

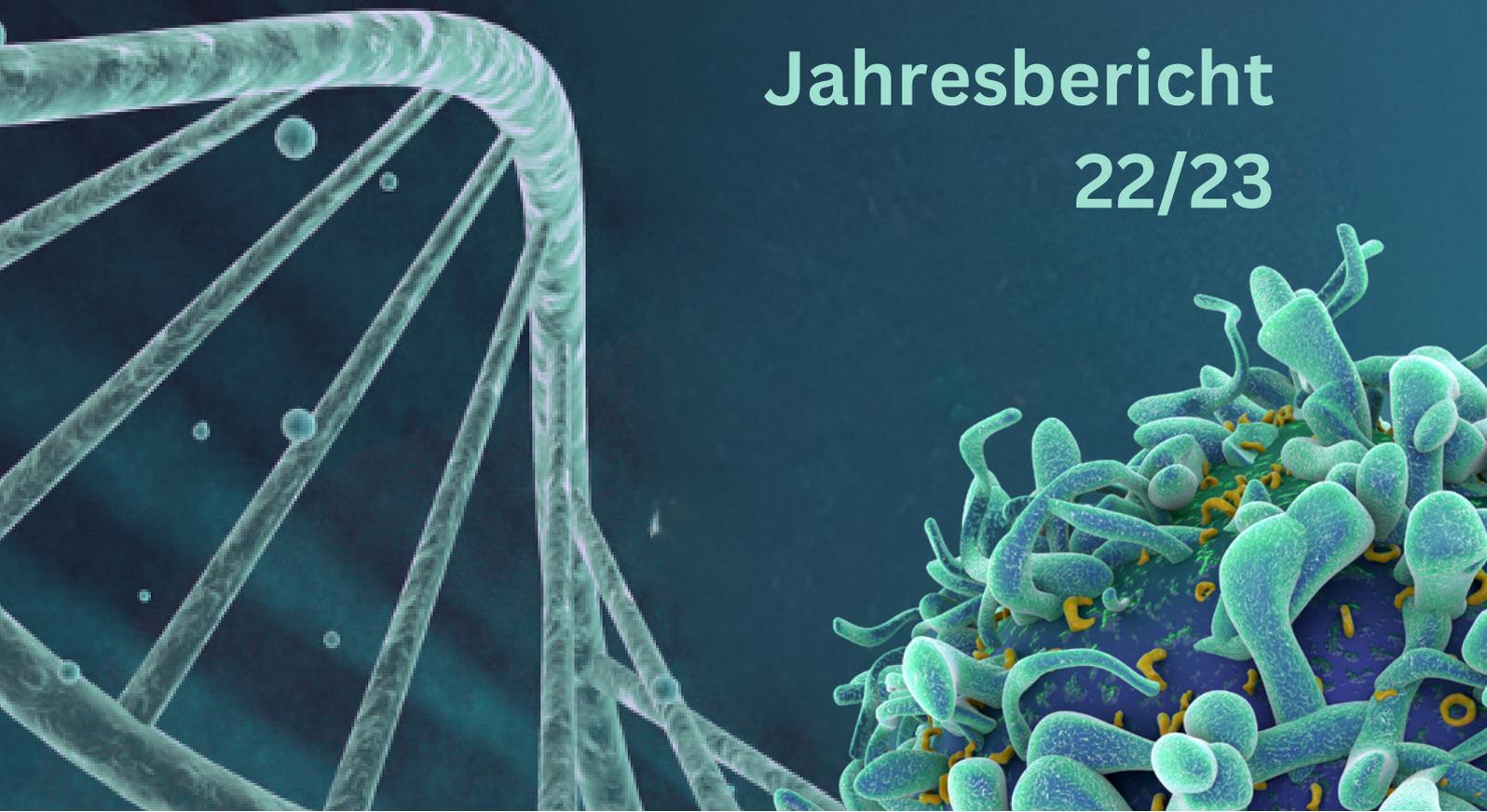
SAXOCELL[®]

Lebende Arzneimittel

Das sächsische Zell- und Gentherapie-Cluster

Jahresbericht

22/23







Inhalt

Vorwort.....	1
SaxoCell Sprecher.....	4
SaxoCell im Portrait.....	5
Vision und Ziele.....	7
SaxoCell in Zahlen.....	8
Wichtige Erfolge.....	9
SaxoCell Partner.....	12
• Vorteile für neue Partner.....	14
Scientific Advisory Board.....	15
• SAB-Meeting 2022.....	16
Förderung.....	17
Clusterprofil.....	18
SaxoCell Projekte.....	19
• AlloCARTreg.....	20
• UltraCART.....	22
• CAR-NK4.0.....	24
• CAReNK-AID.....	26
• NK4Therapy.....	28

• HemRec.....	30
• ZellTWund.....	32
• xMac.....	34
• MSC-PreStiGe.....	36
• OPTIX.....	38
• ECP-CAR.....	40
• TheraSTAR.....	42
SaxoCell Technologieplattformen.....	44
• OMICS.....	45
• SYSTEMS.....	47
• CLINICS.....	49
SaxoCell Hub.....	51
• SaxoCell Veranstaltungen 22/23.....	53
• BIO-EUROPE 2022.....	55
• Türen auf mit der Maus.....	57
• CLINICS Workshop.....	59
• Pitch Battle.....	61
Ausblick auf das Ende der ersten Förderphase.....	63
Abkürzungsverzeichnis.....	66

Vorwort

Ein ereignisreiches, erfolgreiches und inspirierendes Jahr 2022/23 und damit die erste Hälfte der ersten Förderperiode von SaxoCell liegt nun hinter uns und wir freuen uns über die vielfältigen Aufgaben und Herausforderungen, die wir bereits gemeinsam im Cluster gemeistert haben.

Unsere 12 Projekte befinden sich nun mitten in der ersten Umsetzungsphase. Aus unserem Projekt HemRec haben wir bereits erfolgreich ein **Start-up** ausgegründet und unser Projekt xMac wurde mit dem **Science4Life Venture Cup** (Businessplan-Wettbewerb) ausgezeichnet. Neben diesen Verwertungserfolgen haben die Projekte auch eine Menge interessanter und **bedeutsamer Daten** hervorgebracht, von denen einige in **hochrangigen Publikationen** veröffentlicht wurden. Die Plattformen arbeiten zudem eng mit den Projekten zusammen, um sie bestmöglich zu unterstützen. Gelegenheiten, sich ein Bild von der Arbeit unserer Projekte und Plattformen zu machen, gab es bei unserem **Konsortialtreffen** in Dresden im Juni 2022 sowie bei unserem ersten **Scientific Advisory Board Meeting** im Oktober 2022 am Fraunhofer IZI. Des Weiteren fand ein **Austausch mit den anderen Zukunftsclustern** (Clusters4Future) bei den BMBF-Treffen in Berlin 2022 und Bonn 2023 statt.

Der Zeitraum 2022/23 wurde weiterhin von zahlreichen **Workshops, Vorträgen und Seminaren** begleitet, die von unserem Hub-Team auf die Bedarfe der Clusterakteure zugeschnitten und organisiert wurden. Neben Workshop-Reihen zu Transfer und GMP gab es spezialisierte Veranstaltungen wie das Thymus-Symposium oder den Nextflow-Workshop unseres Industriepartners ecSeq sowie populärwissenschaftliche Vorträge zu medizinischen Themen rund um Zell- und Gentherapie von Referenten aus dem Cluster. Das Transferteam des Hubs war aktiv an der Positionierung von Projekten im Hinblick auf die Ziele der Industrie sowie an der Suche nach weiteren Projekten für die nächste Phase beteiligt und nahm an einer Reihe von Partneringkonferenzen teil, wobei die **BIO-Europe 2022 in Leipzig** ein zentraler Höhepunkt für die nationale und internationale Sichtbarkeit von SaxoCell und die Gewinnung von Industriepartnern war.

Großen Spaß hatten wir auch an der **Öffentlichkeitsarbeit** mit Veranstaltungen wie der Langen Nacht der Wissenschaften und dem Aktionstag "Türen auf mit der Maus", die einem breiten Publikum aus Jung und Alt die Zukunft der personalisierten Medizin anschaulich näher brachten.



Die SaxoCell Sprecher Ulrike Köhl (links) und Ezio Bonifacio (rechts) beim ersten SAB-Meeting im Oktober 2022 in Leipzig

Wir sind sehr erfreut über die vielen Veranstaltungen und Projekte, die realisiert worden sind und die zusammen ein **lebendiges und fortschrittliches** Cluster verkörpern. Unser Dank gilt allen PIs, Wissenschaftlern, Klinikern, ihren Teams, unseren Industriepartnern, unserem wissenschaftlichen Beirat, unseren Partnern beim Projektträger Jülich und allen, die mit uns zusammengearbeitet haben, um diese erste Phase so spannend und erfolgreich zu gestalten. Das macht ein so **innovatives Großprojekt** wie SaxoCell überhaupt erst möglich.

Ulrike Köhl und Ezio Bonifacio
SaxoCell Sprecher

SAXOCELL®

ing Medicine – Made in Saxony

CLUSTERS
4 FUTURE
Innovationsnetzwerke
für unsere Zukunft

Logo of the German Federal Government (Bundesministerium für Bildung und Forschung)



Uwe Platzbecker



Ulrike Köhl



Martin Bornhäuser



Ezio Bonifacio

hofer IZI TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN KLIN

Die SaxoCell Sprecher



Ulrike Köhl - Sprecherin

Leiterin des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie Leipzig
Leiterin der Klinischen Immunologie der Universität Leipzig



Ezio Bonifacio - Sprecher

Professor für Präklinische Stammzellentherapie & Diabetes am Zentrum für Regenerative Therapien Dresden, Technische Universität Dresden



Uwe Platzbecker - Co-Sprecher

Direktor der Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig



Martin Bornhäuser - Co-Sprecher

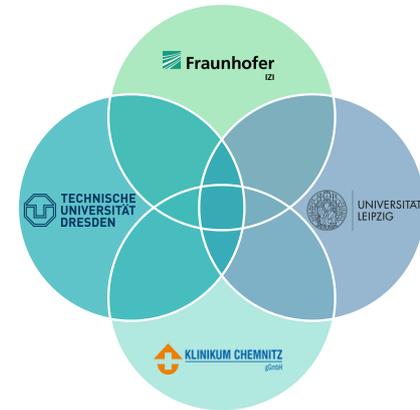
Direktor der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

SaxoCell im Portrait

Gemeinsam mehr erreichen

SaxoCell – das sächsische Präzisionstherapie-Cluster hat es sich zum Ziel gemacht, wirksame, sichere und bezahlbare, autologe und allogene Zell- und Gentherapien Patienten zu Verfügung zu stellen, die an schwer behandelbaren Erkrankungen leiden.

Dabei bringen wir exzellente Grundlagen- sowie angewandte Forschungsexpertise innerhalb Sachsens mit industriellen Ressourcen und dem Know-How weiterer nationaler und internationaler Partner zusammen, um ein **Leuchtturm für Zell- und Gentherapie** in Europa zu werden.



