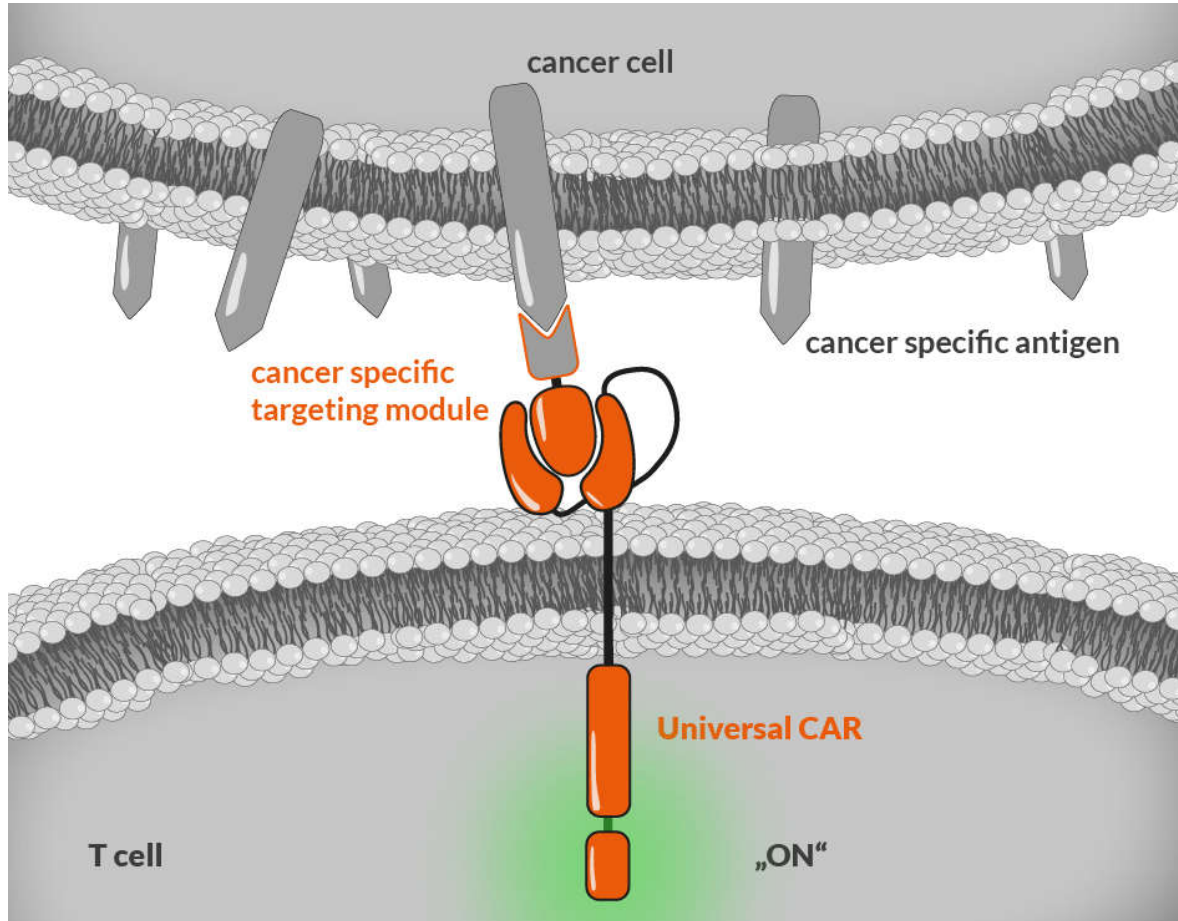
- In Abwesenheit von TM schaltet UniCAR-T in den Ruhemodus
- Aktivierung steuerbar durch Pharmakokinetik der Zielmodule

## UniCAR-T: Re-Aktivierbar durch erneute TM Gabe

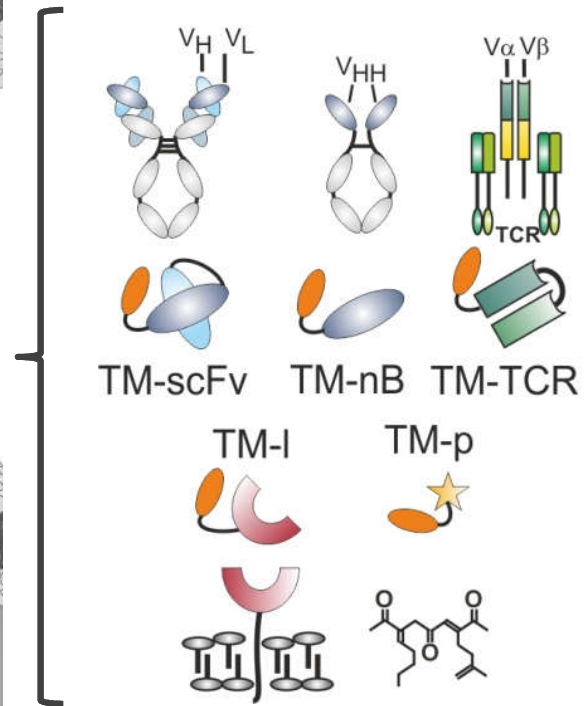


- In Abwesenheit von TM schaltet UniCAR-T in den Ruhemodus
- Aktivierung steuerbar durch Pharmakokinetik der Zielmodule
- Bei Persistenz im Patienten jederzeit re-aktivierbar

