



CAR-T CELL THERAPY

Term Paper on Genetic Engineering

Ciel Bernoulli, Fiona Kutschke

Table of content

1. PREFACE	2
2. INTRODUCTION	2
2.1 GENERAL INFORMATION	2
2.2 CONTEXT.....	2
2.2.1 <i>Recent scientific history</i>	2
2.2.2 <i>Alternative treatments</i>	3
3. DESCRIPTION	3
3.1 TREATMENT	3
3.2 GENETICAL MODIFICATION IN THE LAB.....	4
3.2.1 <i>T Cells and CAR-T Cells</i>	4
3.2.2 <i>Chimeric antigen receptor</i>	4
3.2.3 <i>Producing a CAR-T cell</i>	5
3.2.4 <i>CAR-T cell therapy in different types of cancer</i>	5
4. INTERVIEWS WITH RESEARCHERS	6
4.1 INTERVIEW WITH DR URBAN NOVAK	6
4.2 INTERVIEW WITH DR STEPHANIE KREUTMAIR	6
5. DISCUSSION	7
5.1 PROGRESS MADE THROUGH APPLICATION OF CAR-T CELL THERAPY	7
5.2 FURTHER RESEARCH STEPS	7
5.3 ADVANTAGES AND DISADVANTAGES	7
6. SUMMARY	8
7. SOURCES	9
7.1 TEXT SOURCES	9
7.2 IMAGE SOURCES	9
APPENDIX	10
INTERVIEW WITH DR URBAN NOVAK.....	10
INTERVIEW WITH DR STEFANIE KREUTMAIR	16

1. Preface

From the start it was clear to us that we wanted to look at a medical aspect of genetic engineering, because we are both very interested in medicine. We came across the topic of CAR-T cell therapy, which is a fascinating approach to cancer treatment. The therapy makes a big impact on the lives of people with non-solid cancers and gives them a real chance to survive. It is especially impressive that the people's own immune system is genetically modified to fight the cancer. Furthermore, the fact that it has a medical and a biological aspect made it attractive to us. Thus, we wanted to find out how CAR-T cell therapy works and what impact it has on cancer treatment.

2. Introduction

2.1 General Information

The CAR-T cell therapy is a cancer immunotherapy. During the course of the therapy the T cells of the patient are genetically modified to attack the cancerous cells within the body. It is used as a treatment of certain non-solid cancers, namely lymphomas and acute lymphoblastic leukaemia (ALL).

T cells are a type of lymphocytes, which are part of the immune system and produce receptors on the cell surface which recognise and kill foreign cells.

A lymphoma is a cancerous alteration of the lymphocytes, a category of white blood cells, within the lymphatic tissue, a vascular system, which plays an important role in the immune system of the body and in the transport of lymph fluid.

ALL is a form of leukaemia which has its roots in the bone marrow and results in a high amount of malignant blood cells in the blood system.

2.2 Context

2.2.1 Recent scientific history

CAR-T cell therapy is a relatively new approach to cancer treatment. It is a "living drug", because it depends on the function of the living cells of the patient. New techniques of genetical engineering are used to alter the T cells.

The technique has been researched since the 1990s but the first admission of such a drug was given in the 2010s. The treatment was carried out successfully for the first time in 2011 with a critically ill 6-year-old girl diagnosed with ALL named Emily. After weeks in coma, she woke up on her 7th birthday. Eight years later, she was still cancer free.

The first drug on the market was permitted by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2017 and the European Medicines Agency in 2018. The drug called *Kymriah* was

developed by Novartis. It is used to treat ALL. A second drug, *Yescarta*, was brought to the market a few months later by Gilead Science and is used for large B-cell lymphomas. Since the 28.10.2018 *Kymriah* and since the 21.10.2019 *Yescarta* is approved in Switzerland and was first used at the Inselspital in Bern.

Nowadays, CAR-T cell therapy is a subject of intensive research.

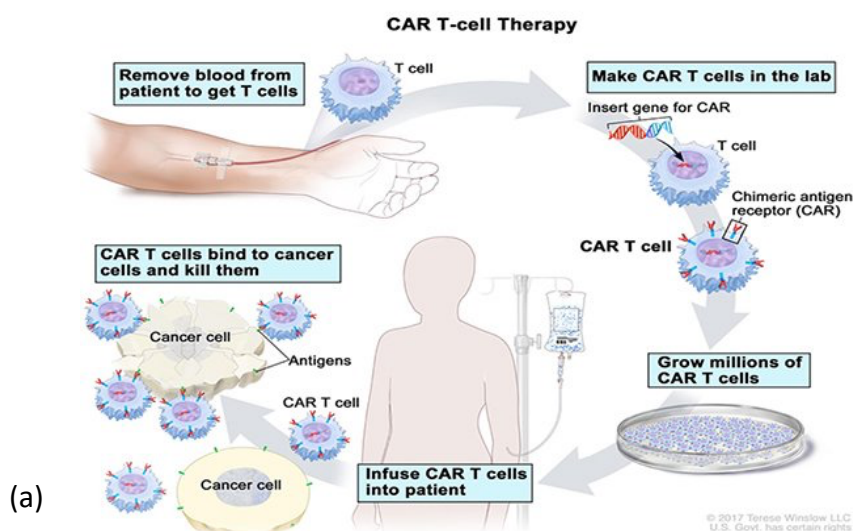
2.2.2 Alternative treatments

The CAR-T cell therapy is used in addition to classical cancer treatments like chemotherapy, stem cell therapy and radiation therapy. To get a CAR-T cell therapy, previous treatments are necessary. The CAR-T cell therapy is only used if the other treatments do not work, therefore there is no alternative treatment for this therapy, but there are other treatments for the same disease.

3. Description

3.1 Treatment

The CAR-T cell therapy is only used after the second relapse. When the patient comes to the hospital at first blood is taken. From this blood T cells are isolated in a process called leukapheresis. The cells are frozen and sent to a cell-culturing lab, where they get proliferated to receive a sufficient number of cells, which can fight the cancerous cells. After that they are transduced with a gene that leads to the cell building chimeric antigen receptors (CARs) on its surface. In the meantime, the patient gets a chemotherapy that will reduce the number of white blood cells in their system to build a niche in which the CAR-T cells can repopulate. The modified CAR-T cells are sent back and infused to the patient. Inside the body they multiply and start attacking the cancerous cells.



