EXCEL-T

Extension of CD8 CAR-T cell therapy success by CBLB pathway blockade

Programm / Ausschreibung	Kooperationsstrukturen, Kooperationsstrukturen, Bridge Ausschreibung 2023	**Status**	laufend
Projektstart	01.07.2023	**Projektende**	31.12.2025
Zeitraum	2023 - 2025	**Projektlaufzeit**	30 Monate
Keywords	CD8 T lymphocytes, gene editing, immuno-oncology, investigational chimeric antigen receptor-engineered T cell (CAR- T) therapy, non-small-cell lung carcinoma (NSCLC).		

Projektbeschreibung

In Jahr 2022 wurde bekannt, dass die ersten Leukämiepatienten, die mit chimären Antigenrezeptor (CAR)-exprimierenden T-Zellen behandelt wurden, auch ein Jahrzehnt später noch in kompletter Remission sind. Dieselbe personalisierte CAR-T-Immunzelltherapie, die diesen Grundstein für den Therapieerfolg von CAR-T-Zellen bei Blutkrebs gelegt hat, soll nun auch den Weg für den Einsatz von maßgeschneiderten Zelltherapien bei soliden Tumoren ebnen und damit die therapeutische Ansprechrate bei diesen am schwierigsten zu behandelnden Krebspatienten deutlich erhöhen. Die große Herausforderung bei der Entwicklung einer solchen synthetischen Krebsimmuntherapie besteht darin, Patienten mit z.B. metastasierendem NSCLC im Spätstadium, die bisher ausnahmslos unheilbar waren (d.h. Immun-Checkpoint-Blockade-Non-Responder), die Aussicht auf eine Remission zu geben. Da der Krebsgenotyp und -phänotyp stark von Immunkomponenten beeinflusst wird, sollten Kombinationstherapien, die unser Wissen über die beteiligten biologischen Netzwerke dieser spezifischen Koevolution von Tumor und Wirtsimmunsystem rational integrieren, am ehesten zum Ziel führen. Die Kenntnis dieser molekularen Mechanismen bietet daher - unserer Meinung nach - ein erhebliches Potenzial, die Wirksamkeit der CAR-T Immunzelltherapie insbesondere bei soliden Tumoren zu optimieren und gleichzeitig eine bestmögliche Vermeidung von Therapienebenwirkungen und Therapieresistenzen zu erreichen.

Unsere zentrale Arbeitshypothese basiert auf CBLB als lymphatischem Checkpoint in der Krebsimmuntherapie und auf der adjuvanten Rolle der CBLB-Inhibition, die durch diese so verbesserte CAR-T Immuntherapie, Tumorzellen für das Immunsystem wesentlich „sichtbarer" macht. Das rationale Projektziel ist die präklinische Validierung unserer Arbeitshypothese, dass die Unterdrückung des CBLB-Signalweges in CAR-T-Zellen die Option in sich birgt, die bereits verfügbaren CAR-T-Zellen in ihrem zytotoxischen Effektor-Profil am Ort des soliden Tumors weiter zu optimieren. So zielt unser Entwicklungskonzept als Kombination von CAR-T mit CBLB Gen Editing, in unserem Antrag als EXCEL-T Design Protokoll bezeichnet, darauf ab, die Funktion der Immunantwort gegen die von CAR-T anvisierten Tumoren zu verstärken und die Anti-Tumor-Immunität durch das patienteneigene Immunsystem deutlich zu erweitern. Dies könnte in der Folge die Chancen zur Induktion einer lang-anhaltenden, tumorspezifischen und systemischen immunvermittelten Tumorabwehr deutlich verbessern, wobei unser Studienschwerpunkt auf dem hoch immunogenen und daher gut geeigneten NSCLC

Lungenkrebs liegt.

Unsere konkrete Aufgabe in diesem Antrag ist es, detaillierte Einblicke in den NSCLC Tumor-Wirt-Crosstalk während der Tumorentwicklung und insbesondere während der CAR-T Immuntherapie zu erforschen. Zu diesem Zweck werden wir die synthetische Biologie und die Werkzeuge der lentiviralen Vektortechnologie, der mRNA-Elektroporationstechnologie und der CRISPR (Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeat)-Technologie sowie das CRISPR-assoziierte Protein 9 (Cas9) einsetzen, um CAR-T-Zellen unter Verwendung relevanter Mäusetumormodelle und Biopsiematerial von NSCLC-Krebspatienten entsprechend anzupassen und so die CAR-T-Therapie von derzeit unheilbaren soliden Tumoren wie NSCLC in naher Zukunft zu ermöglichen.

Abstract

It was announced last year that the first leukemia patients treated with chimeric antigen receptor (CAR)-expressing T cells are still in complete remission a decade later. The same personalized CAR-T immune cell therapy that laid this foundation for CAR-T cell therapeutic success in blood cancers is now expected to pave the way for the use of tailored cell therapies in solid cancers, and in so doing, significantly increase therapeutic response rates in these most difficult- to-treat patients. The major challenge in developing such a type of synthetic cancer immunotherapies is to offer the prospect of remission to those patients with, for example, late-stage metastatic NSCLC who have been invariably incurable (i.e. immune checkpoint blockade non-responders).
Since cancer genotype and phenotype are highly influenced by immune components, combination therapies that rationally incorporate our knowledge of the biological networks involved in this specific co-evolution of the tumor-host immune system should be most likely to achieve their goals. Hence, knowledge of these molecular mechanisms offers the potential to optimize the efficacy of CAR-T immune cell therapy specifically in solid tumors and, at the same time, to achieve avoidance of therapy side effects as well as therapy resistance.
Our central working hypothesis is based on key insights into the mechanism of CBLB as a lymphatic checkpoint in cancer immunotherapy and relies on the adjuvant role of CBLB inhibition to make dying tumor cells substantially "visible" to the immune system by such enhanced CAR-T immunotherapy. The rational project goal is the pre-clinical validation of our working hypothesis that suppression of the CBLB pathway holds significant potential to enhance the already available CAR-T cells in their cytotoxic effector profile at the solid tumor site. In this way, our development concept as a combination of CAR-T with CBLB gene editing, referred to in our application as the EXCEL-T design protocol, aims to enhance the function of the immune response against the tumors targeted by CAR-T and to substantially expand anti-tumor immunity by means of the patient's own immune system. This could subsequently substantially improve the chance of inducing long-lasting, tumor-specific and systemic immune-mediated tumor defense, with a focus on highly immunogenic and therefore well-suited NSCLC lung cancer.
Our specific task in this proposal is to gain detailed insights on NSCLC tumor-host crosstalk during tumor development as well as especially during CAR-T immunotherapy. To this end, synthetic biology and the tools of lentiviral vector technology, mRNA electroporation technology and Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR) technology and CRISPR-associated protein 9 (Cas9) will be used to appropriately adapt CAR-T cells using relevant mouse tumor models and biopsy material from NSCLC cancer patients, and make future CAR-T therapy of currently incurable solid cancers feasible.

Projektkoordinator

- Medizinische Universität Innsbruck

Projektpartner

- invIOs GmbH