# Flexible Anwendung der UniCAR Plattform



TM können aus variablen Bindemotiven zur Tumorzellerkennung bestehen



## Flexible Anwendung der UniCAR Plattform



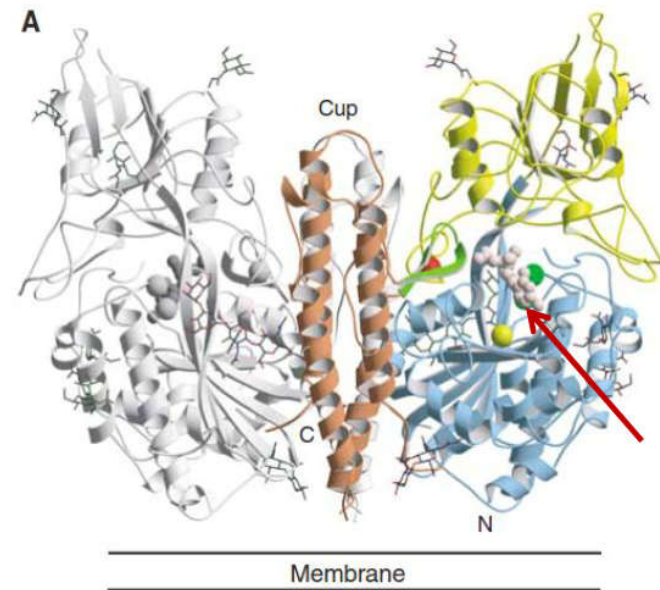
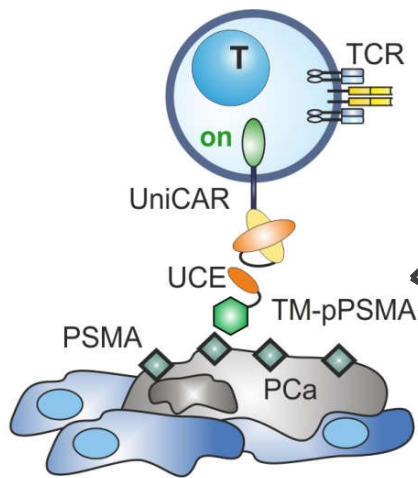
Publizierte **UniCAR-T** Verwendungen:

Target	Indication	Binding moiety	Reference
CD19	B-ALL, CLL, lymphoma	scFv	Bachmann et al. 2017
CD33	AML	scFv	Cartellieri et al. 2016
CD123	AML, B-ALL, lymphoma	scFv	Cartellieri et al. 2016
CD123-CD33	AML	scFv	Cartellieri et al. 2016
PSCA	prostate, bladder, renal, pancreatic, breast, NSCLC	scFv	Feldmann et al. 2017 Bejestani et al. 2017
PSMA	prostate, bladder, breast	scFv, peptide	Feldmann et al. 2017
GD2	neuroblastoma, melanoma	scFv	Mitwasi et al. 2017
EGFR	solid tumors	nanobody	Albert et al. 2017



# UniCAR-T-pPSMA: ein Peptid-basiertes TM

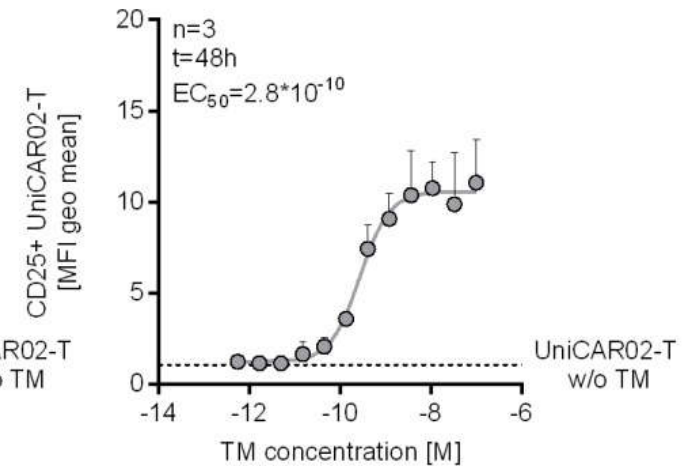
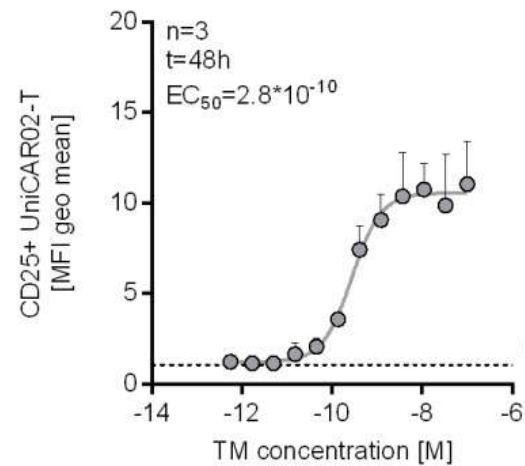
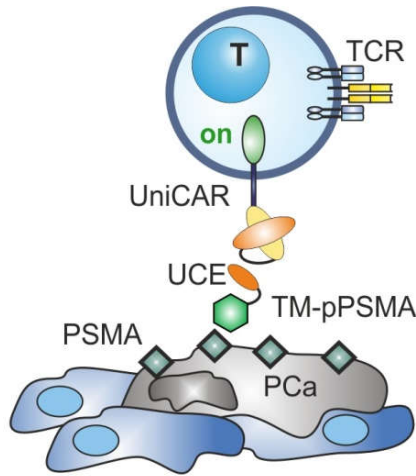
Struktur von PSMA und Bindestelle des TM