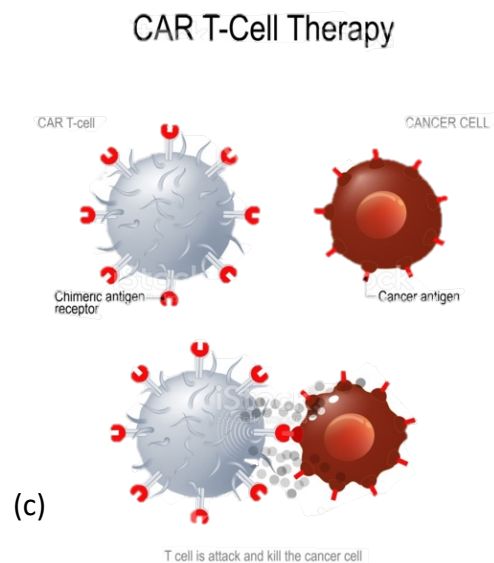
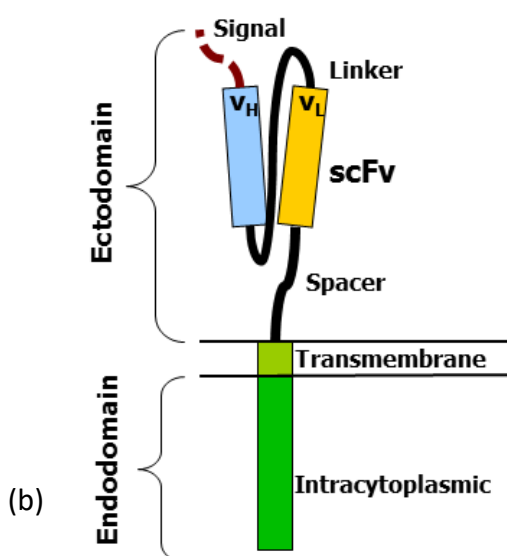
3.2 Genetical Modification in the Lab

3.2.1 T Cells and CAR-T Cells

T cells are a type of white blood cells that have receptors on their surface, which bind to antigens on the surface of pathogens and destroy them. Pathogen is a broad term for an organism that could harm the body, such as a bacterium, a virus or a tumour. The T cells do not attack the cancerous cells because they cannot bind to the antigens on their surface. Because of that the T cells are genetically modified to recognise an antigen on the surface of the cancerous cells and attack the malignant cells.

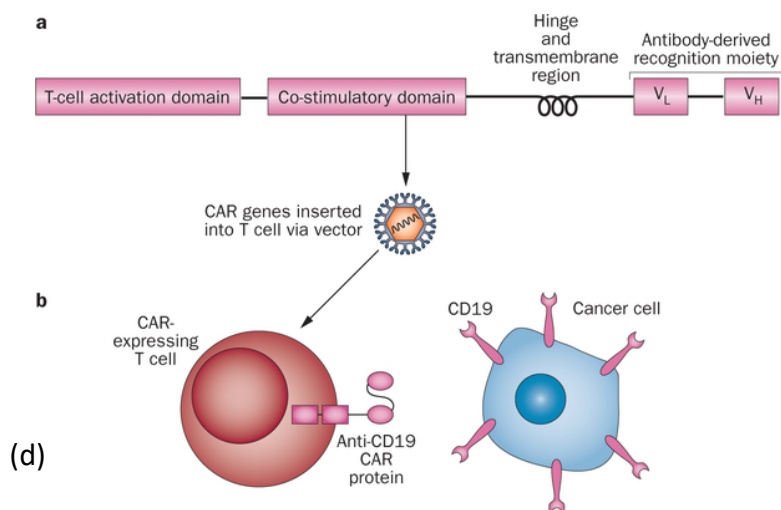
3.2.2 Chimeric antigen receptor

A receptor is a protein that binds to an antigen, a molecular structure on the surface of a pathogen, and transduces signals. A chimeric antigen receptor is a synthetic receptor protein with different domains. It has a recognition domain on the outside which binds to the antigen, usually CD19, on the surface of the cancerous cell. Then there is a spacer which improves the flexibility of the recognition domain. Next, we have a transmembrane domain which connects the parts of the receptor outside the cell with those inside the membrane. Within the cell there is a signalling domain. When the receptor binds to an antigen, it sends a signal which activates the T cell to attack the cancerous cell.



3.2.3 Producing a CAR-T cell

The T cells are transduced with a synthetic CAR gene, which leads to the CARs being formed. The CAR gene is constructed by combining a domain derived from a specific antibody which is linked to the antigen on the surface of the cancerous cell and a T cell activating domain. This artificially constructed gene is transduced to the T cell with a viral vector or a gene editing tool called CRISPR-Cas9. A viral vector is a specifically changed virus, which can transport a gene into a cell and incorporate it into the cell's own genome at a specific site. These viruses are made to not be dangerous for the body anymore. They are only used as a „ferry“. The process of introducing a new gene into a cell's genome by a viral vector is called transduction. When the CAR gene is incorporated into the T cell's genome, the cell starts to express the chimeric antigen receptors on its surface. By integrating the CAR gene into the genome, the T cell is genetically modified into a CAR-T cell.



3.2.4 CAR-T cell therapy in different types of cancer

As mentioned before, CAR-T cell therapy is up to today only used in certain types of blood-cancer, but not in solid tumours. ALL and lymphomas have a specific antigen on their surface. In addition, the cancerous cells of ALL and lymphomas are easily reachable, because they circulate through the body in the blood or the lymph-stream. CAR-T cell therapy cannot be used in solid tumours because most of them do not have a distinguishable antigen on their surface, thus the CAR-T cell cannot differentiate the tumour tissue from healthy tissue. Additionally, tumours are hardly accessible for the T cells, which circulate in the blood, and some tumours have a microenvironment around them which inhibits signals and therefore reduces CAR-T cell functionality. Using the principle of CAR-T cell therapy for other types of cancer is a great subject of research.