Kerninstitutionen von SaxoCell

NATIONAL

REGIONAL

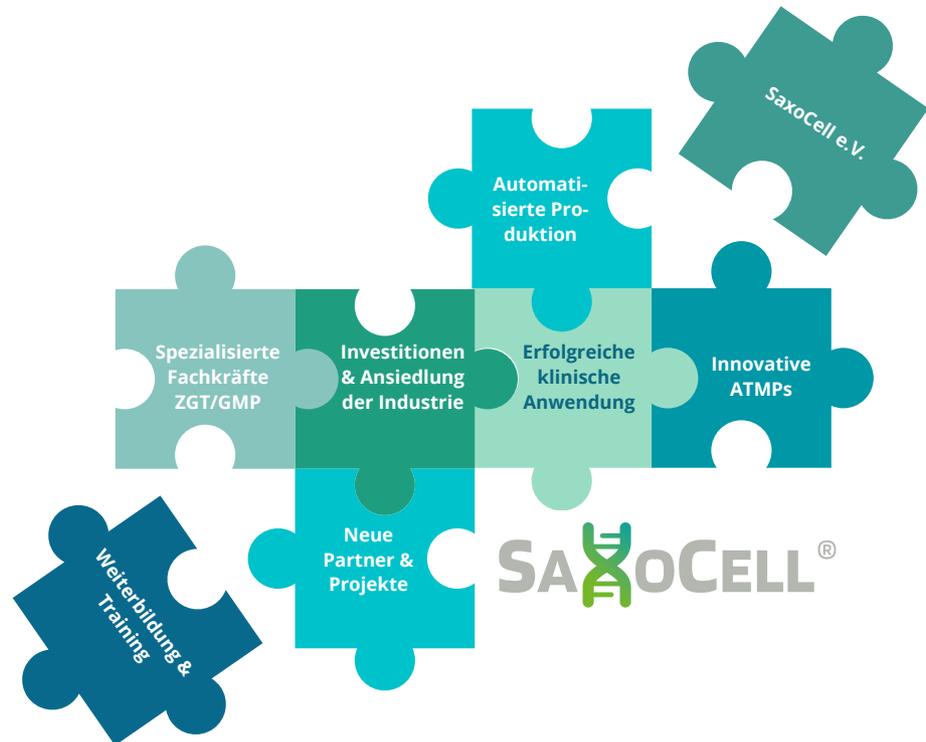


Industriepartner von SaxoCell

Unsere **Kernpartner** setzen sich aus der Technischen Universität Dresden, der Universität Leipzig, dem Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie sowie dem Klinikum Chemnitz zusammen. Zudem arbeiten bereits acht Industriepartner eng mit SaxoCell zusammen.

SaxoCell ist einer von sieben Gewinnern der bundesweiten **Clusters4-Future-Initiative des BMBF** und wird für die erste Umsetzungsphase 2021 - 2024 mit rund EUR 15 Mio gefördert.

SaxoCell bietet mit seinen **12 innovativen Forschungsprojekten** zu u.a. CAR-T- und (CAR-) NK-Zelltherapien, Gentherapien auf Grundlage von Designer-Rekombinasen sowie regenerativen Ansätzen ein breites Spektrum an Therapieformen an, die passgenau auf die Bedarfe von Patienten zugeschnitten sind.



Kernkompetenzen von SaxoCell

Diese innovativen Zell- und Gentherapien werden in Sachsen entwickelt, optimiert und sollen mit Hilfe unserer angrenzenden **Technologieplattformen** (OMICS, CLINICS und SYSTEMS) sowie industriellen Partnern über die Präklinik und klinische Studien in die automatisierte Produktion und schlussendlich in die Anwendung gebracht werden. Somit wird die **gesamte Wertschöpfungskette in Sachsen abgebildet**. Langfristig wollen wir so die Kosten solcher Therapieformen für Patienten und Krankenkassen senken und den Wirtschaftsstandort Sachsen stärken.

Vision und Ziele

SaxoCell wird die **regionale Vernetzung** in Sachsen auf dem Gebiet der Zell- und Gentherapie weiter substantiell verbessern, bundesweit weitere Partner und Initiativen einbinden – und entsprechende Lücken in den Wertschöpfungsketten schließen. Dadurch sollen **Synergiepotentiale** gehoben und realisiert werden.

Langfristige Ziele



Entwicklung neuer ATMPs & Erweiterung ihrer bisherigen Anwendungsgebiete



Erhöhung von Verträglichkeit und Wirksamkeit neuer ATMPs



Effiziente Herstellung von ATMPs durch Automatisierung



Schaffung eines optimalen Umfelds zur Entwicklung der ZGT-Branche in Sachsen



Stärkung des regionalen Technologietransfers durch Investitionen & Ansiedlungen

Darüber hinaus wird das Cluster die **Sichtbarkeit** der Aktivitäten sächsischer und bundesweiter Partner auf dem Gebiet der Zell- und Gentherapie massiv erhöhen – sowohl auf der Ebene der Forschung als auch hinsichtlich der F&E-Aktivitäten von Industriepartnern. So sollen Finanzierungszugänge der Akteure erleichtert und ausgebaut sowie Strukturen geschaffen werden, die eine **klinische Translation beschleunigen** (Netzwerk klinischer Akteure und Kooperation mit regulatorischen Behörden).

Durch diese und weitere Aktivitäten wird SaxoCell die Attraktivität für Investitionen nationaler und internationaler Firmen in die Branche deutlich steigern und wesentlich dazu beitragen, eine innovative Zell- und Gentherapieindustrie in Sachsen und Deutschland zu entwickeln sowie weiter zu stärken.

SaxoCell in Zahlen



Wichtige Erfolge

Von SaxoCell im Zeitraum 2022/23



CAR-NK4.0, NK4Therapy,
xMac, OPTIX



Ansiedlung: Im Dezember 2022 siedelte sich aufgrund der engen Zusammenarbeit mit dem SaxoCell Projekt ZellTWund die taiwanesishe Firma HAN Biomedical in der BioCity Leipzig an.

Ausgründung: Die TU Dresden Ausgründung Seamless Therapeutics startet im März 2023 mit einer \$12,5 Mio. Seed-Finanzierung zum Ausbau einer transformativen Gene-Editing-Plattform auf Basis von programmierbaren Präzisions-Designer-Rekombinasen am Standort Dresden unter enger Zusammenarbeit mit dem SaxoCell-Projekt HemRec.

Auszeichnung: Im Januar 2023 wurde SaxoCell-Mitglied Michael Hudecek (UltraCAR-T) von der Bayerischen Akademie der Wissenschaften mit dem Schelling-Preis (dotiert auf 25.000 Euro) für innovative Krebsforschung auf dem Gebiet der CART-Zell-Forschung ausgezeichnet. Zudem wurde unser Projekt xMac für die Konzept- sowie Businessplanphase des Science4Life Venture Cups ausgezeichnet. Darüber hinaus wurde SaxoCell-Sprecherin Ulrike Köhl in die Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig gewählt.

Neue Partner: In der laufenden Förderphase bekamen wir etliche Partner-Anfragen von Unternehmen, weshalb wir uns zu deren Einbindung für die Gründung des SaxoCell e.V.s entschieden haben. Darüber hinaus stehen wir in engem Austausch mit anderen Clustern, wie BioRN sowie dem Zukunftscluster ProxiDrugs (Vernetzungstreffen jeweils Ende 2023 geplant). Des Weiteren sind wir seit 2023 Netzwerkpartner des Tagesspiegels im Zusammenhang mit dem Future Medicine Science Match im November 2023.

Öffentlichkeitsarbeit: Um einer breiten Öffentlichkeit niederschwellige Informationsangebote zum Thema personalisierte Medizin zu offerieren und die Akzeptanz gegenüber innovativen Zell- und Gentherapien zu festigen, nahmen wir an öffentlichen, populärwissenschaftlichen Events, wie "Türen auf mit der Maus" und der "Langen Nacht der Wissenschaften" in Leipzig und Dresden teil.

Patente: Seit Beginn der ersten SaxoCell-Umsetzungsphase konnten neun Patentanmeldungen vorgenommen werden, eine vom Projekt CAR-NK4.0, eine vom Projekt NK4Therapy, fünf vom Projekt xMac sowie zwei vom Projekt OPTIX. Weitere fünf Patente kommen hinzu, die durch die Unterstützung von SaxoCell-Mitarbeitern angemeldet wurden. Darüber hinaus ist ein weiteres Patent vom OPTIX angemeldet.

Publikationen: Im SaxoCell-Kontext sowie unter Mitwirkung der SaxoCell PIs und Mitarbeitern konnten zahlreiche, hochrangige Publikationen veröffentlicht werden, u.a. in Journalen wie: Nature Communication, Frontiers in Immunology, Frontiers in Pharmacology, Blood, JAMA Oncology, Lancet Hematology und Leukemia.

Pressemeldungen: Etliche Pressemeldungen mit SaxoCell-Bezug wurden im Berichtszeitraum veröffentlicht, u.a. vom Uniklinikum Leipzig "Als Erste in Europa - Am Universitätsklinikum Leipzig stehen zeitnah alle in Deutschland für Krebspatienten verfügbaren CAR-T-Zell-Therapie-Produkte zur Verfügung" sowie vom Klinikum Chemnitz "Klinikum Chemnitz führt die CAR-T-Zell-Therapie ein". Darüber hinaus wurden Meldungen zu eingeworbenen EU-Grants sowie der Seamless Therapeutics Ausgründung veröffentlicht.

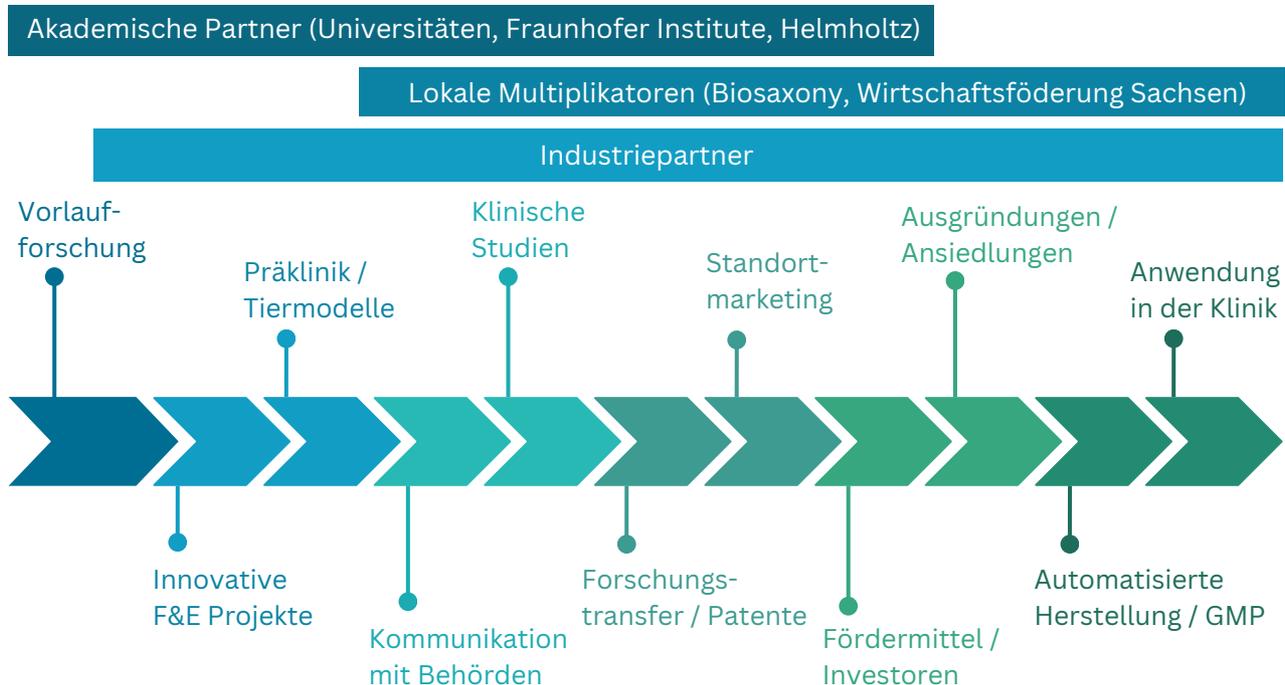
Sichtbarkeit: Die Sichtbarkeit des Clusters wird durch eine Reihe öffentlicher Vorträge und Workshops, der Kooperation mit Partnern aus Industrie und Öffentlichkeitsarbeit, der Teilnahme an nationalen und internationalen Konferenzen, unserer SaxoCell-Webseite sowie den Social-Media-Auftritten gestärkt.

