

CAR-T-Zellen direkt im Körper herstellen

ERC Starting Grant für Karl Petri: Würzburger Forscher entwickelt neue Technologie für eine sichere und dauerhafte In-vivo-CAR-T-Zelltherapie

Würzburg. Bislang werden CAR-T-Zellen außerhalb des Körpers hergestellt. Dazu werden T-Zellen aus dem Blut der Patientin oder des Patienten gewonnen, im Labor genetisch verändert, sodass sie Proteine auf ihrer Oberfläche produzieren, die als chimäre Antigenrezeptoren (CARs) bezeichnet werden. Diese CARs helfen den T-Zellen dabei, Krebszellen zu erkennen und zu zerstören. Nach der Umprogrammierung werden die CAR-T-Zellen zurück in den Körper übertragen. Seit ihrer ersten Zulassung im Jahr 2017 haben sie die Behandlung bestimmter Blutkrebserkrankungen, darunter bestimmte Formen von Leukämien, Lymphomen und des Multiplen Myeloms, grundlegend verändert. Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten können sie langanhaltende Remissionen erreichen.

ERC Starting Grant dotiert mit 1,5 Millionen Euro

Die personalisierte Herstellung im Labor ist jedoch mit erheblichem Zeit- und Kostenaufwand verbunden und nicht immer erfolgreich. Diesen Prozess will Dr. Karl Petri vom Lehrstuhl für Zelluläre Immuntherapie und der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) in einem neuen Forschungsprojekt künftig umgehen. Die CAR-T-Zellen sollen direkt im Körper entstehen. Für dieses Vorhaben erhält er vom Europäischen Forschungsrat ([ERC](#)) einen ERC Starting Grant. Der renommierte Forschungspreis ist mit knapp 1,5 Millionen Euro dotiert.

CAR-T-Zellen sollen direkt im Körper entstehen

„Ich habe mich riesig gefreut, dass unser Projekt in diesem hochkompetitiven Wettbewerb bewilligt wurde. Denn wir können damit eine wichtige und zukunftsweisende Fragestellung angehen“, sagt Karl Petri. „Immunzelltherapien haben großes Potenzial, und das nicht nur in der Krebsmedizin. Was bislang fehlt, ist eine wirklich effiziente und sichere Technologie, um solche Therapien direkt im Körper herzustellen. Genau diese Lücke wollen wir mit der Verbindung verschiedener Technologien schließen.“

Damit die T-Zellen im Körper CARs herstellen können, wird ein Vektor benötigt. Dieser kann viralen Ursprungs sein oder in Form von Nanopartikeln vorliegen. Bei der klassischen CAR-T-Zellherstellung im Labor kommen meist virale Vektoren zum Einsatz. Sie schleusen DNA mit dem Gen für den CAR in die zuvor entnommenen T-Zellen ein. Die DNA wird dauerhaft in das Erbgut der T-Zellen eingebaut, sodass diese langfristig CAR-Proteine produzieren können. Allerdings lässt sich nicht vollständig kontrollieren, in welchen Abschnitten des Genoms virale Vektoren integrieren. Bei der *In vivo*-CAR-T-Zelltherapie kann sich das Risiko potenziell erhöhen: Die viralen Vektoren werden auf den gesamten Organismus appliziert und könnten dadurch nicht nur T-Zellen, sondern unter Umständen auch andere Körperzellen erreichen und gentechnisch verändern.

Eine alternative Transportmethode sind Lipid-Nanopartikel. Mithilfe dieser winzigen Lipidpartikel kann die mRNA, also die Bauanleitung für CARs, sicher in die T-Zellen eingeschleust werden. Der Nachteil ist jedoch, dass diese Bauanleitung sehr kurzlebig ist. Das bedeutet, dass die T-Zellen nur

für wenige Tage das CAR-Protein auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dann wird das RNA-Molekül schon wieder abgebaut und der genetische Informationsfluss für die CAR-Produktion versiegt.