4. Interviews with researchers

4.1 Interview with Dr Urban Novak

Dr Novak works at the Inselspital in Bern as a specialist in hemato oncology. He has been treating patients with CAR-T cell therapy since the beginning of 2019. We mainly talked to him about the medical aspects of the therapy, the process of the therapy and the patient's condition before and after it. He has mentioned the problem of it not being a drug that one can take out of the cupboard, the process of isolating the lymphocytes out of the patient's blood and that the T cells are being sent to the lab and transformed into killer cells. He also emphasised the importance of a preparing chemotherapy to create a niche for the CAR-T cells, otherwise they would disappear quickly and there would not be the effect of the therapy. He told us about the many advantages such as there being a high chance that the therapy succeeds and this therapy not being as aggressive as chemotherapy, which gives older patients the chance to get treated. He also told us about the disadvantages of the CAR-T cell therapy such as the high price and the time that the production of this therapy needs. It was interesting to hear his personal experiences with the CAR-T cell therapy.

4.2 Interview with Dr Stephanie Kreutmair

Dr Kreutmair is attached to the research department of the University Hospital of Zürich at the centre for immunology. She told us more about how this technique actually works, the procedure in the lab and the biological aspects of the therapy. She talks about how the CAR gene is transduced at a specific site of the genome of the T cell. She says even though it is a successful therapy for most of the otherwise incurable patients, it does not work in a 100% of the cases. The mechanism of this resistance is still a subject of research. Also, the disadvantages of the side effects, especially all kinds of autoimmune reactions, are part of her interview. She explained to us why the CAR-T cell therapy can only be used in patients with non-solid tumours until now and the approaches to solve this problem. Dr Kreutmair told us what she expects from this therapy in the future, about the breakthrough in cancer therapy that this approach is, but also about the many unanswered questions around it, which are part of the reasons why she is working in CAR-T cell research.

5. Discussion

5.1 Progress made through application of CAR-T cell therapy

Due to the application of CAR-T cell therapy the rate of survival for patients with those specific types of leukaemia and lymphomas has increased significantly. The chance of the therapy being successful is 40%-60%. The therapy is much less aggressive than the classical chemotherapy. It can be used on older patients, which cannot be treated with chemotherapy. CAR-T cell therapy shows the path to a whole new generation of cancer treatments.

5.2 Further research steps

Research is investigating in using CAR-T cell therapy for other types of blood cancer, but also using a similar technique to treat solid tumours which cannot be treated with immunotherapy yet. An approach would be to create multi-specific CAR-T cells, which bind to a number of antigens on the surface of the tumour. This could make it distinguishable from healthy tissues. Another subject of investigation is administrating the therapy locally to get it closer to the tumour. A major objective is to make a therapy „from the shelf“, In this case the CAR-T cells would not be produced from the patients own T cells but from donor T cells. This would make the whole process much faster, and the patient would not have to wait for weeks to get the therapy. There is research in giving the therapy earlier than after two relapses. The mechanism of resistance against the therapy, which leads to it only being effective in 40%-60% of the cases and trying to eliminate it is also being investigated. Another idea is to use the technique of CARs in other immune cells, which could reduce the side effects. The technique is sometimes called the new prospect in cancer therapy and it will surely be investigated further in the future.

5.3 Advantages and Disadvantages

The main advantage of this technique is that many people get a real chance to survive when before they had none. In addition to that it is a long-term cure due to the fact that the CAR-T cells stay in the body. The results of the therapy are quickly seen, and the treatment is also viable for children and old people, which cannot receive chemotherapy because of its aggressivity. A disadvantage is that the therapy is very expensive, one therapy costs around 400 000 US dollars, which means it is only used after two relapses and as a last medium. It is therefore not accessible to everyone, even if it is approved in the country the person lives in. Another disadvantage is that the production of the medicine takes time, which not all of the patients have. It can be very difficult to get a person with severe cancer to survive this

approximately three weeks. It has already happened that patients died, while waiting for their therapy. There are side effects, mostly auto-immune reactions, which can have similar symptoms as a severe flu or also have a neurological impact. However, in experienced centres these side effects can be handled very well, and they are completely reversible. What has to be taken into account is that this therapy only works in 40%-60% of the patients. On the other hand, it has to be said that the people which get this therapy otherwise had a much lower chance to survive than with it.

The reason why ethical issues are not stopping the CAR-T cell therapy of being allowed is that the CAR gene is not incorporated into the person's own genome, but only into the genome of the T cell, which means the CAR gene is not in the stem cells, thus it has no influence on other cells than the T cells and cannot be inherited to the patient's children. Even though no one really knows what will happen with the CAR-T cells ten or twenty years after they were infused to the patient, most patients do not have any concern in receiving the therapy, probably because it is their only chance to survive. But due to this uncertainty the hospitals in Switzerland are obligated to register all the patients and their progress.

6. Summary

CAR-T cell therapy is a very promising approach to treat severe blood cancer diseases which were hardly treatable before. It genetically alters the body's own T cells, which are part of the immune system, by transducing a specific gene into the T cells genome. This leads to a development of antigen targeting receptors on the T cells, which attack and kill the cancerous cells. CAR-T cell therapy gives the patients in this stage of cancer disease a much higher chance to survive than the therapies used before, which were much more aggressive. Also, the side effects of the therapy are very manageable. The CAR-T cell therapy is a very sustainable approach to treat different types of cancer diseases, which is investigated intensively. According to Dr Kreutmair „CAR T cells are a major breakthrough in cancer therapy“.

7. Sources

7.1 Text sources

<https://de.wikipedia.org/wiki/CAR-T-Zell-Therapie>
https://en.wikipedia.org/wiki/Chimeric_antigen_receptor_T_cell
<https://www.spektrum.de/magazin/ansaetze-zur-gentherapie-von-krebs/824291>
<https://www.handelszeitung.ch/unternehmen/inselspital-erhalt-grunes-licht-fur-gentherapie>
https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_lymphoblastic_leukemia
<https://flexikon.doccheck.com/de/CAR-T-Zell-Therapie>
<https://www.novartis.de/stories/entdecken/wie-die-car-t-zell-therapie-funktioniert>
<https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1189/jlb.5BT1115-524R>
https://en.wikipedia.org/wiki/Chimeric_antigen_receptor_T_cell
<https://www.candriam.ch/de/private/Marktuberblick/topics/aktien/Chimare-Antigen-Rezeptoren-CAR-als-vielversprechende-Mabnahme-fur-die-Behandlung-von-Krebserkrankungen-Neue-Therapien-in-Sicht/?fbd=1>
<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2372-7705%2816%2930038-9>
<https://www.takara-bio.com/medie/car.html>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322669/>

7.2 Image Sources

- (a) <https://www.candriam.ch/de/private/Marktuberblick/topics/aktien/Chimare-Antigen-Rezeptoren-CAR-als-vielversprechende-Mabnahme-fur-die-Behandlung-von-Krebserkrankungen-Neue-Therapien-in-Sicht/?fbd=1>
- (b) https://en.wikipedia.org/wiki/Chimeric_antigen_receptor_T_cell#/media/File:CAR_cartoon.png
- (c) <https://www.istockphoto.com/de/vektor/chimerische-antigen-rezeptor-t-zelle-und-antibody-molekul-ige-und-car-gm1136851128-302922496>
- (d) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322669/>

The last time we looked at all of the sources was on 31.01.2021.