Zielstruktur für Prostata- und bestimmte Formen des Lungenkrebs, sowie neugebildete Blutgefäße von zahlreichen soliden Tumoren

# UniCAR-T-pPSMA: ein Peptid-basiertes TM

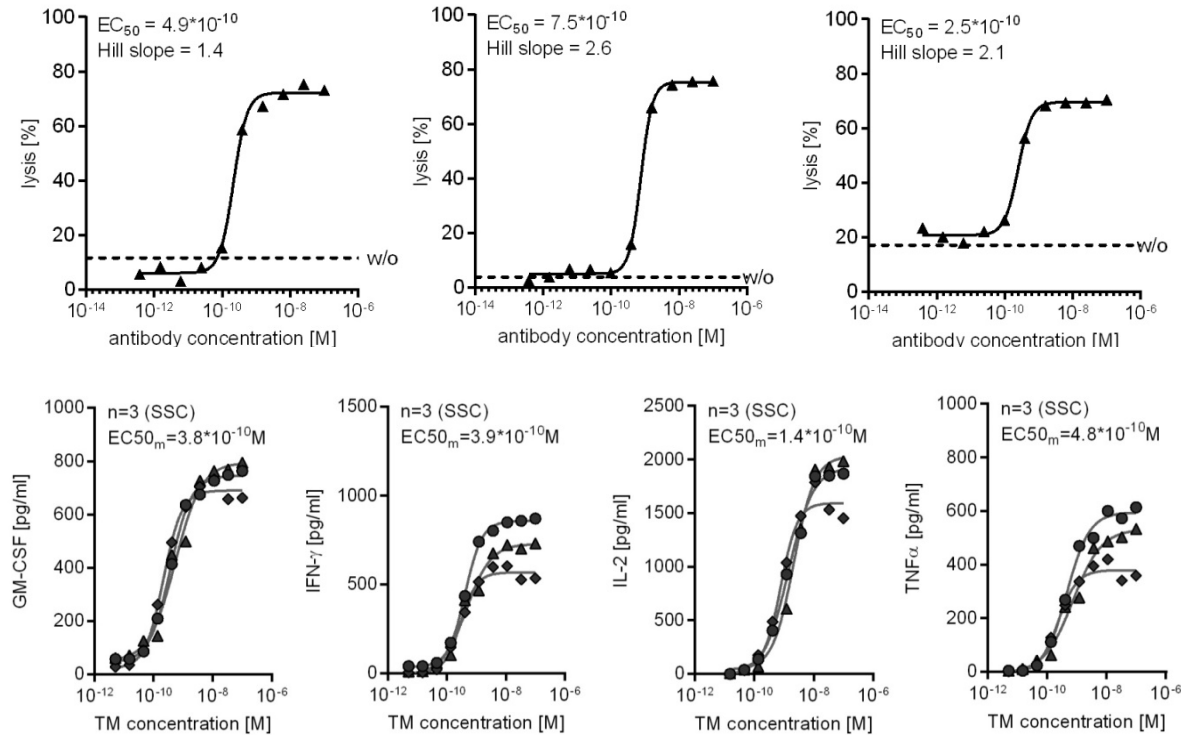
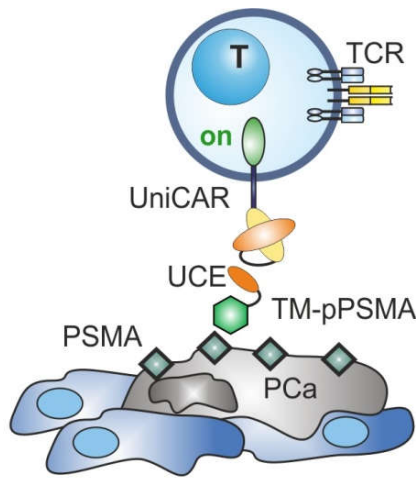
**TMpPSMA**-induzierte Kreuzvernetzung mit PSMA-exprimierenden Zielzellen induziert die Aktivierung von CD4+ und CD8+ **UniCAR02-T**