Zusätzliche Förderung: Im Cluster konnte unter der Mitwirkung von SaxoCell-Mitgliedern zusätzliche Fördermittel eingeworben werden, so z.B. die GO-Bio initial-Förderung für das Projekt xMac EU-Förderungen für Leipziger und Dresdener Projekte, sowie einer weiteren BMBF-Förderung für ein Projekt von Michael Hudecek in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer IZI.

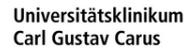
SaxoCell Partner

Ein starkes Cluster ist mehr als die Summe seiner einzelnen Akteure. SaxoCell verfolgt einen **regionalen Entwicklungsansatz** mit bundesweiter und internationaler Ausstrahlung. Durch ein umfangreiches Netzwerk aus **lokalen und überregionalen Partnern** aus Wissenschaft und Industrie, planen wir langfristig möglichst die **vollständige Wertschöpfungsketten** für den Bereich der Zell- und Gentherapieentwicklung in Sachsen zu etablieren.

Wertschöpfungskette zur Entwicklung innovativer Zell- & Gentherapien in Sachsen



SaxoCell Partner



UNIVERSITÄT
LEIPZIG



Ihr Logo

Vorteile für neue Partner

Das Zukunftscluster Saxocell stellt einen Leuchtturm für **personalisierte Medizin** in Sachsen mit nationaler und internationaler Strahlkraft dar. Dabei wächst die Anzahl neuer akademischer sowie industrieller Partner stetig. Die Einbindung neuer Partner kann sowohl zu Beginn der neuen Umsetzungsphase 2024 sowie jederzeit über den **SaxoCell e.V.** erfolgen. Dabei bietet SaxoCell neuen Partnern **exklusive Vorteile**:



Zugang zu innovativen **ATMPs** aus Grundlagen- und angewandter Forschung, **Plattformtechnologien, Infrastruktur, Patienten** für klinische Versuche und umfassendes ATMP-Fachwissen



Zugang zu potenziellen **Kunden** und **Endnutzern** (z. B. für Anbieter von Ausstattung und Dienstleistungslösungen) sowie zu **Fachpersonal**



Teilnahme an gemeinsamen **Bildungsaktivitäten** sowie **Fachkräfteausbildung**, Unterstützung bei **regulatorischen Fragestellungen** und **Kommunikation mit den Behörden**



Investitionsmöglichkeiten für **VC** durch verstärkte **Spin-off**-Aktivitäten der SaxoCell-Partner, Zugang zu **Finanzierungsoptionen für kostenaufwendige Entwicklungsschritte** (öffentliche Fördermittel)



Erhöhung der **Sichtbarkeit** des jeweiligen Unternehmens

Werden Sie ein wichtiges Mitglied unseres wachsenden Netzwerks und kontaktieren Sie uns unter info@saxocell.de.

Scientific Advisory Board

Das SaxoCell Scientific Advisory Board (SAB) ist ein wissenschaftlicher Beirat und besteht aus **Experten der Bereiche Forschung und Industrie sowie aus einer Patientenvertretung**, die das SaxoCell-Cluster im Allgemeinen beraten und den Projekten mit ihrer Erfahrung zur Seite stehen.

Es laufen aktuell Gespräche, um weitere Mitglieder in das SaxoCell SAB aufzunehmen.

Das SAB tagt ein Mal jährlich gemeinsam mit den Projektleitern der SaxoCell Projekte sowie Technologieplattformen und offeriert mit Hilfe seiner individuellen Expertise aus verschiedenen Bereichen wertvolle Beratung.



SAB Meeting 2022

Das SAB trifft sich zu einem ersten Austausch in Leipzig

Im Oktober 2022 fand die erste Sitzung unseres wissenschaftlichen Beirats am Fraunhofer IZI in Leipzig statt. Für alle beteiligten SaxoCell-Mitglieder und Sprecher war es eine hervorragende Möglichkeit, sich mit dem SAB über den **Projektfortschritt** auszutauschen und weitere Ziele für die Zukunft zu diskutieren.

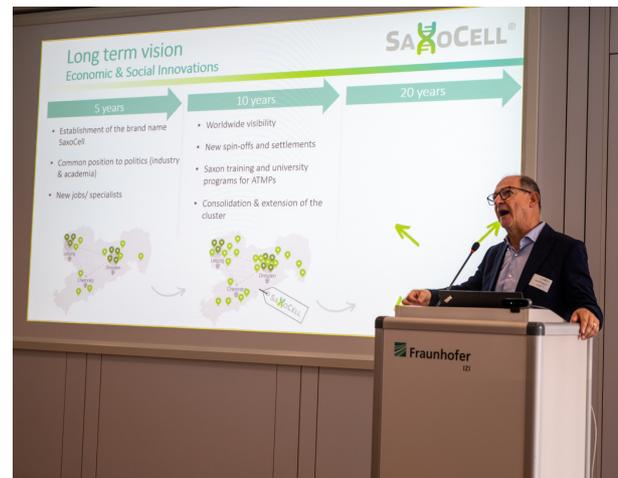
Vielen Dank an alle TeilnehmerInnen unseres SAB für die **hervorragende Beratung** und den **bereichernden Austausch**.



SaxoCell PIs und Hub Mitglieder im Gespräch



Das SaxoCell SAB verfolgt die Vorstellung von Projekten und Plattformen



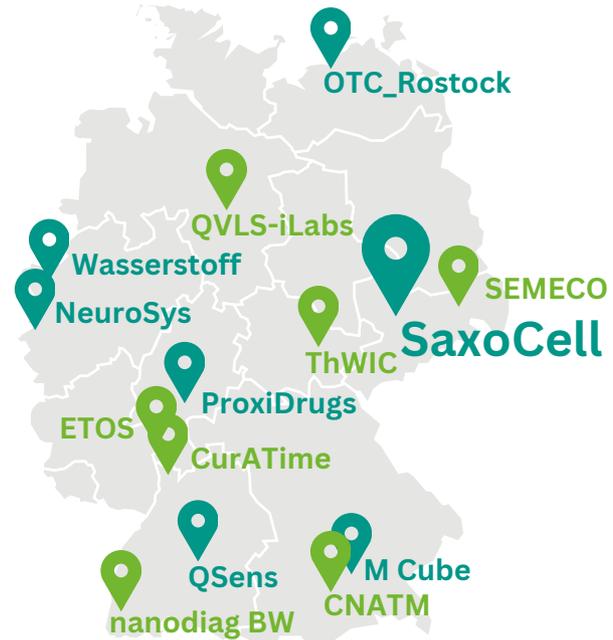
SaxoCell Sprecher Ezio Bonifacio über die langfristigen Ziele des SaxoCell Clusters

Förderung

SaxoCell ist einer von sieben **Gewinnern der Clusters4Future-Initiative des BMBF** und setzte sich gegen insgesamt 137 Bewerber in der ersten Wettbewerbsrunde 2021 durch. Unter dem Motto „Clusters4Future“ engagieren sich deutschlandweit forschungsstarke Regionen mit innovativen Ansätzen im Bereich des **Wissens- und Technologietransfers** mit dem Ziel die nächste Generation **regionaler Innovationsnetzwerke** entstehen zu lassen. Die Zukunftscluster sollen exzellente Forschungsergebnisse schneller in die Anwendung und damit in den Alltag der Menschen bringen.

Insgesamt 14 Zukunftscluster, sieben aus der **ersten** und sieben aus der **zweiten** Wettbewerbsphase wurden bisher vom BMBF ausgewählt und gefördert. SaxoCell steht dabei in engem Austausch mit den andern Clustern, deren Schwerpunkte u. a. auf Kommunikation, Mobilität, Quantentechnologie und Medizin liegen.

Die Höhe der Förderung beläuft sich auf rund EUR 15 Mio für die ersten drei Jahre (entspricht erster Umsetzungsphase). Allerdings sind insgesamt drei Umsetzungsphasen mit einer Gesamtfördermenge von EUR 45 Mio über neun Jahre geplant.



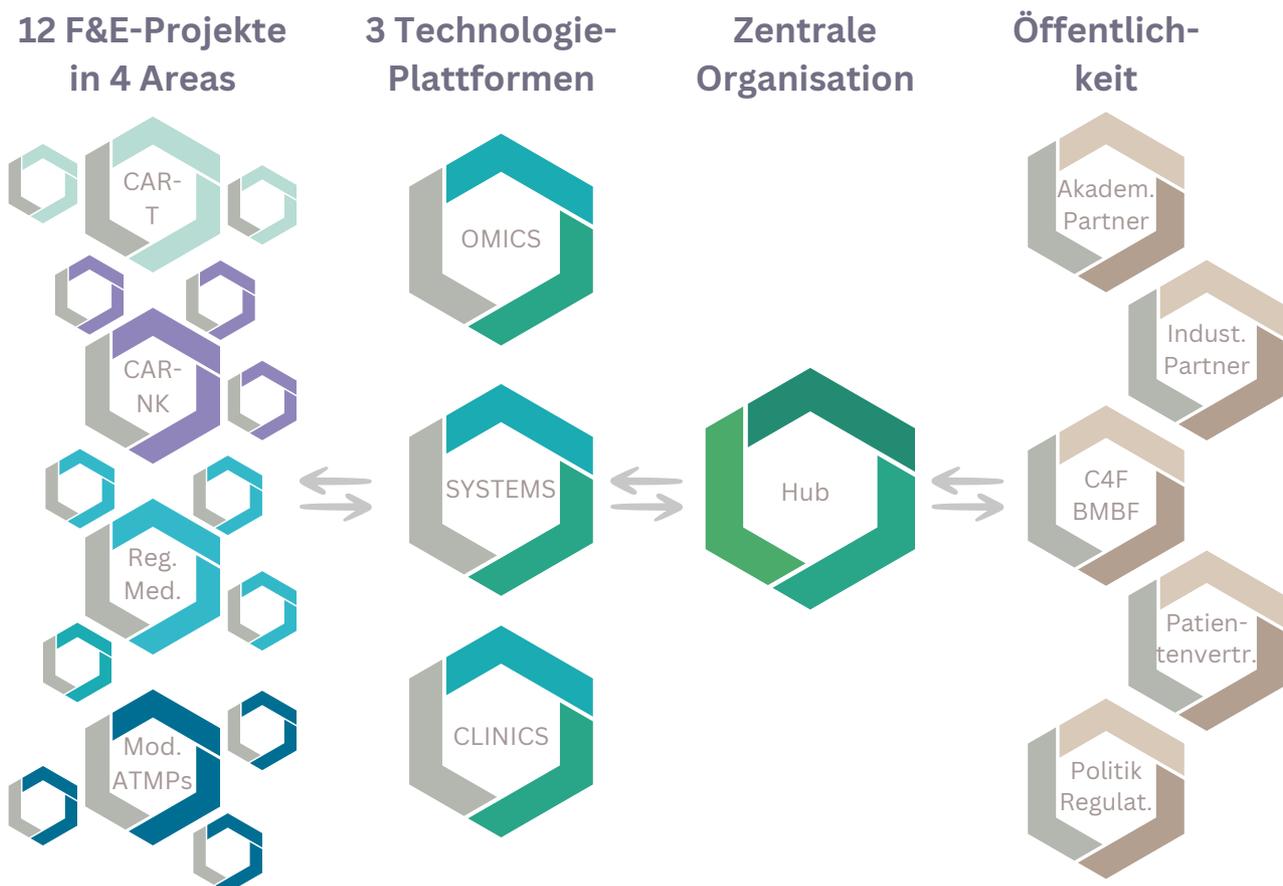
Zukunftscluster der ersten (dunkelgrün) und zweiten (hellgrün) Wettbewerbsrunde des BMBF.