Das Beste aus zwei Ansätzen verbinden

„Wir wollen nun das Beste aus beiden Welten vereinen: die dauerhafte CAR-Expression und eine sichere Plattform mit einer zielgerichteten Integration der Bauanleitung“, sagt Karl Petri. „Dafür entwickeln wir eine Lipid-Nanopartikel-basierte *In-vivo*-CAR-T-Zelltherapie mittels neuartiger Genomeditierungswerkzeuge. Dadurch wird die genetische Information für den CAR in eine sogenannte Safe-Harbor-Region der T-Zelle gebracht und in diesem sicheren Hafen gehalten.“

Dass Lipid-Nanopartikel grundsätzlich dazu geeignet sind, T-Zellen *in vivo* zu transfizieren, also genetisches Material gezielt in die Zelle einzuschleusen, ist bereits bekannt. Dass die neuen Genomeditierungswerkzeuge in T-Zellen funktionieren, konnte Karl Petri auch schon zeigen. „Unsere präliminären Daten sind sehr vielversprechend. Die Herausforderung besteht nun darin, die Komponenten zusammenzufügen und die Genwerkzeuge so zu optimieren, dass die CAR-Bauanleitung möglichst effizient, dauerhaft und sicher in die T-Zellen gelangt.

Sicherheit wird bei jedem Schritt überprüft

Die Sicherheit ist ein wichtiger Bestandteil des Projekts. Das Team will jeden einzelnen Schritt genau untersuchen und prüfen, ob die Behandlung ungefährlich und verträglich ist. Dafür setzen die Forschenden unter anderem selbst entwickelte Analyseverfahren ein. „Wir untersuchen beispielsweise, wo sich die Nanopartikel im Körper verteilen, und überprüfen genau, an welchen Stellen die genetische Information in das Erbgut der Zellen eingebaut wird“, erläutert Petri.

In fünf Jahren zur Vorbereitung einer klinischen Studie

In den kommenden fünf Jahren will er mit seinem Team die notwendigen grundlagenwissenschaftlichen und sicherheitsrelevanten Daten aus Untersuchungen in Zellkulturen und Mäusen zusammentragen. Sie sollen die Grundlage für ein sogenanntes Pre-IND-Meeting (Pre-IND steht für Pre-Investigational New Drug) bilden, dass die Grundlage für eine zukünftige klinische Translation sein soll.

Starke Partner am Forschungsstandort Würzburg

Das Projekt ist beispielhaft für den Standort Würzburg und seine Synergien. Mit Prof. Hermann Einsele, dem Direktor der [Medizinischen Klinik und Poliklinik II](#), und Prof. Michael Hudecek, dem Inhaber des [Lehrstuhls für Zelluläre Immuntherapie](#), sind zwei renommierte CAR-T-Zellexperten vor Ort. Prof. Jörg Vogel, der geschäftsführende Direktor des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung ([HIRI](#)), ist ein ausgewiesener Spezialist für Ribonukleinsäuren (RNA). Hinzu kommen Strukturen wie das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen ([NCT](#)) WERA und das Bayerische Zentrum für Krebsforschung ([BZKF](#)), die die klinische Translation ermöglichen. „Geht unser Plan auf, hätten wir eine sehr starke Plattform für die *In-vivo*-Generation und -Modifikation von Zelltherapien“, resümiert Karl Petri.

Mit dem neuen Projekt wächst auch seine Arbeitsgruppe: Petri möchte zum Start Anfang 2027 zwei weitere Doktorandinnen und/oder Doktoranden sowie eine/-n Postdoc aufnehmen. Damit würde das derzeit aus sechs Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern sowie einem Mediziner bestehende Team auf insgesamt neun anwachsen.

Ein Teil der Arbeitsgruppe wird bereits durch eine Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ([DFG](#)) im Emmy-Noether-Programm unterstützt. Das Team entwickelt dort

neuartige CRISPR-2.0-Werkzeuge, um zielgerichtete CAR-T-Zellprodukte zur Krebsbehandlung herzustellen und weiter zu verbessern (siehe Meldung vom 2.8.2024 [„Grenzen der Immuntherapie überwinden“](#) und [#WomenInScience-Porträt](#) von Christina Borgel, Doktorandin im Petri-Lab).

Über Karl Petri

Dr. med. Karl Petri wurde in Frankfurt am Main geboren und wuchs in Karben (Hessen) auf. Er studierte Humanmedizin in Heidelberg und forschte anschließend sechs Jahre lang in den USA, am [Massachusetts General Hospital](#) und an der [Harvard Medical School](#) in Boston. Seit Sommer 2023 ist er am Universitätsklinikum Würzburg tätig: in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II leitet er am Institut für Zelluläre Immuntherapie eine Emmy-Noether-Forschungsgruppe ([Petri-Lab](#)). Karl Petri ist verheiratet und Vater eines Sohnes.