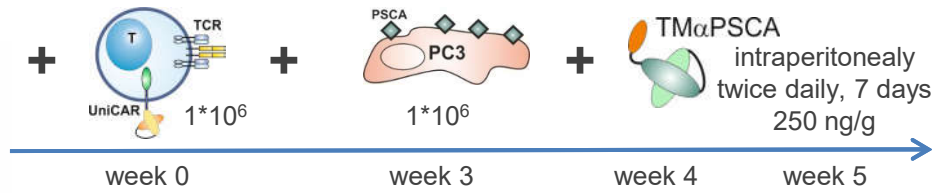


# UniCAR-T-pPSMA: ein Peptid-basiertes TM

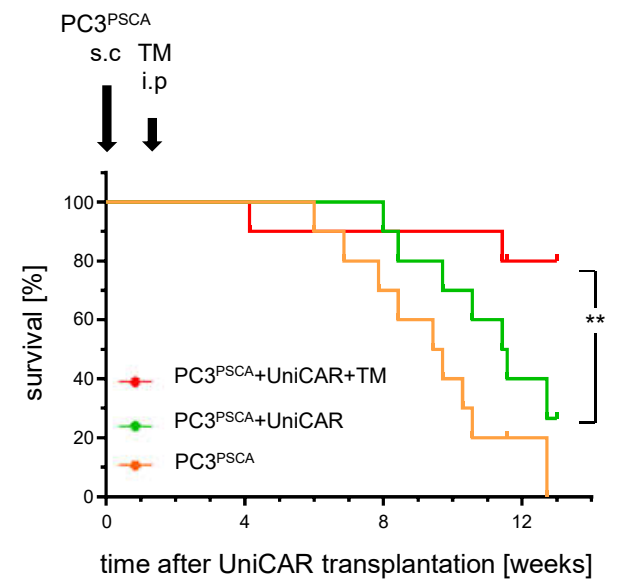
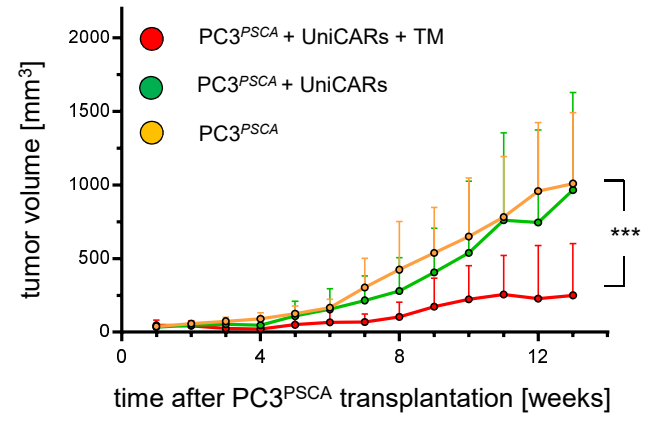
TM-abhängige Abtötung von Zielzellen und Zytokinsekretion durch **TMpPSMA** aktivierte **UniCAR02-T**



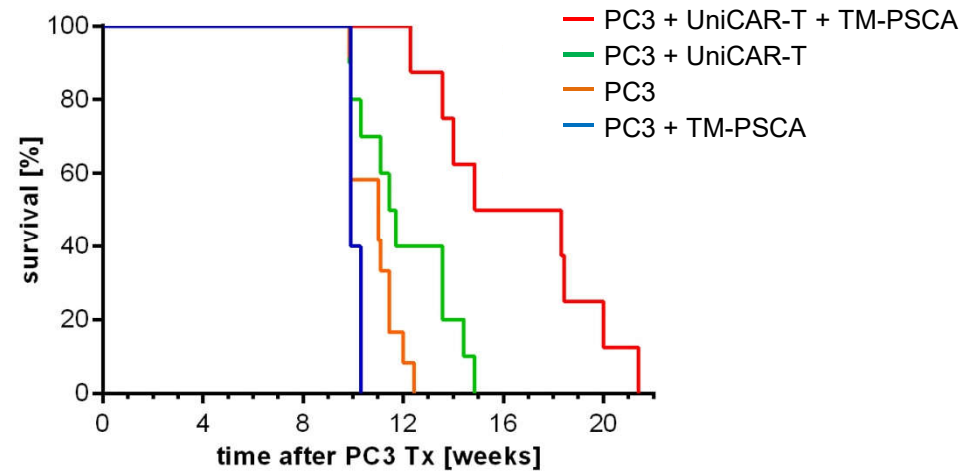
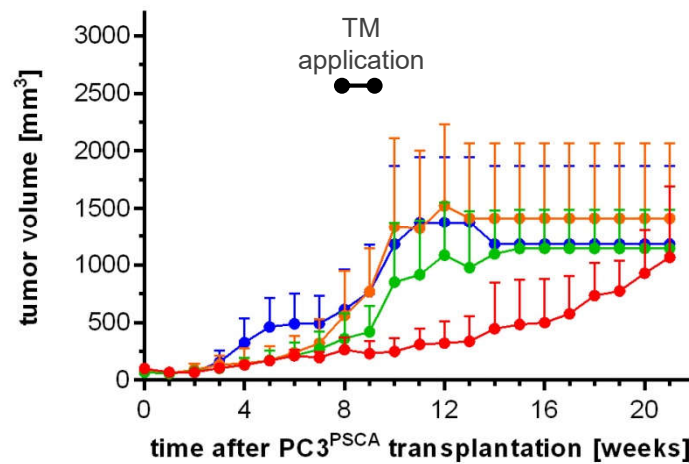
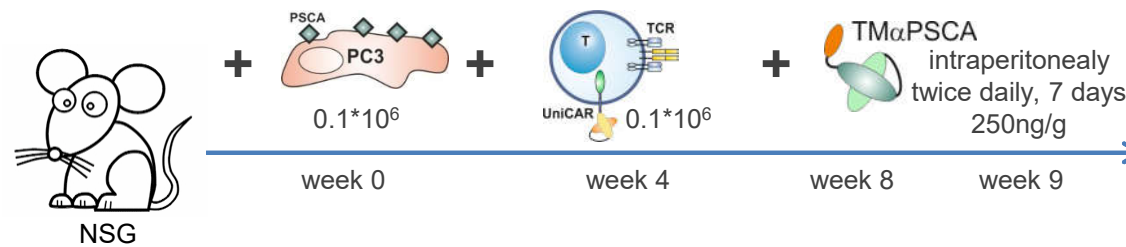
# UniCAR-T-PSCA: *in vivo* Evidenz