Appendix

Interview with Dr Urban Novak

C&F: Wie funktioniert die CAR-T-Zell Therapie grundsätzlich?

N: Im Gegensatz zu einer Therapie mit den üblichen Medikamenten, die in der Onkologie verwendet werden, sprich Tabletten oder Infusionen, ist die CAR-T-Zell-Therapie etwas, das man zuerst produzieren muss, sprich das haben wir nicht einfach so in der Apotheke gelagert, das muss man zuerst produzieren. Dazu braucht man die Abwehrzellen des Patienten oder der Patientin selber. Die muss man entnehmen, mit einer Art Blutwäsche. Zum Beispiel kommt morgen ein Patient, der liegt auf einen Stuhl, hat die Arme ausgebreitet, diesem sticht man die Vene an, und schliesst diesen an eine Maschine an und diese Maschine saugt ihm seine Lymphozyten ab. Diese frieren wir dann bei uns ein. Danach werden diese Zellen im Labor verändert, sodass sie zu Killerzellen werden, welche die Krebszellen des Patienten spezifisch erkennen und abtöten. Dieser Prozess im Labor dauert etwa drei Wochen. Nach dieser Veränderung muss man die Zellen auch noch wachsen lassen, damit sie in genügender Anzahl vorhanden sind. Und wenn wir das haben, kommt der Patient wieder ins Spital, bekommt eine vorbereitende Chemotherapie, und dann werden die Zellen dem Patienten wieder zurückgeführt. Also ist während dieser Zeit im Labor ein persönliches Medikament entstanden, welches man nur für diesen Patienten verwenden kann. Die vorbereitende Chemotherapie hat zum Ziel, das Immunsystem des Patienten so vorzubereiten, dass diese Zellen sich auch längerfristig im Körper aufhalten können, denn wenn man diese Chemotherapie, welche eigentlich einfach die Immunzellen im Körper reduziert, nicht macht, dann verschwinden die CAR-T-Zellen relativ schnell wieder aus dem Körper und dann hat man den Effekt der Therapie gar nicht mehr.

C&F: Und so bleiben diese Zellen nach der Therapie über längere Zeit im Körper?

N: Ja genau, das ist genau das, was man will, dass diese Zellen die Krankheit längerfristig kontrollieren können. Auf der anderen Seite ist die Vorstellung noch "grusig", dass man diese veränderten Zellkörper hat, aber wenn man das nicht macht, dann verschwinden sie relativ bald und der Effekt ist weg.

C&F: Wie lange bleiben die Zellen dann ungefähr im Körper?

N: Also in Bern haben wir im Januar 2019 mit dieser Therapie gestartet, diese Patientin hat diese Zellen noch, wir finden die noch im Körper. Und wenn man in der Literatur nachschaut, wir waren damit weltweit natürlich nicht die ersten, dann weiss man, dass die Zellen bis zu fünf Jahre im Körper bleiben. Eigentlich ist das gut, das Immunsystem ist etwas, das funktioniert, weil es immer da ist, im Gegensatz zu einer Tablette, die nur wirkt, wenn man sie gerade genommen hat. Und dann ist die Wirkung auch wieder weg.

C&F: Diese Therapie kann ja nur bei manchen Krebsarten angewendete werden. Warum ist das so? Und kann es sein, dass sie in Zukunft vielleicht auch bei anderen Krebsarten angewendet werden kann?

N: Ja, das ist richtig. Also im Prinzip ist es im Augenblick so, dass man diese Therapie bei Rückfällen von bösartigen Lymphknotenkrebs-Erkrankungen anwenden kann, nach zwei vorherigen Therapien. Oder bei akuter Leukämie, bei einem speziellen Typen. Auch hier nach Vortherapien. Relativ bald soll das auch für den klassischen Knochenkrebs der Fall sein. Das Prinzip bei diesen behandelten Erkrankungen ist, dass sie in den Körper eine gewisse Struktur hineingeben, eine Art Antikörper, so eine Zange, die etwas erkennen kann, und dahinter steckt eine Killermaschine. Die Spezifität, d.h. gegen welche Krankheiten die Therapie eingesetzt werden kann, ist durch die Spitze dieses

Antikörpers definiert. Im Augenblick bindet diese Spitze CD19, das ist ein Eiweiss, welches sich auf der Oberfläche von bösartigen Lymphozyten befindet, das ist der Grund, warum man das im Augenblick nicht einfach auf irgendwelche Erkrankungen anwenden kann. Weil es dieses Eiweiss nicht auf allen bösartigen Krebszellen gibt. Bei vielen Krebsarten kann man das einfach nicht binden. Aber theoretisch könnte man diese Struktur ändern und wie eine andere Spitze hintun, und dann könnte man diese Therapie theoretisch auch auf andere Krankheiten anwenden. Aber das geht im Moment noch nicht. Aber das ist etwas, was man gern erreichen möchte, weil die Technik grundsätzlich ziemlich cool ist.

C&F: Welche Erfahrungen haben Sie denn mit dieser Therapie gemacht?