Clusterprofil

Verknüpfung von Wissenschaft und Industrie

SaxoCell besteht aus mehreren sich gegenseitig unterstützenden Entitäten. Die **12 Forschungsprojekte** sind in **vier Areas** zu den übergeordneten Schwerpunkten CAR-T-Zell-Therapien, (CAR-)NK-Zelltherapien, Regenerative Medizin und Modulierte Zell- und Gentherapien organisiert. Diese Projekte werden von **drei angrenzenden Technologieplattformen** OMICS (Datenerhebung und -Analyse), SYSTEMS (Automatisierung, KI) sowie CLINICS (Klinische Studien, Beratung) unterstützt. Hilfe bei Projektmanagement, Transfer und Marketing stellt der **Hub**, welcher zudem **zentrale Schnittstelle** zur Öffentlichkeit darstellt.



SaxoCell Projekte



Allo-CAR-Treg

Genetisch veränderte regulatorische T-Zellen zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen

UltraCART

CAR-T-Zell-Ansatz mit neuartigen Zielmolekülen und innovativer Technologie



CAR-NK4.0

KI-gestützte CAR-NK-Zellplattform mit vollautomatischem Herstellungsprozess

CAReNK-AID

CAR-NKs zur Behandlung schwerer Autoimmunerkrankungen

NK4Therapy

Subgruppe von Gedächtnis-NK-Zellen für die Tumormimmuntherapie

HemRec

Designer-Rekombinasen für die regenerative Therapie von Hämoglobinopathien



ZellTWund

Regenerative Wundauflage aus Fibroblasten & Biopolymeren für chronische Wunden

xMac

Makrophagen für die allogene Transplantation bei soliden Tumoren

MSC-PreStiGe

Immunmodulatorische mesenchymale Stromazellen gegen GvHD nach Transplantation

OPTIX

Antikörper-modifizierte Stammzelltransplantation zur Vorbeugung von GvHD



ECP-CAR

Extrakorporale Photophorese als modulatorischer Zusatz bei der CAR-T-Zelltherapie

TheraSTAR

Schaltbare Uni-CAR-Rezeptoren für Therapie & Diagnostik



Allo-CAR-Treg

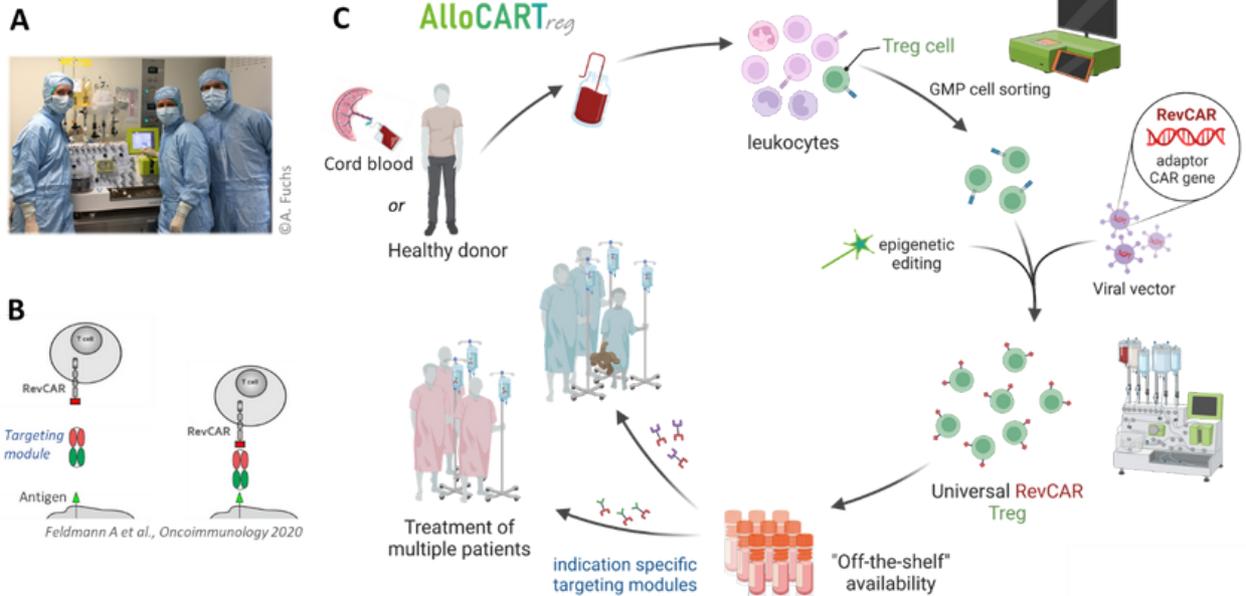
AlloCARtreg entwickelt ein universelles immunsuppressives Zellprodukt für die Behandlung von Autoimmun- und Entzündungskrankheiten durch innovative ortsspezifische Adapter-CAR-Technologien.

Projektleitung: Martin Bornhäuser & Anke Fuchs

Partner: Helmholtz-Zentrum Dresden Rossendorf, Technische Universität Dresden

Das Projekt bündelt die Expertise der vollautomatischen Herstellung polyklonaler Treg-Zellen im klinischen Maßstab mit dem CliniMACS Prodigy (Abb. A; Fuchs), der Treg-Zelltherapie für cGvHD (Bornhäuser), der hochmodernen, universellen Adapter-RevCAR-Technologie (Abb. B; Feldmann) sowie innovativer, gentechnischer Methodik (Buchholz). Das Projekt beinhaltet umfassende Untersuchungen zum Phänotyp und der Funktionalität von regulatorischen T-Zellen (Treg) aus Apheresat und Nabelschnurblut als Ausgangspopulation für die nächste Generation ortsspezifischer Treg-Zelltherapie. Dazu gehört die Entwicklung einer verbesserten GMP-konformen Treg-Isolierung, um eine hohe Reinheit zu erreichen sowie die Optimierung der Treg-Expansion und die Integration der CAR-Transduktion in den automatisierten Herstellungsprozess (Abb. C). Neben einer verbesserten Spezifität und Persistenz allogener Treg-Zellen durch intelligentes gentechnisches Engineering, setzt sich AlloCARtreg ein ad hoc verfügbares Zellprodukt zu Ziel.

Insgesamt bilden unsere bisherigen Ergebnisse eine vielversprechende Grundlage für unsere Vision einer allogenen, schnell verfügbaren, immunsuppressiven Zelltherapie gegen wählbare Zielstrukturen, die das Potenzial hat, die klinische Praxis auf dem Gebiet der Autoimmunität und schweren Entzündungen entscheidend voranzubringen.



Schematische Darstellung von AlloCARTreg. A) Geschlossenes System zur automatisierten Herstellung polyklonaler Tregs im GMP-Reinraum. B) RevCAR-Adapter-CAR-Konzept für antigenspezifisches Targeting, entwickelt von A. Feldmann. C) Schematische Darstellung der AlloCARTreg Vision. Zukunftsweisende Herstellung universeller Treg für eine ad hoc verfügbare organspezifische, immunsuppressive Zelltherapie durch Co-Infusion von indikationsspezifischen Targeting-Modulen.



UltraCAR-T

Ziel des UltraCAR-T Projektes ist die Entwicklung, klinische Testung und Ökonomisierung innovativer CAR-T-Zellprodukte zur Behandlung onkologischer Erkrankungen. Der Fokus liegt hierbei auf der Optimierung von Entwicklungs- und Herstellungsprozessen hinsichtlich Produktionszeit & Produktionskosten, sowie Produktqualität & Produktfunktionalität.

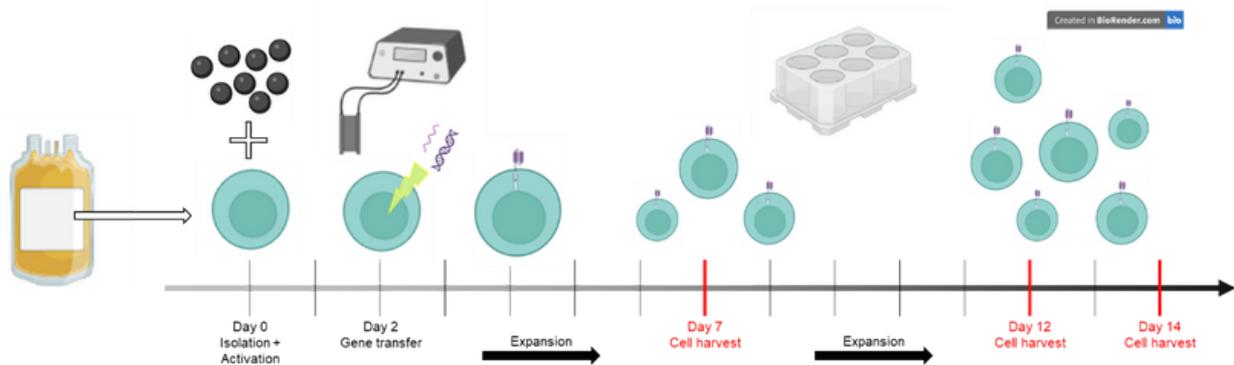
Projektleitung: Michael Hudecek

Partner: Fraunhofer IZI, T-CURX GmbH

Bereits vor Beginn des Projektes hatte der Projektpartner T-CURX eine Reihe verschiedener Targetantigene für die Durchführung des Projektes evaluiert. Dabei wurden u.a. umfassende Going-to-Clinic und Going-to-Market Analysen durchgeführt, und entschieden ein Targetantigen bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) als Lead-Targetantigen für das UltraCAR-T Projekt zu verwenden. Das Antigen zeigt ein vorteilhaftes Expressionsmuster, da es einerseits auf malignen Zellen bei der AML und der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) hoch exprimiert, andererseits in gesundem Gewebe aber nicht bzw. kaum nachweisbar ist. In früheren Versuchen hatte T-CURX bereits verschiedene CAR-Konstrukte hergestellt und getestet. Die unterschiedlichen CARs wurden in T-Zellen exprimiert und deren Wirksamkeit gegen Antigen-positive AML-Zelllinien getestet. Im Zuge des UltraCAR-T Projektes wurden confirmatorische Experimente mit dem vielversprechendsten CAR Konstrukt durchgeführt. Die Daten bestätigen die früheren Arbeiten und zeigen die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen gegenüber AML-Zelllinien und primären AML-Blasten.