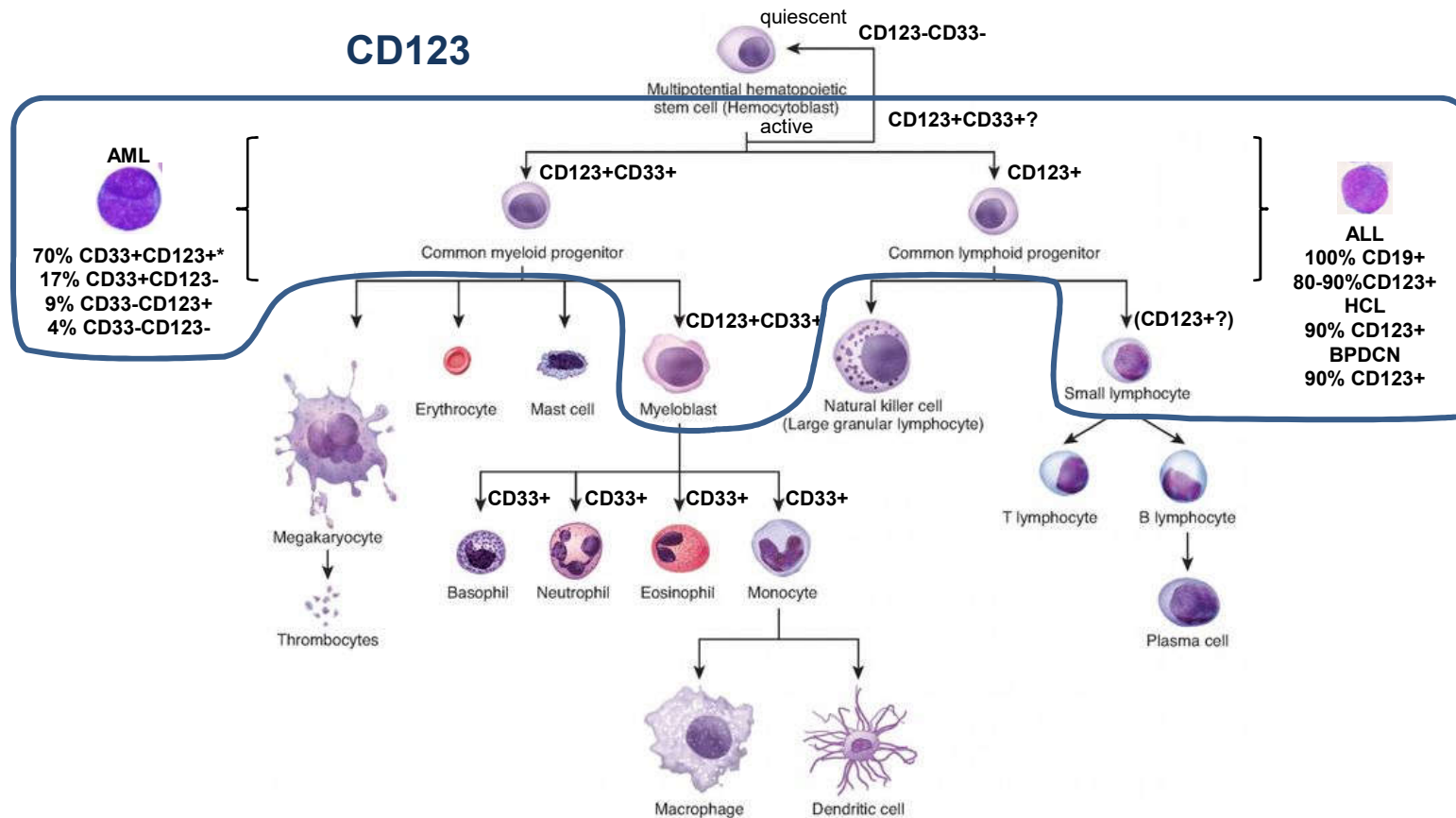
PC3 <sup>PSCA</sup>	+	+	+
UniCAR T cells	-	+	+
TM-PSCA	-	-	+