N: Wir haben jetzt bisher ca. 50 Personen behandelt seit Anfang 2019 und ich glaube, wenn man mal anfängt, muss man auch die Wirklichkeit betrachten. Ja, es ist eine sehr coole Therapie, aber man darf nicht vergessen, dass man Patienten behandelt, die schwer krank sind und die schon viele Therapien hinter sich haben, d.h. man hätte schon gerne, wenn man mit dieser Therapie alle heilen könnte, aber das kann man leider nicht. Das haben wir auch merken müssen, sprich 40%-60% der Patienten kann man wirklich heilen, und die anderen halt einfach nicht. Das heisst, das ist eine Therapie, die viel besser ist als das, was wir den Patienten davor anbieten konnten, aber es können eben nicht alle davon profitieren. Am Anfang hatte man grossen Respekt vor dieser Therapie, man hatte grosse Angst vor den Nebenwirkungen. Und ja, es gibt Nebenwirkungen, bei denen man Patienten manchmal auch auf die Intensivstation nehmen musste, aber es ist unserer Erfahrung nach nicht eine Therapie, die primär gefährlich ist, denn wir haben gelernt mit diesen Nebenwirkungen auch umzugehen. Und können diese auch relativ gut beheben.

C&F: Wir haben von dem Cytokine Release Syndrome gelesen?

N: Ja, das ist eigentlich wie eine schwere Grippe mit Muskelschmerzen, die Patienten haben manchmal Fieber oder Schüttelfrost, auch Blutdruckprobleme. Und das sind schlicht und einfach nur die Zellen, die wir da reinlassen, das sind richtig aggressive Zellen, die wollen ja etwas bewirken im Körper. Die lassen das Immunsystem so ein bisschen ausser Rand und Band laufen, und da muss man einfach versuchen mit entsprechenden Gegenmitteln das Immunsystem so ein bisschen zu bremsen. Eine andere Nebenwirkung, davon habt ihr vielleicht auch gelesen, bei der weiss man nicht so genau, woher das kommt, ist, dass manchmal auch das Gehirn angegriffen wird. Das ist eine Nebenwirkung, die wir am Anfang nicht gesehen haben, mit der Zeit hatten wir das aber auch ein paarmal. Diese Patienten werden so ein bisschen nervös, zittrig, sie können nicht mehr richtig schreiben, und sind teilweise auch sehr verwirrt. Wenn man das das erste Mal sieht, ist es erschreckend, aber das ist auch eine vorübergehende Nebenwirkung, das geht auch wieder weg. Auch dort versucht man das Immunsystem des Patienten etwas zu bremsen. Und in der Regel geht das wieder weg.

C&F: Also gehen die Nebenwirkungen grundsätzlich wieder weg?

N: Genau. Das ist der Grund, warum man die Patienten für 14 Tage im Spital behält. So lange müssen sie gesetzlich im Spital bleiben. Sie müssen dann jeden Tag einen Satz schreiben, müssen aufschreiben wer sie sind, wo sie sind, welcher Tag es ist, sie müssen Bundesräte benennen, als Test, ob sie noch alle Tassen im Schrank haben, und wenn sie das nicht mehr können, sind sie verwirrt und verlangsamt, können nicht mehr richtig schreiben und das ist dann der Punkt, wo das Team merkt, dass es jetzt losgeht und dann müssen wir das Immunsystem etwas bremsen. Das ist das eine, was wir auch etwas gesehen haben, dass Menschen, die kommen und sehr viel Tumormasse haben, wenn z.B. der ganze Bauch oder der ganze Brustraum voll sind, dass diese Menschen manchmal nicht so profitieren von dieser Therapie oder auch mehr Nebenwirkungen haben. Das heisst, je mehr Probleme sie mit sich bringen, desto kleiner ist die

Wahrscheinlichkeit, dass sie davon profitieren können, desto grösser ist das Risiko, dass sie Nebenwirkungen haben. Dann probieren wir die Leute mit etwas Vorzubehandeln, damit sie mit weniger Tumormasse zu uns kommen.

C&F: Warum wird diese Therapie erst nach mehreren anderen Therapien, bzw. Rückfällen angewendet?

N: Man macht es nicht als letztes, aber eigentlich ist es ganz einfach, dieses Medikament ist ziemlich teuer. Wie teuer es ist, wissen wir nicht genau, das ist geheim, aber wir schätzen, dass es ungefähr 300'000 Franken kostet. Geheim ist es übrigens nur, weil das die Behörden, mit den Pharma-Firmen ausgedeut haben. Und dadurch ist es halt nichts, was man einfach so mal geben kann. Das hat bestimmte gesetzliche Voraussetzungen, die erfüllt sein müssen, damit die Krankenkasse das übernimmt. Und eine dieser Voraussetzungen ist, dass man das nicht einfach so gibt, sondern dass es bestimmte Vortherapien gegeben haben muss. Aber es ist schon so, es ist eine Therapie, die so wirksam ist, dass es nicht nur Patienten bekommen sollten nach zwei Durchgängen, sondern wir machen im Moment auch Studien, in denen wir das Medikament früher einsetzen, damit die Patienten davon profitieren können. Übrigens auch bei älteren Menschen, denen man zum Teil die intensiven Therapien nicht geben kann, aber diese Therapie schon und darum wird das im Augenblick nach zwei Vorbehandlungen gegeben, wir haben jedoch schon Patienten, denen wir nach der ersten Vortherapie und dem ersten Rückfall diese Therapie geben im Rahmen einer Studie. Das bezahlt dann aber nicht die Krankenkasse, sondern das ist eine Studie. Das heisst, wir geben es immer früher.

C&F: Welche Fortschritte wurden mit dieser Therapie erzielt? Was hat sich dadurch verändert?

N: Die Patienten, die so eine bösartige Erkrankung haben, bekommen diese zwei Therapien, nach jeder kommt diese Erkrankung zurück, diese Menschen haben eine Überlebenschance von 10%-20%, das ist nicht so viel. Früher sind wirklich viele dieser Patienten gestorben. ("Gstorbe wied Flöige") Das war wirklich brutal, und heutzutage haben wir eine Möglichkeit, wir können sagen, dass diese Menschen eine Chance haben, die über die Hälfte ist, dass sie geheilt werden können. Wir geben die Therapie in der Annahme, die manchmal zutrifft und manchmal nicht, dass man die Patienten heilt und das hatte man vorher gar nicht. Das ist natürlich ein riesiger Fortschritt gegenüber früher. Und wir können diese Therapie auch älteren Menschen geben, denen wir andere intensivere Therapien nicht geben können, z.B. eine Knochenmarkstransplantation kann man bei älteren Menschen nicht machen, diese bringt man dabei um. Und diese Therapie, die hat auch Probleme und Nebenwirkungen, aber wir haben kein Problem damit, diese Therapie jemandem zu geben, der 75 Jahre alt ist, das geht problemlos.