Weiterhin sollte die Herstellungsdauer der CAR-T-Zellen deutlich verkürzt werden. Dies wurde zunächst anhand eines halboffenen, nicht-automatisierten GMP Herstellungsprozesses getestet. Hierfür wurden alternative klinische Herstellungsprotokolle miteinander verglichen, die sich u.a. in der Art der T-Zellaktivierung und in der Prozesslänge unterscheiden. Die Protokolle wurden in Bezug auf Zellausbeute, CAR-Expressionslevel, Funktionalität und Genexpression verglichen. Anschließend wurde eine SOP für einen 7-tägigen Herstellungsprozess erarbeitet und getestet (siehe Abbildung). Zudem sollte die Herstellungsdauer der CAR-T-Zellen deutlich verkürzt werden. Dies wurde zunächst anhand eines halboffenen, nicht-automatisierten GMP-Herstellungsprozesses getestet. Hierfür wurden alternative klinische Herstellungsprotokolle miteinander verglichen, die sich u.a. in der Art der T-Zellaktivierung und in der Prozesslänge unterscheiden.

Die Protokolle wurden in Bezug auf Zellausbeute, CAR-Expressionslevel, Funktionalität und Genexpression verglichen. Anschließend wurde eine SOP für einen 7-tägigen Herstellungsprozess erarbeitet und getestet (siehe Abbildung).



Optimierung und Verkürzung der CAR-T-Zellherstellung. T-Zellen werden am Tag 0 isoliert und aktiviert. Am Tag 2 erfolgt der Gentransfer mittels Sleeping Beauty Transposition. Anschließend werden die Zellen bis zur Ernte expandiert. Es wurden Protokolle getestet, die sich u.a. in den Aktivatoren, den Elektroporationsgeräten und in der Expansionsdauer unterscheiden. Der in UltraCAR-T optimierte Herstellungsprozess erreicht bereits am Tag 7 die gewünschte Zieldosis an CAR-T-Zellen.

Das CAR-T-Zellprodukt wurde außerdem gezielt auf Genom- und Proteomebene untersucht, insbesondere um die intrinsische T-Zellfitness zu ermitteln. Hierfür wurden T-Zellen an den Tagen von T-Zellisolation, Elektroporation und Ernte mittels Nanostring-Analyse untersucht. Die Nanostring-Analyse ist eine standardisierte und relativ preiswerte „Einstiegstechnologie“, die wir zur Vorbereitung der aufwendigeren Analysen auf der OMICS Plattform einsetzen. Es zeigte sich, dass die Benutzung unterschiedlicher Herstellungsprotokolle zu einzelnen signifikanten Unterschieden im Genexpressionsprofil der geernteten T-Zellen führte. Die Änderungen im Genexpressionsprofil spiegelten sich auch in der Proteinexpression wieder, was anhand von Durchflusszytometrischen Messungen bestätigt wurde. Diese Ergebnisse zeigen, dass insbesondere die Herstellungsdauer Einfluss auf T-Zellfitness und Differenzierung nehmen.

Als Schlüsselergebnis präsentiert UltraCART ein neues, innovatives CAR-T-Zellprodukt für die Behandlung der AML, und eine optimierte GMP Herstellungsschablone für CAR-T-Zellen, die auch für weitere Produktkandidaten aus der Pipeline von T-CURX eingesetzt werden wird.



CAR-NK4.0

Das Projekt CAR-NK4.0 entwickelt eine KI-unterstützte Plattform für CAR-NK-Zellen sowie einen vollautomatischen Herstellungsprozess für die Phase-I-Studie eines allogenen Target-spezifischen CAR-NK-Ansatzes zur Behandlung von myeloischen Neoplasien, mit innovativen Technologien wie biospezifischem Targeting, AAV- und lentiviralem Gentransfer sowie neuartiger Zellaktivierung.

Projektleitung: Ulrike Köhl

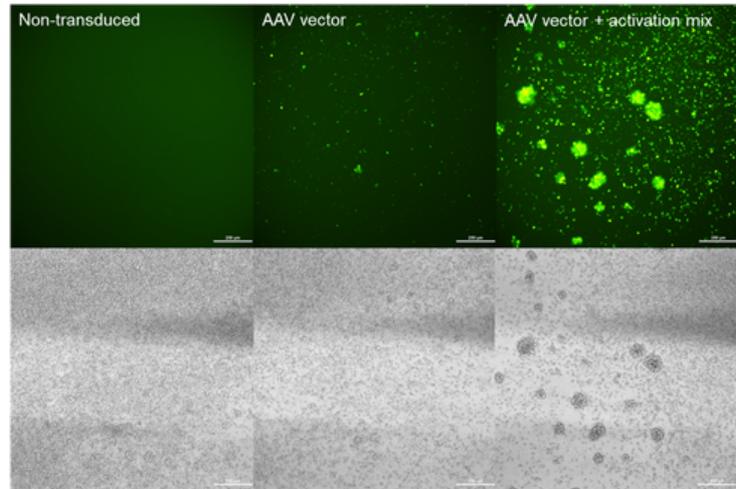
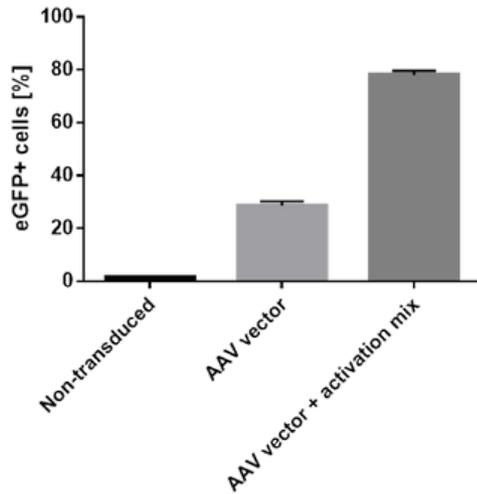
Partner: Fraunhofer IZI, Universitätsklinikum Leipzig, Universität Leipzig, Klinikum Chemnitz, Affimed GmbH, Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG

In einer Proof-of-Concept-Studie wurde eine digital gesteuerte, automatisierte Produktion von CAR-NK-Zellen mit zielgerichteten CARs etabliert. Hierbei wurden primäre Natürliche Killerzellen aus Leukozytenkonzentraten isoliert, um Projektpartner mit NK-Zellen zu versorgen. Der *Natural Killer Cell Transduction* (NKCT) -Prozess wurde transferiert und eine Qualitätskontrolle implementiert. Zudem ist ein erster Produktionslauf zielgerichteter CAR-NK-Zellen mit präklinischem Vektor geplant.

Für die klinische Studie "Bridging to Transplantation" bei myeloischen Erkrankungen wurde ein Prüfplan erstellt. Patienten mit ungünstiger Prognose und ohne Transplantationsmöglichkeit sollen hier Target-spezifische CAR-NK-Zellen erhalten. Die Studie umfasst Design, Endpunkte, Patientenauswahl und Monitorings. Biobanking soll dabei die studienbegleitende Forschung unterstützen. Durch die Implementierung der CAR-T-Zelltherapie wurde zudem eine geeignete Infrastruktur für ATMP-Prüfungen geschaffen. Darüber hinaus stärkt die Zelltherapie-Expertise aller Projektpartner die geplante Studienqualität.

Im Bereich des Multiplen Myeloms konnten bi-spezifische CARs entwickelt werden. Antikörperfragmente wurden in NK-Zell-taugliche CARs kloniert und an Zielzellen getestet. Eine optimierte CAR-NK-Zellproduktion mittels retroviraler Transduktion und bispezifischem Targeting gegen CD19 wurde erfolgreich auf Tumorzelllinien getestet.

Erstmalig wurde eine effiziente Transgenexpression von AAV-Vektoren in primären NK-Zellen gezeigt. Unterschiedliche AAV-Serotypen und Kapsidvarianten wurden verglichen und optimiert, mit ca. 80% eGFP-Transgenexpression. Erste AAV-CAR-Vektoren in NK-Zellen zeigten erhöhte Zytotoxizität. Weitere Charakterisierungs- und Optimierungsschritte, inklusive intrazellulärer Prozessierung von AAV-Vektoren, sind in Arbeit.



Transduktion primärer humaner Natürlicher Killer (NK) Zellen mit Adeno-assoziierten viralen (AAV)- Vektoren. AAV-Vektoren konnten erfolgreich und effizient für die Transduktion und Transgenexpression von menschlichen primären NK-Zellen eingesetzt werden. Das grundlegende Transgenexpressionsniveau von AAV-Vektoren ist sehr niedrig und stark donorabhängig (siehe AAV vector). Die Zugabe einer Aktivierungsmischung erhöht das Niveau der Transgenexpression auf ~80%, donorunabhängig (siehe AAV vector + activation mix).



CARENK-AID

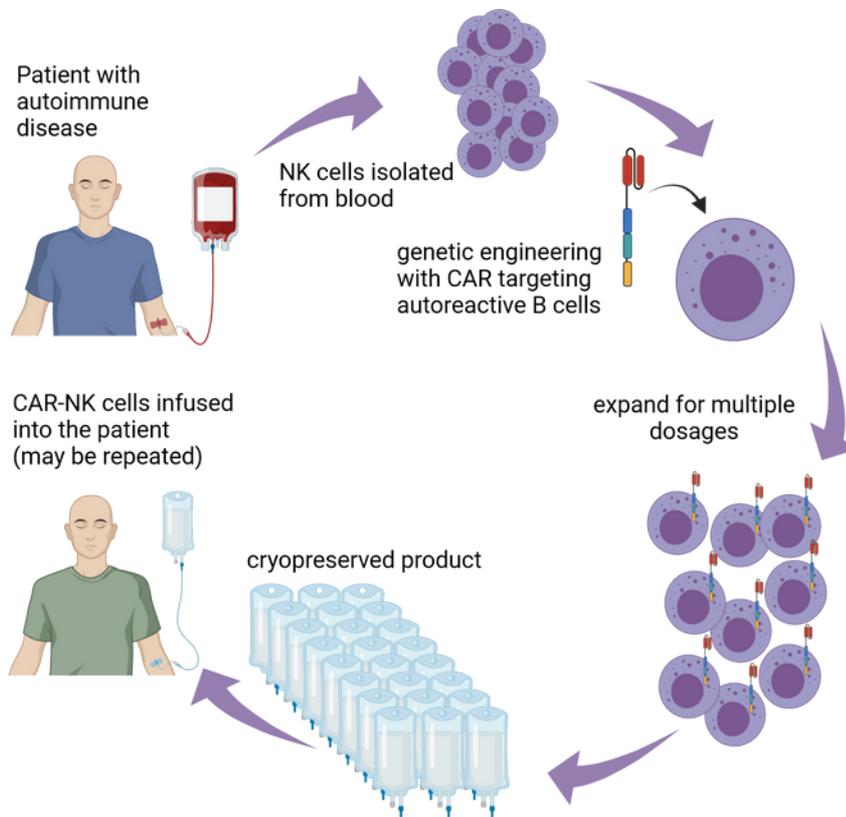
Ziel des CARENK-AID-Projekts ist die Entwicklung innovativer zellbasierter Therapien für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), Typ-1-Diabetes und Pemphigus vulgaris, für die es derzeit keine geeigneten Behandlungen gibt. In diesem Projekt werden natürliche Killerzellen (NK-Zellen) mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) gentechnisch verändert, um autoreaktive B-Zellen, die die Hauptursache für bestimmte Autoimmunkrankheiten sind, über ihr Oberflächenmolekül CD19 anzugreifen und zu beseitigen.