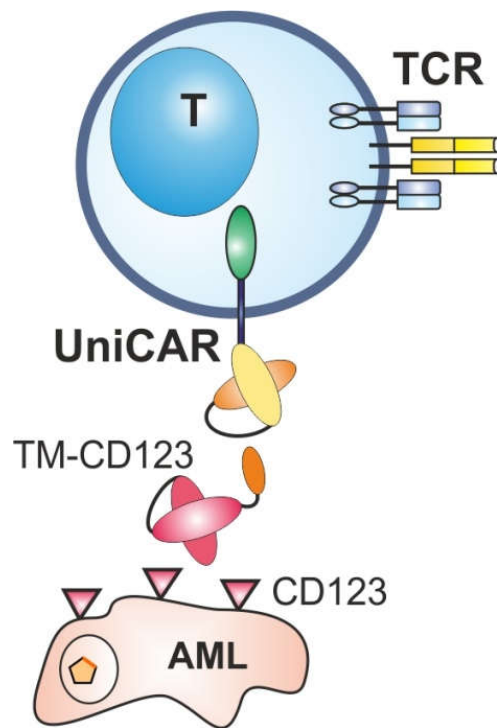
# UniCAR-T Reaktivität ist abhängig von TM-Gabe



# UniCAR-T-CD123 zur Behandlung von Leukämien



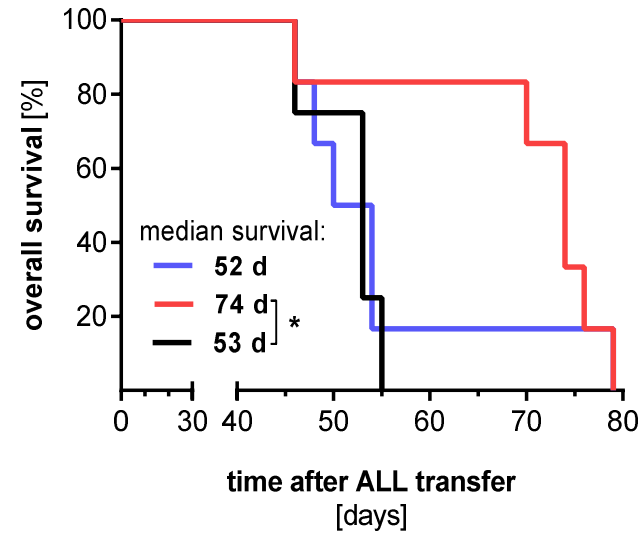
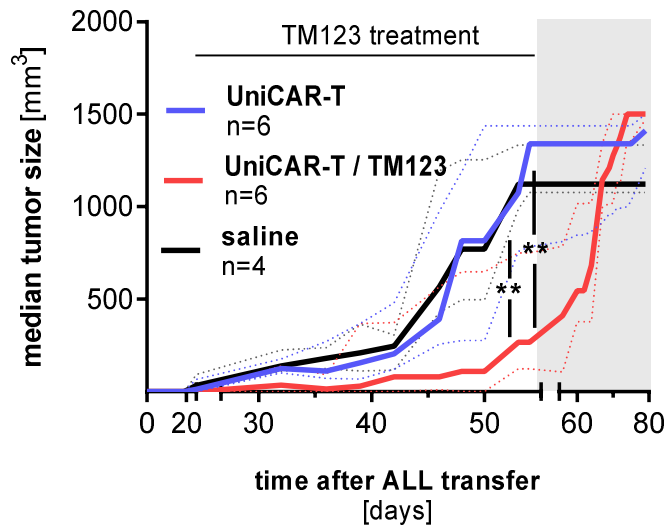
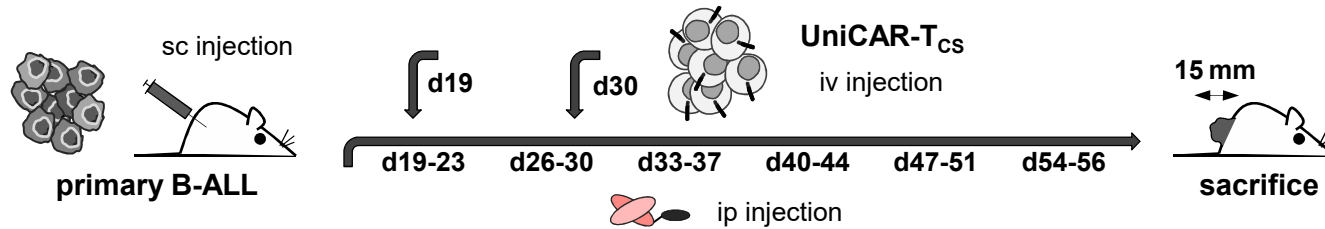
## UniCAR02-T-CD123 Effizienz in vitro