C&F: Das heisst, die Nebenwirkungen sind bei älteren Menschen nicht unbedingt grösser?

N: Das dachte man am Anfang, das hat sich jedoch nicht bestätigt. Ältere Menschen haben, nur weil sie älter sind, kein grösseres Risiko an Nebenwirkungen. Man dachte früher auch, dass ältere Menschen ein schlappes Immunsystem haben und die Therapie deswegen nicht funktioniert, das stimmt jedoch auch nicht. Das hat sich nicht bewahrheitet, darum profitieren ältere Leute genau gleich wie jüngere von dieser Behandlung.

C&F: Was sind, abgesehen von den Nebenwirkungen, die wir jetzt schon angesprochen haben, Nachteile dieser Therapie? Und welches sind die Vorteile?

N: Ja, ich glaube, wir haben jetzt viele Vorteile schon erwähnt, im Wesentlichen gibt man diesen Patienten eine echte Chance. Das ist ein riesen Unterschied. Ein Nachteil ist, dass die Therapie einfach wahnsinnig teuer ist, das ist eigentlich unverschämt. Und das ist etwas, da kann ich nichts dafür und die Patienten auch nicht. Es gibt Patienten, die schämen sich, wenn sie in der Zeitung lesen, wie teuer diese Therapie eigentlich ist. Aber das ist ein Problem, das kann ich nicht ändern,

das muss die Gesellschaft ändern, vielleicht auch die Behörden, vielleicht sollte man den Pharma-Firmen nicht einfach so alles zugestehen. Aber das ist ein Problem, das wir auch jedes Mal bei Vorträgen ansprechen und die Patienten haben manchmal wirklich ein schlechtes Gewissen, weil das so unglaublich teuer ist, aber da können sie ja nichts dafür. Ein anderer Nachteil ist auch, dass es kein Medikament ist, das man einfach so aus dem Schrank ziehen kann, das muss man zuerst produzieren, und in der Regel sind das ja schon Menschen, die ziemlich krank sind, diese Zeit zu überbrücken, die man dann warten muss, bis man das Medikament bekommt, ist manchmal noch schwierig. Weil irgendetwas muss man dann meist machen, ein bisschen basteln, um die Patienten durch diese Zeit zu bringen. Wir haben auch Patienten gesehen, die diese Zeit einfach nicht hatten, bei denen wir gesehen haben, dass sie nicht so lange warten können, bis das Medikament kommt. Und das ist dann natürlich ein Nachteil dieser Therapie. Es wäre einfacher, wenn wir einfach etwas aus dem Medikamentenschränkchen nehmen könnten und es den Patienten direkt verabreichen könnten. Das kann man bei dieser Therapie eben nicht.

C&F: Wie geht es mit dieser Therapie in Zukunft weiter? Was erwartet man sich davon? Sie haben schon die Behandlung von Knochenmarkskrebs erwähnt. Was haben Sie vielleicht auch für Hoffnungen an diese Therapie?

N: Es wird in Zukunft sicher mehr Erkrankungen geben, die mit dieser Therapie behandelt werden können. Knochenkrebs ist ein anderes Konstrukt, aber wir werden diese Therapie brauchen für andere Lymphknotenkrebs Erkrankungen, es gibt ganz viele verschiedene. Es wird auf immer mehr solche Erkrankungen ausgeweitet werden. Dann wird es in Zukunft wahrscheinlich nicht mehr erst nach zwei vorherigen Therapien gegeben, sondern schon nach dem ersten Rückfall. Beispielsweise werden wir vielleicht keine Hochdosis Chemotherapie mehr machen, wir brauchen vielleicht keine allogenen (mit Fremdspender) Transplantationen mehr. Das wird sicherlich die ganzen Therapie-Abläufe verändern. Wir werden das immer mehr und früher brauchen. Und dann ist natürlich auch die Hoffnung, dass wir irgendwann, mit diesem Therapie-Prinzip andere Erkrankungen mit anderen Konstrukten, indem man diesen Rezeptor verändert, behandeln kann. Zum Beispiel Lungenkrebspatienten oder Patienten mit Brustkrebs, vielleicht. Aber das erfordert noch ziemlich viel Forschung. Dann werden wir diese Therapie sicherlich auch noch mit anderen Therapien kombinieren, bis jetzt geben wir nur das, und nicht noch etwas anderes dazu. Das wird auch sicherlich der Fall sein. Das heisst, da gibt es eine ganze Welt von Möglichkeiten, die wir in Zukunft haben werden, die wir jetzt einfach noch nicht haben. Das ist jetzt wie eine neue Waffe, ein neuer Pfeil, den wir im Köcher haben und abschiessen können.

C&F: Sie haben allogene Therapien erwähnt. Sind im Moment alle Therapien, die sie durchführen allogene?

N: Nein, allogene sind die Knochenmarkstransplantationen. Wir machen in Bern die eigenen Knochenmarksstammzellen, und die wenigen, die es noch braucht, die schicken wir nach Basel, das ist im Sinne der spezialisierten Medizin so aufgeteilt, aber bei den Lymphomen ist das etwas, was man eigentlich praktisch nicht macht. Die Zellen, die man für die CAR-T-Zell-Therapie nimmt, das sind eigene, sogenannte autologe Zellen. Bei diesen Patienten, die wir haben mit akuter Leukämie, das sind Patienten bis 25, viele von denen, die für diese Therapie infrage kommen, die hatten schon einmal eine Fremdspende, und das hat nicht geholfen, und danach bekommen sie beispielsweise die CAR-T-Zell-Therapie.

C&F: Wir haben gelesen, dass diese Therapie nicht mit externen Blutspendern funktioniert, dass das im Moment noch nicht möglich ist?

N: Doch, es gibt gewisse Konstrukte, die dies ausprobieren, das wäre natürlich praktisch, weil das könnte man dann einfach so lagern und hätte es immer zur Verfügung. Das ist etwas, das

wahrscheinlich kommt, aber in der Schweiz hat man das im Moment noch nicht. Das würde natürlich den Schritt von; jetzt braucht dieser Patient diese Behandlung zu; jetzt kann man sie geben, verkürzen. Weil man das dann einfach aus dem Schrank nehmen könnte.