Projektleitung: Torsten Tonn

Partner: Technische Universität Dresden, Universitätsklinikum Dresden, Universität Leipzig

Ein CAR, das auf CD19 (CD19.CAR) abzielt, wurde konstruiert und stabil in die NK-Zelllinie NK-92 transduziert. Nachdem die Aktivität von CD19.CAR gegen CD19+ B-Zellen *in vitro* bestätigt wurde, wurden primäre NK-Zellen mit CD19.CAR transduziert und die Transduktionseffizienz sowie Zytotoxizität verglichen. Ein GMP-Verfahren zur Herstellung aktivierter, unmodifizierter primärer NK-Zellen im klinischen Maßstab wurde etabliert, validiert und bildet die Grundlage für die Umsetzung genetisch modifizierter primärer NK-Zellen bei Patienten mit schweren Autoimmunkrankheiten. Derzeit wird ein Studienprotokoll entwickelt, mit dem die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit verschiedenen Autoimmunkrankheiten, bei denen die Depletion von B-Zellen auf Grundlage von CD19 einen therapeutischen Nutzen versprechen könnte, untersucht werden soll. Darüber hinaus werden Prozessoptimierungen mit Schwerpunkt auf NK-Zell-Expansion sowie nicht-viralem Gentransfer vorgenommen, um eine standardisierte und automatisierte Herstellung für spätere Phasen der klinischen Entwicklung zu ermöglichen. Hier wurde erfolgreich eine CD19-exprimierende Feeder-Zelllinie etabliert, die eine selektive Expansion von CD19.CAR-NK-Zellen ermöglicht. Verschiedene Mutationen in der CD19.CAR-Bindungsstelle des CD19-Moleküls wurden eingeführt, um die Expansionseigenschaften zu verbessern. Für die nicht-virale CAR-Verabreichung wurden DNA-basierte Konstrukte für die mRNA-Produktion entwickelt, einschließlich Mutagenese zur Nutzung der natürlichen cap-1-Struktur mit reduzierter Immunogenität. Die Palette der mRNA-Kandidaten wurde um selbstverstärkende mRNAs (sa-mRNAs) erweitert, und anhand von Untersuchungen in Standardzelllinien wurden optimale Nanopartikel-Kandidaten für die mRNA-Transfektion identifiziert.

Parallel dazu wurde ein CAR der zweiten Generation entwickelt, der eine spezifische Ausrichtung auf autoimmunreaktive B-Zellen ermöglicht, ohne B-Zellen zu vernichten, die nicht zum Fortschreiten der Krankheit beitragen. Zu diesem Zweck wurden autoreaktive Epitope, die mit Typ-1-Diabetes und Pemphigus vulgaris assoziiert sind, identifiziert, in lentivirale CAR-Vektoren geklont und in NK-92-Zellen exprimiert. Die Funktionalität der CARs für spezifische autoreaktive B-Zellen wurde durch Degranulations- und Zytotoxizitätstests bestätigt.



Therapieansatz auf Grundlage von CD19.CAR-NK-Zellen zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

Auf der Grundlage der jüngsten Veröffentlichungen über den klinischen Durchbruch von CAR-T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen bereitet das Konsortium derzeit ein klinisches Studienprotokoll vor, das darauf abzielt, autologe primäre CD19.CAR-NK-Zellen bei Patienten mit schweren Autoimmunerkrankungen einzusetzen. Während die Entwicklung zur Eliminierung krankheitsspezifischer B-Zellen noch andauert, planen wir, parallel zur klinischen und präklinischen Entwicklung mit autologen CD19.CAR-NK-Zellen in die Klinik zu gehen. Wie oben beschrieben, wird die Phase-I-Studie, die voraussichtlich in der zweiten Hälfte des Jahres 2024 beginnen wird, verschiedene Autoimmunerkrankungen kombinieren.



NK4Therapy

Das Projekt zielt darauf ab, ein Herstellungsverfahren für gedächtnisähnliche NK-Zellen für die Tumorimmuntherapie zu entwickeln und dabei patentierte Technologien für die Kommerzialisierung einzusetzen.

Projektleitung: Achim Temme

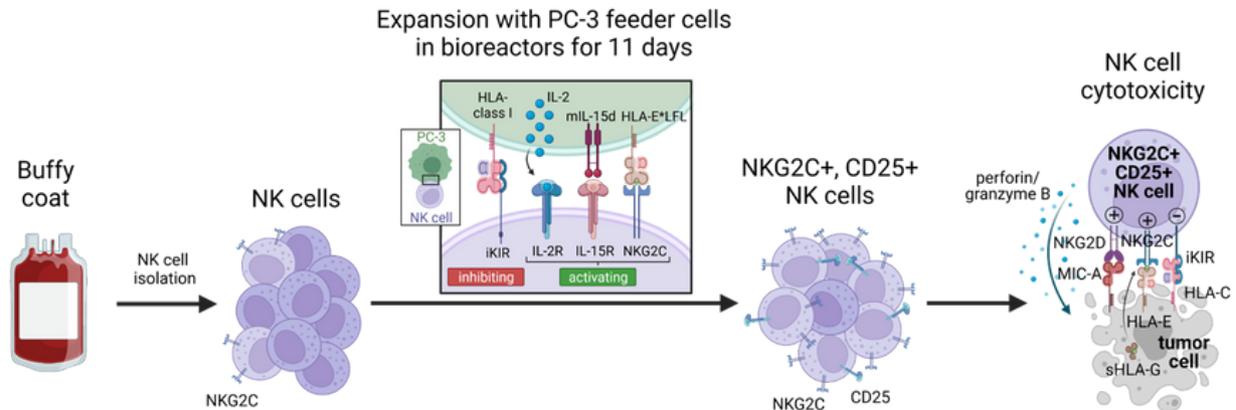
Partner: Universitätsklinikum Dresden, Technischen Universität Dresden, Cell.Copedia GmbH Leipzig

Das Projekt "NK4Therapy" verfolgt die Immuntherapie von Krebs mit gedächtnisähnlichen NK-Zellen, die durch die Expression von NKG2C gekennzeichnet sind. Diese NK-Zellen haben Potenzial für die Behandlung von Leukämie und soliden Tumoren. Zu den Zielen des Projekts gehören die GMP-konforme Isolierung von NK-Zellen mit Hilfe einer neuen, urheberrechtlich geschützten Technologie und GMP-Verfahren zur Erzeugung von gedächtnisähnlichen NK-Zellen im klinischen Maßstab unter Verwendung patentierter genetisch veränderter Feeder-Zellen.

Ein funktionsfähiger Klon von Feederzellen wurde identifiziert und an Wachstumsbedingungen ohne tierische Bestandteile angepasst, um das Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie bei Tieren weiter zu minimieren. Eine tödliche Bestrahlung des Klons mit 30 Gy eliminierte die Tumorigenität, ermöglichte aber dennoch eine selektive Expansion von NKG2C-positiven NK-Zellen, die keine Zeichen der Erschöpfung zeigten.

In weiteren Studien wurde ein optimales Verhältnis von Feeder- zu NK-Zellen für eine groß angelegte Expansion in Einweg-Bioreaktoren ermittelt. Expandierte NKG2C-positive NK-Zellen zeigten eine wirksame Eliminierung von Leukämie- und Glioblastomzellen, die durch pikomolare Mengen von IL-2 eingestellt und durch TIGIT-Blockade verstärkt werden konnte.

Zu den wichtigsten erreichten Meilensteinen gehören die Next-Generation-Sequenzierung des Feeder-Zellklons, die Einrichtung von Testsystemen für die Identitätsprüfung und die Entwicklung eines GMP-konformen Geräts und Kits für die NK-Zellisolierung.



Arbeitsablauf einer groß angelegten Expansion von NKG2C+ NK-Zellen mit PC-3-Feeder-Zellen in einem Verhältnis von 10:1 in Bioreaktoren mit gasdurchlässiger Bodenmembran. 5×10^5 PC-3-Feederzellen wurden am Tag der Isolierung, an Tag 3 und 7 gefüttert.

Das Projekt "NK4Therapy" trägt dazu bei, eine auf NKG2C-positiven NK-Zellen basierende Immuntherapie von Krebs durch ein optimiertes GMP-konformes Herstellungsverfahren für den klinischen Einsatz voranzutreiben.



HemRec

Hämoglobinopathien sind weltweit eine der häufigsten Erbkrankheiten. Das Projekt HemRec hat sich das Ziel gesetzt, eine universelle Heilungsstrategie für β -Ketten-Hämoglobinopathien zu entwickeln. Dazu wird eine im Buchholz Labor hergestellte Designer-Rekombinase entwickelt, um genetische Defekte in hämatopoetischen Stammzellen zu korrigieren.

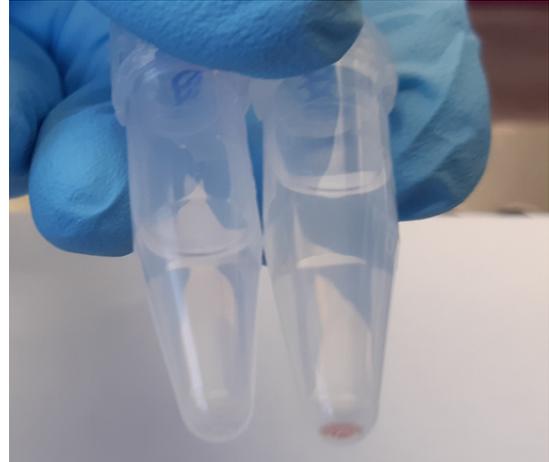
Projektleitung: Frank Buchholz

Partner: Technische Universität Dresden, DKMS Life Science Lab gGmbH

Durch die Deaktivierung eines Gens, das die Regulation des Hämoglobins beeinflusst, kann die Produktion von fötalem Hämoglobin angeregt werden. Diese genetische Korrektur hat das Potenzial, die verheerenden Auswirkungen von Krankheiten wie u.a. Sichelzellanämie und β -Thalassämie zu reduzieren. Die Kooperationspartner TU Dresden und DKMS Life Science Lab GmbH haben das gemeinsame Ziel, diese Therapieoption kostengünstig weltweit verfügbar zu machen. Die wissenschaftliche Vision besteht darin, eine innovative Genom-Editierungstherapie für Hämoglobinopathien zu entwickeln. Bisherige Behandlungsmethoden bergen hohe Risiken oder stehen nicht allen Patienten zur Verfügung. Die angestrebte Rekombinase-Technologie verspricht, eine effektive und sichere Behandlung dieser Krankheiten zu ermöglichen.

Die Rekombinase-Technologie wurde über Jahrzehnte von Frank Buchholz in Pionierarbeit entwickelt und bietet gegenüber anderen Genom-Editierungsmethoden wie dem CRISPR-Cas-System wichtige Vorteile. So ermöglichen die Designer-Rekombinasen eine präzisere und sicherere Genom-Editierung. Große Erfolge in der Entwicklung von Designer-Rekombinasen führten zur Gründung der Firma Seamless Therapeutics am Standort Dresden im Jahr 2022. Eine Startfinanzierung in Höhe von 11,8 Millionen Euro soll die weitere Entwicklung der Technologieplattform unterstützen, um eine Auswahl von therapeutisch einsetzbaren Rekombinase-Kandidaten zu etablieren und sie für den klinischen Einsatz vorzubereiten. Das Know-how des Unternehmens könnte daher für verschiedene Projekte des SaxoCell-Clusters von Nutzen sein.