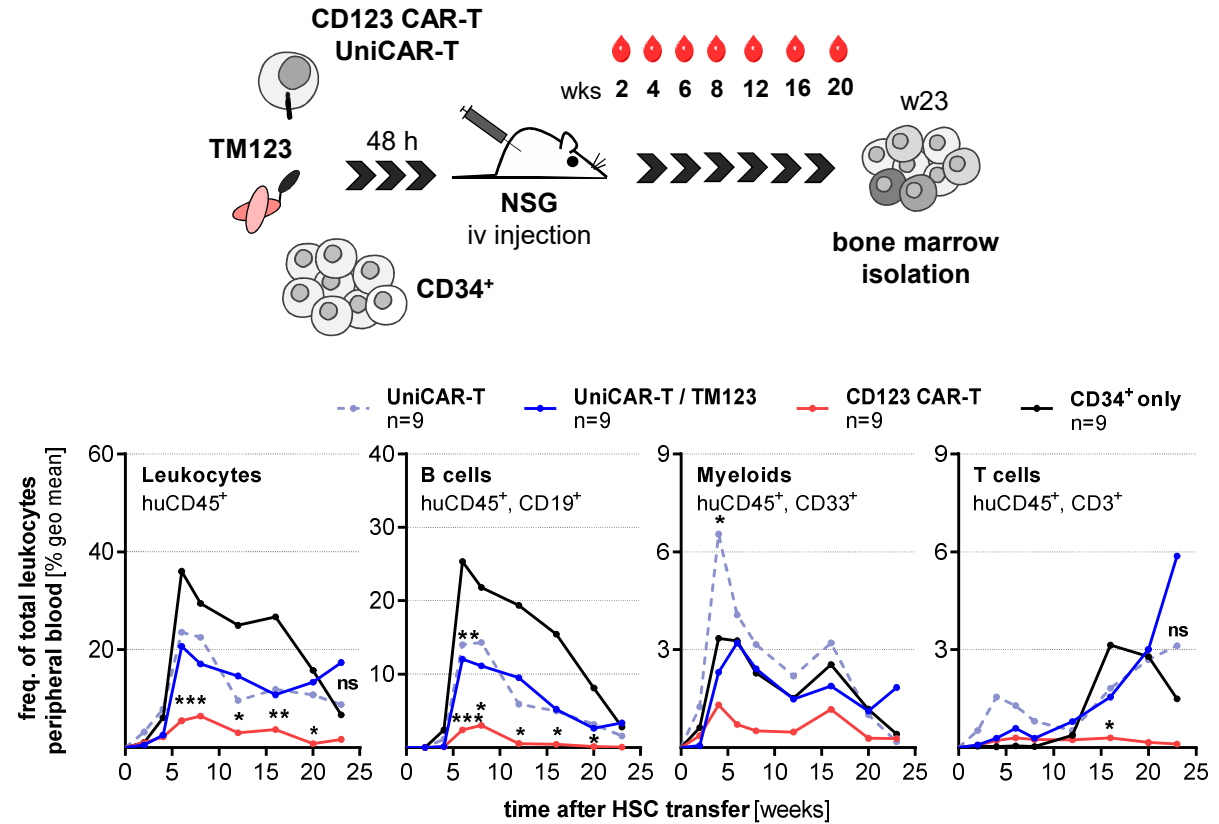
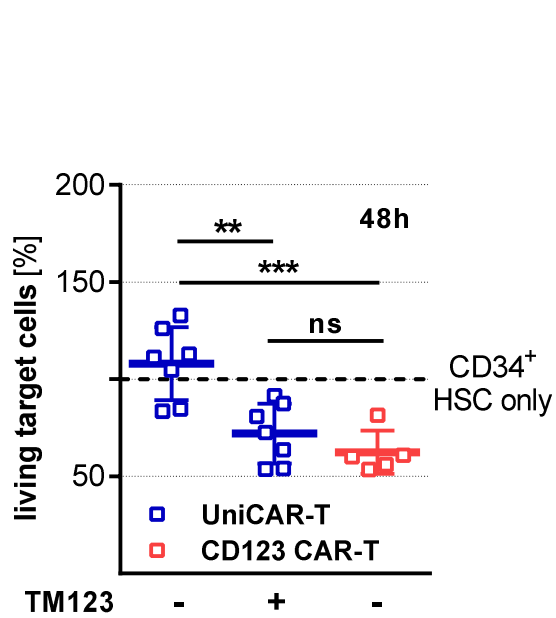
Effiziente Abtötung leukämischer Zellen durch **TM123** aktivierte **UniCAR-T**

Target cells	n	e:t	EC50/48h
MOLM-13	7	1:1	$3.1 \cdot 10^{-12}$
OCI-AML3	8	1:1	$2.7 \cdot 10^{-11}$
OCI-AML3	4	1:5	$3.5 \cdot 10^{-11}$
OCI-AML3	4	1:10	$5.9 \cdot 10^{-11}$
primary AML	5	1:5	$3.1 \cdot 10^{-11}$
primary ALL	4	1:5	approx. $1 \cdot 10^{-11}$