C&F: Das würde auch das Problem der Wartezeit lösen.

N: Ja genau, aber wahrscheinlich wäre es dann noch etwas teurer.

C&F: Haben sie vielleicht noch eine spezielle Erfahrung, die sie mit dieser Therapie gemacht haben, etwas, das sie speziell beeindruckt hat?

N: Ja, ich glaube, wir konnten jetzt Leute mit dieser Therapie behandeln, die sonst wirklich keine Chance gehabt hätten. Man sieht das meistens, wir machen immer so eine Kontrolle. Die erste wichtigste Kontrolle ist nach drei Monaten, wo wir uns ein Bild machen und wenn das dann wirklich gut aussieht, das ist dann nicht komplett weg, aber wenn das gut aussieht, dann ist das schon ziemlich toll. Zweitens, was auch ein grosser Unterschied ist, dass die Menschen, die dann nach 14 Tagen nach Hause gehen, denen geht es einfach schon viel besser als z.B. denen, die wir nach einer Hochdosis Chemotherapie oder denen, die aus Basel mit einer allogenen Transplantation zurückkommen, diese sind wirklich geknechtet und krank, und denen hat man auch viel zugemutet. Und nach der CAR-T-Zell-Therapie nehmen die meisten ihr Köfferchen und gehen einfach wieder nachhause. Als wäre nichts passiert. Das ist schon verrückt.

C&F: Ja, total krass.

N: Und ja, ich hatte mal eine Patientin, typische Emmentaler Bauernfrau, die war verwirrt, weil ihr Lymphom auf das Gehirn gedrückt hat. Und dann hat sie einfach ihre Gänse nicht mehr gefüttert. Und der Nachbar kam und hat ihr gesagt, dass ihre Gänse so abgemagert seien, dass die umfallen, und sie hat einfach vergessen, diese Gänse zu füttern. Dann hat sie diese Behandlung bekommen im Rahmen einer Studie und gestern habe ich mit ihr telefoniert und den Gänsen geht es gut, und man kann wieder ganz normal mit ihr reden, das ist schon verrückt. Es ist sehr schön, das zu sehen und dann hat man auch das Gefühl, dass man ein bisschen was Gutes getan hat.

C&F: Und haben Sie sich deswegen auch entschieden mit dieser Therapie zu arbeiten?

N: Also, das habe nicht nur ich entschieden. Wir sind ein ganzes Team, das das macht. Aber übrigens, wie seid ihr überhaupt auf mich gekommen?

C&F: Ich glaube wir haben einfach durch die Gegend gegoogelt, wer in der Schweiz CAR-T Zell Therapie macht. (Lachen). Ah nein, ihr Name stand bei irgendeiner Quelle, als Dank, dass sie es durchgelesen haben oder so ähnlich, dann haben wir mal geschaut.

N: Ja, das kann gut sein, ich habe schon vieles durchgelesen. Also wie gesagt, wir sind ein Team und wir sind Lymphom-Spezialisten und die Therapie braucht man bei dem, bei diesen Erkrankungen, deswegen sind wir da reingekommen und wie gesagt die Firmen haben uns als erstes Zentrum in der Schweiz ausgesucht, einfach weil wir grosse Erfahrung haben und die versuchen wir auch weiterzugeben an andere Zentren, Basel hat jetzt auch angefangen mit dieser Therapie. Das freut mich natürlich trotzdem sehr, dass ihr nach Bern kommt. Aber ich glaube, es ist primär, weil wir Erfahrung haben mit Lymphom-Patienten und wissen, was die jetzt gerade brauchen. Aber das ist nicht so, dass nur wir das können, sicherlich nicht.

C&F: Das ist sehr faszinierend.

N: Ich kann euch sonst noch, ich habe für die Patienten eine Zusammenstellung gemacht, welche die Therapie erklärt. Mit Bildern und so, und ich kann euch das gern, das ist kein Problem, kann ich euch das einfach schicken. Das ihr benutzen könnt. Und das erklärt vielleicht einige Sachen, die ich schon erwähnt habe, noch etwas besser.

C&F: Das wäre sehr nett, vielen Dank.

N: Steht sonst noch etwas auf eurem Zettel?

C&F: Eigentlich nicht, nein, eigentlich haben wir jetzt alles. Wollen Sie vielleicht sonst noch etwas erzählen?

N: Weil das ist im Bio-Unterricht, oder wie?

C&F: Genau. Es geht gerade so ein bisschen um Genetik und Gentechnologie und dann haben wir das gefunden.

N: Ja genau, das ist Gentech da gibt's nichts "z schläcke" und die Leute haben, wenn man denen sagt, wir würden das genetisch manipulieren, dann haben die wenigsten Angst davor. Ich glaube, das ist etwas anders, wenn wir ihnen jetzt eine gentechnisch veränderte Kartoffel vorsetzen würden oder so ähnlich, das erscheint etwas komisch. Aber die Leute, die davon betroffen sind, haben weniger Respekt davor, dass da irgendetwas manipuliert ist. Dabei muss man sagen, wir wissen nicht richtig, was passiert mit diesen Zellen, ob die, wenn es den Patienten besser geht, nicht Amok laufen, das wissen wir nicht, und darum sind wir auch verpflichtet alle Patienten zu erfassen und auch mitzuteilen, was passiert, wenn sie längerfristig überleben, ob sie irgendwelche Probleme bekommen, von denen wir jetzt noch gar nicht wissen. Die meisten Leute haben keine Angst das zu bekommen, auch Leute, die sonst nie und nimmer etwas genetisch Manipuliertes einkaufen würden, z.B. Kartoffeln, irgendwie wenn es einen selber betrifft, haben die nicht so Angst. Das ist noch erstaunlich.

C&F: Aber das heisst, das wird alles im Labor gemacht, davon bekommen Sie jetzt nicht viel mit.