Die experimentellen Arbeiten im Rahmen des Projekts haben bedeutende Fortschritte gemacht und erste vielversprechende Ergebnisse erzielt. Ein wichtiger Meilenstein war die Identifizierung der geeigneten Zielsequenz, um das Gen BCL11A, das die Hämoglobinregulation beeinflusst, erfolgreich in menschlichen Zellen deaktivieren zu können. Mit Hilfe von SLiDE wurden erste Versionen von Rekombinasen mit Aktivität an diesen Zielstellen entwickelt. Weiterhin konnten Reporterzellen generiert werden, und es wurden erste Knock-out-Experimente durchgeführt, die vielversprechende Ergebnisse lieferten. Zudem wurden Assays in einer relevanten Zelllinie zur Aktivierung von fötalem Hämoglobin etabliert (siehe Abbildung).



Aktivierung fötalen Hämoglobins durch Rekombinase-Technologie

Darüber hinaus liegen erste Daten aus einer fundierten Business-Case-Analyse vor, die die vielversprechenden Bedingungen für einen möglichen Markteintritt beleuchten. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet und bestätigen das Potenzial dieses innovativen Ansatzes.

Insgesamt sind die bisherigen Fortschritte im Projekt äußerst vielversprechend und lassen hoffen, dass das Projekt ein Erfolg wird. Die erzielten Resultate und Daten ermutigen das Team, die Forschung und Entwicklung weiter voranzutreiben, um letztendlich eine effektive und innovative Therapieoption für Hämoglobinopathien zu entwickeln.



ZellTWund

Das Projekt ZellTWund konzentriert sich auf die Generierung und Nutzung gereinigter pro-regenerativer Zellen aus menschlicher Haut, insbesondere Fibroblasten-Subpopulationen, zum Zweck der Hautregeneration bei chronischen, nicht heilenden Wunden, unter Einbeziehung abbaubarer Biopolymere.

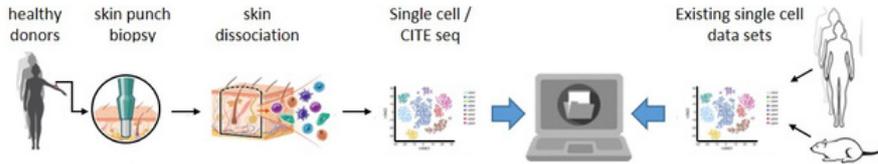
Projektleitung: Jan-Christoph Simon & Sandra Franz

Partner: Universitätsklinikum Leipzig, Universität Leipzig, Helmholtz-Zentrum München

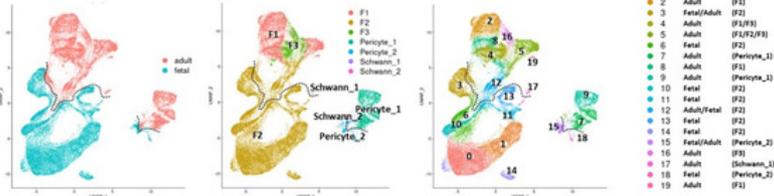
Fibroblasten sind eine vielfältige Population von Zellen mit unterschiedlichen Funktionen, die sich an Umweltsignale anpassen. In Mausstudien wurden mehrere Fibroblasten-Subtypen identifiziert, von denen einige mit regenerativen Prozessen in der Entwicklung und Wundheilung in Verbindung gebracht werden.

Um pro-regenerative Fibroblasten in menschlicher Haut zu identifizieren, wurden vorhandene Einzelzellsequenzierungsdaten von menschlicher Haut analysiert und mit bekannten Daten aus Mausstudien verglichen. Daraus ergaben sich drei Fibroblasten-Cluster, die sich zwischen fötalen und adulten Zellen unterschieden. Durch die Zuordnung von Markergenen aus Mausstudien konnte gezeigt werden, dass bestimmte fötale Subcluster den Fibroblastenpopulationen der Maus ähneln. Pro-regenerative Markergene, die in Rentiergeweihfibroblasten identifiziert wurden, wurden ebenfalls in die Analyse einbezogen und in Fibroblastensubclustern humaner fötaler Haut gefunden. Weiterhin wurden in den Fibroblastensubclustern adulter humaner Haut unterschiedliche Expressionsprofile identifiziert, die auf mögliche unterschiedliche Funktionen hinweisen.

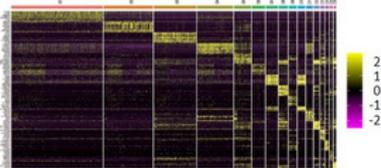
Darüber hinaus wurden Hautkulturmodelle entwickelt, um die Verträglichkeit, Integration und Wirksamkeit eines pro-regenerativen Wundverbands zu testen. Hierzu zählt ein neues *ex-vivo* Wundheilungsmodell aus menschlichen Hautproben, das alle drei Schichten der Haut umfasst und durch spezielle Medien in Langzeitkultur gehalten werden kann. Das *ex-vivo*-Wundheilungsmodell mit menschlicher Haut wird für die präklinische Prüfung der Wundaufgabe verwendet. Wir sind eine neue Industriekooperation mit der Firma HAN Biomedical eingegangen, welche uns bereits klinisch genutzte Biomaterialien für die Einbindung der pro-regenerativen Fibroblasten liefert. Als Ergebnis dieser Zusammenarbeit gründete HAN ein europäisches Forschungsbüro in Leipzig. Weitere Studien sind erforderlich, um die Fibroblastencluster zu charakterisieren und die Integration der Zellen in das Hautgewebe zu bestätigen.



A UMAP definition of human fibroblast subclusters



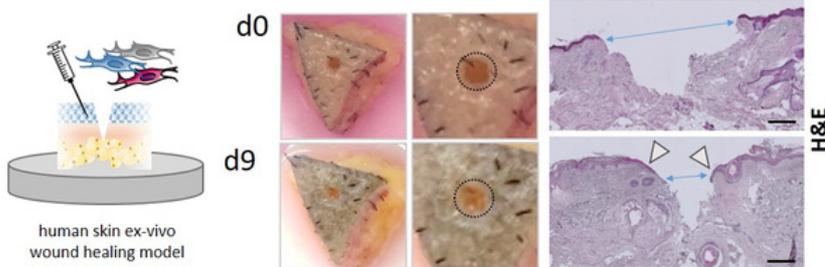
B Marker genes in human fibroblast subclusters



C Predicted functions in STRING-analysis

subcluster	Gene function	Overall function
2-4-8	Regulation wound healing Regulation of development Organ development ECM organization	Regeneration
12	Regulation of developmental process / differentiation Regulation lipid biosynthesis	Differentiation
5-16-19	GAGs binding Collagen binding Growth factors binding Regulation of cell proliferation	Signalling

Functional testing in pre-clinical models



Identifizierung und Charakterisierung humaner, regenerativer Fibroblasten. Durch eine Biopsie wird gesunden, humanen Spendern Haut entnommen und die verschiedenen Fibroblasten-Subpopulationen mittels Single-Cell-Sequenzierung identifiziert und mit bereits bestehenden Datensätzen verglichen. Die Fibroblasten Subpopulationen werden dann, anhand ihrer Eigenschaften (u.a. der Oberflächenmarker) in funktionelle Gruppen geteilt. Die regenerativen Eigenschaften der entsprechenden Populationen werden dann in präklinischen Modellen getestet und verifiziert.



MSC-PreStiGe

Das Projektziel von MSC-PreStiGe besteht in der Entwicklung einer industriellen Wertschöpfungskette für Mesenchymale Stromazellen (MSCs), samt Wirkstoffproduktion, Arzneimittelproduktion und klinische Anwendung.

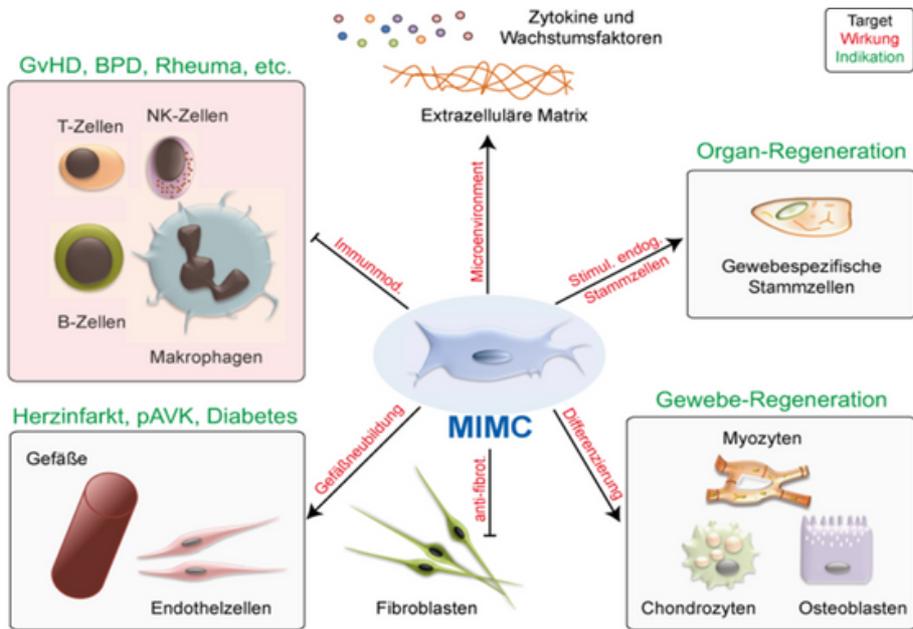
Der neu entwickelte Wirkstoff Desacell® macht sich die immunmodulatorischen Fähigkeiten von MSCs aus Nabelschnurgewebe zunutze. Durch deren enormes Expansionspotenzial können mit Zellprodukten aus einer Nabelschnur mehrere Patienten behandelt werden, wobei der initiale Schwerpunkt auf der schweren akuten Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation liegt.

Projektleitung: Mario Rüdiger

Partner: Technische Universität Dresden, Universitätsklinikum Dresden, DKMS Stammzellbank gGmbH, MDTB Cells GmbH

Um Desacell® als ein neuartiges MSC-basiertes Therapeutikum zu etablieren, wurde zunächst der gesamte Zielprozess aus dem etablierten Proof-of-Concept herausgearbeitet und die Abweichungen zum zukünftigen Hersteller identifiziert. Des Weiteren wurden GMP-konforme Lösungsansätze zum Aufheben dieser Unterschiede entwickelt und die Spezifikationen für die industrielle Skalierung sowie ein Umsetzungsplan für den Prozess-Transfer erarbeitet. Die Durchführung inklusive der notwendigen Begleitinvestitionen konnte folglich gestartet werden.

Darüber hinaus wurden die Voraussetzungen für eine potenziell gezielte klinische Intervention mit Desacell® sowie ergänzende Aktivitäten für weitere Wertschöpfungsstufen und Produkte geschaffen, um den internationalen Einsatz von Desacell® in groß angelegten Studien und anschließenden Zulassungsanträgen für Indikationen mit hohem medizinischen Bedarf vorzubereiten. Dazu gehören Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zur Vorhersage des potenziellen Erfolgs der klinischen Anwendung von Desacell® sowie die Charakterisierung der Wirkungsweise von Desacell® durch die Etablierung und Validierung eines Effektorzell-freien, hochgradig reproduzierbaren, standardisierten und automatisierbaren Qualitätskontrolltests auf der Basis von Fas-Ligand-Stimulation, der die Bestimmung der entzündungshemmenden Kapazität von MSC aus Nabelschnurgewebe (UC-MSC) ermöglicht.