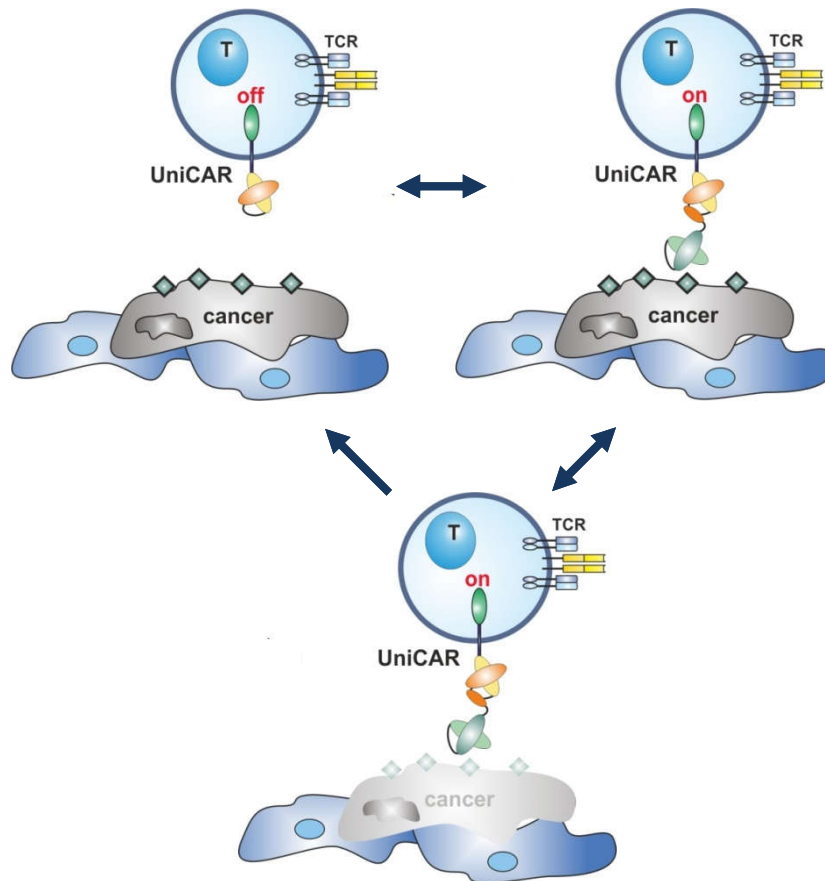
# UniCAR02-T-CD123 Effizienz in vivo



# UniCAR-T zeigen keine Stammzelltoxizität



## Zusammenfassung



- Schaltbare CAR-T ermöglichen die Ausweitung dieser effizienten Zelltherapie auf “Risiko-Antigene”.
- Die UniCAR-Plattform ist ein erfolgsversprechender Ansatz für CAR-T, um
- Eine präzise Kontrolle und Steuerbarkeit der CAR-T Immunantwort zu ermöglichen
- Multiple Antigenerkennung zu ermöglichen zur Bekämpfung von Rezidiven



# Acknowledgements

## Cellex Patient Treatment

Marc Cartellieri

Johannes Spehr

Julia Riewaldt, Jana Hase, Traugott Leopold,

Patrizia Di Benedetto, Martina Raupach,

Christiane Kahle, Susann Gerber, Glenn

Gröbe, Sarah Tröger, Rebecca Christiana,

Katrin Zimmermann, Nicole Kronstein,

Josephine Dietrich, Jan-Erik Meyer, Susann

Helas



## GEMoaB Monoclonals GmbH

Armin Ehninger

Marika Geissler

Cordula Gründer

Kristin Franke

Julia Huffziger, Ulrike Böhmer, Jana Fiebiger,

Ilka Müller, Juliane Schneider, Therese

Miersch, Alexander Schiewart, Andre Herbrig,

Christin Eger, Simon Loff



## Cellex Cell Professionals

Gerhard Ehninger,

Volker Knöll

Carla Kreissig

Klaus Frenken, Helen Springer-Frauenhoff,

Darin Alannan, Sonja Schallenberg,

Christin Tischner, Ilker Karaca, Can Korkmaz

Sabine Schöffel-Weiß, Kai Schormann



## Fraunhofer ITEM Braunschweig

Holger Ziehr

Kathrin Bohle

Stefanie Hebecker, Markus Heine

Annabel Nieter, Ute Pägelow, Nico Langer



## ABX

advanced biochemical compounds

Alexander Höpping, Linda Evermann



## University Hospital Dresden UCC & HZDR

Michael Bachmann

Stefanie Koristka

Anja Feldmann

Claudia Arndt



## University Hospital Dresden Medical Clinic I

Martin Bornhäuser

Malte von Bonin, Martin Wermke



## University Hospital Würzburg CCC

Ralf Bargou

Maria-Elisabeth Goebeler



Europa fördert Sachsen.