N: Nein, wir schicken das diesen Firmen, das machen wir nicht selber in Bern, die Schweizer Spitäler haben sich auch überlegt, ob sie das auch machen, ein paar werden das vielleicht tun, wir haben uns das auch überlegt. Das Problem ist, es ist sehr aufwändig, schlussendlich wird ein Medikament produziert. Man müsste dann auch gegenüber den Behörden Auskunft geben und müsste das gewährleisten, ich bin mir nicht sicher, ob das die Zukunft sein wird, vielleicht, aber im Augenblick ist das etwas, das machen die Firmen, das sind insgesamt drei, die das machen, und wenn man selber ein Produkt machen würde, müsste man quasi besser sein als die Novartis. Das ist noch schwierig.

C&F: Ja klar, die machen den ganzen Tag nichts anderes.

N: Ja, und das sind da natürlich auch ganz andere Beträge, die da im Umlauf sind, und da muss man sich auch überlegen, ob man die konkurrieren will.

C&F: Ja. Gut, haben sie noch eine Frage an uns?

N: Nein ist gut, ich schicke euch diese Zusammenstellung noch per Mail.

C&F: Das wäre sehr nett, danke. Dann vielen Dank für Ihre Zeit.

N: Ja, dann gute Zeit, und danke für die Möglichkeit.

C&F: Danke Ihnen. Schönen Abend noch.

N: Auf Wiedersehen.

Interview with Dr Stefanie Kreutmair

1) What is the basic principle of the CAR T-Cell Therapy?

The basic principle is to use the physiological immune function of T cells to fight cancer cells, next to checkpoints inhibitors a major breakthrough of immunotherapy.

T cells are extracted from the patient's blood (apheresis), ex vivo cultured for expansion and genetically engineered (CAR introduction), followed by reinfusion of those cells to the patient to attack their cancer. The patient undergoes lymphodepletion chemotherapy prior to the introduction of the engineered CAR-T cells, so that they have kind of a "niche" where they can repopulate without competition and within increased levels of stimulating cytokines.

Specifically, CARs are synthetic receptors that contain an extracellular antibody-like region designed to target a specific antigen, a hinge region that can be of different lengths, a transmembrane domain, one or more co-stimulatory domains and an intracellular signaling domain typically derived from the T cell receptor. Thereby, binding of the T cell to this specific antigen initiates the signaling cascade and gets the T cell activated, to proliferate and transform to a cytotoxic state thereby killing the cancer cell.

2) What exactly happens to the T-Cells in the lab?

The apheresis products is transferred to a cell-processing center, still mostly in the US. In the cell processing center, specific T cells are cultured and stimulated (with different cytokines such as IL-2) so that they will actively proliferate and expand to large numbers. The expanded T cells are purified and then transduced with a gene encoding the engineered CAR via a retroviral vector, typically either an integrating gammaretrovirus or a lentiviral vector. Also, the quiet novel gene editing tool CRISPR/Cas9 has recently been used instead of retroviral vectors to integrate the CAR gene into specific sites in the genome and will probably replace the other approaches in the future. By integration of the CAR gene, T cells are then able to produce the CAR product and integrate it to their cell membrane. The modified T cells are then frozen and shipped back to the patient.

3) What are the advantages and disadvantages of this technique?

In comparison to strong chemotherapies, the CAR T cell therapy is well tolerated and shows remarkable therapeutic successes in patients which are mostly incurable. It is amazing to see a patient with huge tumor mass, and then several weeks after CAR T cell infusion, all the bulks are gone.

A disadvantage is of course that also this therapy approach does not work in 100 % of the patients. There are still numerous studies to identify the mechanisms of resistance. One of those is described as downregulation or loss of the target antigen on cancer cells, which makes the CAR T cell powerless. Also, exhaustion and persistence of CAR T cells can be challenging. Furthermore, it takes some time to engineer the CAR T cells, time which patients with aggressive tumors do not have. Another disadvantage are toxic side effects - usually all kind of autoimmune reactions including neurologic effects and cytokine release syndrome. Nevertheless, in experienced centers with standard operating procedures, these usually can be handled very well. Above that, this new therapy is still incredibly expensive. But, development of standardized engineering procedures for sure will address this point.

4) We read that CAR T-Cell Therapy is only used to treat leukemia and lymphomas. Why is that the case?

In stark contrast to the success of this therapy in B cell malignancies, so far CAR T cells have not demonstrated convincing evidence of activity in patients with solid tumors. The major challenge is the dearth of identified cell membrane targets with high-level, homogeneous expression on solid tumors but not to this extent on normal, non-malignant tissues. Furthermore, heterogeneous expression of antigens within one type of cancer is particularly seen in solid tumors. Above that, CAR T cells are administered via infusion, thus easily interact with hematopoietic cells as they are both located in the blood, bone marrow or secondary lymphoid organs. Depending on the type of solid cancer - usually being surrounded by an immunosuppressive microenvironment - inhibitory signals can reduce CAR T functionality or simply, cancer cells can be hardly reached by CAR T cells.

However, there are more and more promising targets available, thus, several CAR T cells are engineered and tested. To address the other challenges, multi-specific CARs are developed and regional administration is tested. For sure, several of those approaches will end up in clinical trials and hopefully improve the patients outcomes.

5) What do you expect from this technique in the future?

In my opinion, with growing identification of cancer antigens, there will be more and more CAR T cells on the market. Different techniques will improve toxicity profile and longevity of those cells, thereby improving long-term effects of this therapy approach.

The next level will be to develop "CAR T cells of the shelf". This means, that the T cells are no longer extracted from the patient's blood but are donated by healthy donors and then genetically engineered to target one or several specific antigens. One possibility to address this point is to transmit the CAR T approach to other immune cells which do not express an endogenous TCR and thereby do not mediate an immune reaction to MHC-mismatched recipients. For example, there are lots of studies using CAR NK (natural killer) or NKT cells as cell of action.

6) Why did you choose to work on this topic, what makes it especially interesting for you?

CAR T cells are a major breakthrough in cancer therapy. Some therapy successes I have seen are incredible and it is amazing to have this tool in the clinic. Traditional (chemo)therapies have several side effects, while patients treated with CAR T cells mostly have none or at least mostly do not suffer from them. I really like the idea to manipulate the (own) immune system to fight cancer cells and I am very glad to be part of the era of immunotherapy. Nevertheless, there are lots of questions unaddressed and regulatory mechanisms unknown so far. With my research projects, I hope to fill in some of those gaps and finally improve therapy approaches for cancer patients.