Wirkmechanismen, Zielzellen und Indikationen von MSC (nach Raynaud et al., The Necessity of a systematic approach for the use of MSCs in the clinical setting. Stem Cells Int, 2013. 2013: p. 892340.)



Beispielbilder aus der Herstellung



xMac

Das xMac-Projekt konzentriert sich auf die Entwicklung eines GMP-konformen Herstellungsprozesses für sich selbst erneuernde menschliche Makrophagen aus induzierten pluripotenten Stammzellen für klinische Prüfpräparate gegen solide Tumore, Infektionskrankheiten und Lungenerkrankungen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf breit einsetzbaren Makrophagenpräparaten für die allogene Transplantation.

Projektleitung: Michael H. Sieweke

Partner: Technische Universität Dresden

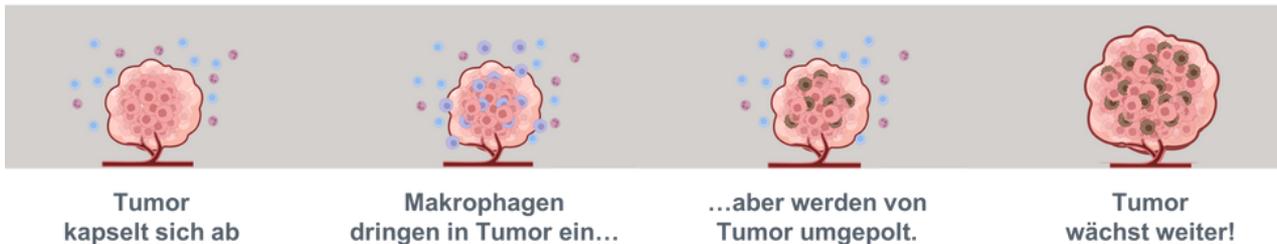
Das xMac-Projekt entwickelt selbst-erneuernde menschliche Makrophagen für die allogene Transplantation. Die Aktivierung der Selbsterneuerung in humanen Makrophagen beseitigt ein wesentliches Hindernis für deren therapeutische Anwendung, da Makrophagen im Gegensatz zu T-Zellen bisher nicht *ex vivo* vermehrt werden konnten. Mit unserem Protokoll ist es uns gelungen, die Ausbeute dieser Zellen um mindestens den Faktor 50 zu erhöhen.

Makrophagen sind außerdem ein sehr plastischer Zelltyp und können einen pro-inflammatorischen, einen Anti-Tumor-Zustand oder, besonders in Tumoren, einen tumorfördernden Polarisationszustand annehmen. Wir haben spezifische Transkriptionsfaktoren in sich selbst erneuernden Makrophagen entfernt, die bei diesem Prozess eine wichtige Rolle spielen. Diese selbsterneuernden, genetisch veränderten Makrophagen sind resistent gegen die tumorinduzierte, pro-tumorigene M2-ähnliche Polarisierung und werden für die Krebstherapie besonders nützlich sein.

Bioinformatische und funktionelle Analysen dieser modifizierten selbsterneuernden Makrophagen zeigen, dass die M1-Polarisierung beibehalten wird und sie resistent gegen die tumorinduzierte M2-Polarisierung sind. Unsere Daten deuten darauf hin, dass diese Zellen eine wirksame, antitumorale Aktivität haben werden und bildeten die Grundlage für eine neue Patentanmeldung.

Darüber hinaus haben wir Fortschritte bei der Entwicklung eines Makrophagen-Produktionsprozesses in xeno-freiem Medium bis zur Ernte am Tag 15 nach der Induktion der embryoiden Körperchen (einem Zwischenprodukt in unserer Makrophagen-Produktion) gemacht. Beim Science4Life Venture Cup - dem wichtigsten Businessplan-Wettbewerb für die Life Sciences in Deutschland - konnten wir in der Businessplan-Phase den vierten Platz (von 87 teilnehmenden Teams) belegen und uns damit gegen starke Konkurrenz durchsetzen! Dies ist ein wichtiger Schub für unsere Ambitionen, ein Unternehmen auf der Basis der sich selbst erneuernden menschlichen Makrophagen zu gründen.

Warum Makrophagen?



DKO-Makrophagen lassen sich nicht mehr umpolen!

Makrophagen, in denen Transkriptionsfaktoren, die in den Selbsterneuerungsprozess involviert sind, ausgeschaltet wurden (Double-Knockout-Makrophagen, DKO-Makrophagen) lassen sich nicht mehr vom Tumormilieu umprogrammieren.



OPTIX

Im Rahmen des OPTIX-Projekts soll ein optimiertes Herstellungsverfahren für die Antikörper-modifizierte Zelltransplantation (Palintra®) entwickelt und klinisch umgesetzt werden. Ziel ist es, die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (GvHD) bei der Behandlung hämatologischer Neoplasien zu reduzieren und gleichzeitig den Graft-vs-Leukämie-Effekt zu erhalten.

Projektleitung: Tcell Tolerance GmbH, Lilly Stahl

Partner: Fraunhofer IZI, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Dresden, Klinikum Chemnitz

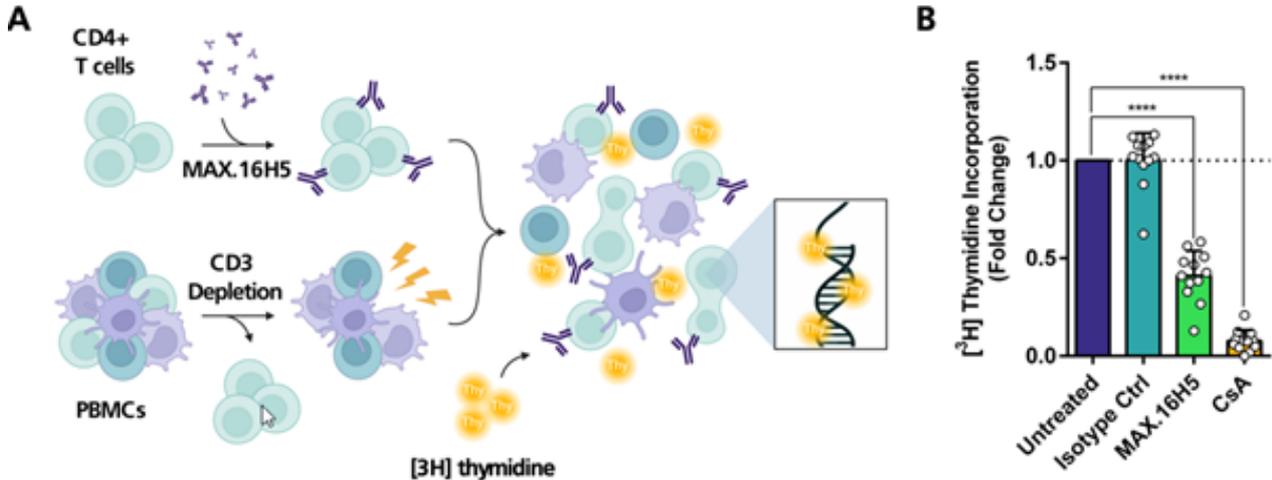
Mit Palintra® wurde eine neuartige Therapiestrategie für die GvHD-Prävention mittels Ex-vivo-Inkubation eines allogenen Zelltransplantats mit dem Anti-CD4-Antikörper MAX.16H5 zu einem Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) entwickelt. Im Rahmen des OPTIX-Projektes sollen mehrere Meilensteine zum klinischen Einsatz von Palintra® erarbeitet werden:

Für die GMP-konforme Produktion des MAX.16H5-Antikörpers wurde zunächst eine Master Cell Bank (MCB) von der AG GMP-Biopharmazeutika des Fraunhofer IZI erfolgreich hergestellt. Derzeit wird die Herstellung der ersten GMP-Charge des Antikörpers MAX.16H5 vorbereitet, um damit die Prozessentwicklung und Validierung der Herstellung des ATMP Palintra® sowie eine GLP-Sicherheitsstudie vorzunehmen.

Mit bisher zur Verfügung stehendem Antikörper-Material aus GMP-Probechargen konnte der Palintra®-Herstellungsprozess optimiert werden. Die Aufklärung des Wirkmechanismus des MAX.16H5-Antikörpers ist weitgehend abgeschlossen, wofür ein Proliferationsassay als In-vitro-Funktionstest unter Verwendung von primärem Spendermaterial entwickelt wurde. Durch die Inkubation des Antikörpers mit dem Zelltransplantat werden CD4+ T-Zellen abgesättigt und deren Proliferation inhibiert, was den prinzipiellen Wirkmechanismus der GvHD-Reduktion darstellt.

Hierbei wurden Biomarker identifiziert, die bei Inkubation von T-Zellen mittels des MAX.16H5-Antikörpers herunterreguliert werden. Diese Arbeiten sind derzeit bei Frontiers in Immunology in Begutachtung. Für einen möglichen Einsatz als Freigabe-relevanten Assay wurde zudem der Proliferationsassay auf Zelllinien für eine bessere Validierbarkeit übertragen.

Zur Verbesserung der Qualitätskontrolle von Zell-basierten Medikamenten (z. B. Palintra®) wurde ebenso ein funktioneller Software-Demonstrator "AI Flow Software Algorithm" für die automatisierte Analyse von durchflusszytometrischen Messungen entwickelt. Des Weiteren wurden bereits Daten bzgl. des Einsatzes des MAX.16H5-Antikörpers zur Vermeidung eines potentiellen Zytokin-Release-Syndroms bei der CAR-T-Zell-Therapie in vitro erarbeitet.



Hemmung der Proliferation von CD4+ T-Zellen durch MAX.16H5 in einem funktionellen In-vitro-Assay (aus Roth et al., *Frontiers in Immunology*, under Review). A) Versuchsaufbau: CD4+ T-Zellen wurden in einem Kokulturassay mit Zellen eines zweiten Spenders stimuliert. Die Analyse der Proliferation der CD4+ T-Zellen basiert auf dem Einbau des radioaktiven Nukleosids [3H]-Thymidin in das Genom der proliferierenden Zellen. B) Der [3H]-Thymidin-Einbau ist nach MAX.16H5- und Ciclosporin A (CsA)-Behandlung von CD4+ T-Zellen deutlich reduziert. Dargestellt ist die relative Veränderung des [3H]-Thymidin-Einbaus im Vergleich zur unbehandelten Gruppe (Mittelwert \pm SD, N = 12).



ECP-CAR

Im Projekt ECP-CAR wird die Analyse zellulärer Subpopulationen inklusive ihrer molekularen Profile und Effektorfunktionen in einem zelltherapeutischen *real-world* System einer klinischen Studie zu den Effekten einer implementierten extrakorporalen Photopherese (ECP) durchgeführt. Das Verfahren der ECP, welches aus anderen Indikationen, wie der Behandlung einer Graft-vs-Host Erkrankung nach allogener Stammzelltransplantation, in Effektivität, Sicherheit und Wirkmechanismus gut bekannt ist, stellt sich aktuell nicht als regulärer Bestandteil der Sequenz der therapeutischen Applikation von CAR-T-Zellen dar. Als innovative Intervention wird hier nun eine ECP als präparative, immunmodulatorische Komponente der CAR-T-Zell-Behandlung vorangestellt. Neben positiven Effekten auf klinische Endpunkte, wie z.B. eine Reduktion inflammatorischer Nebenwirkungen, sind auch positive Effekte auf die *in-vivo* Expansion, Persistenz und Funktionalität der CAR-T-Zellen zu vermuten.

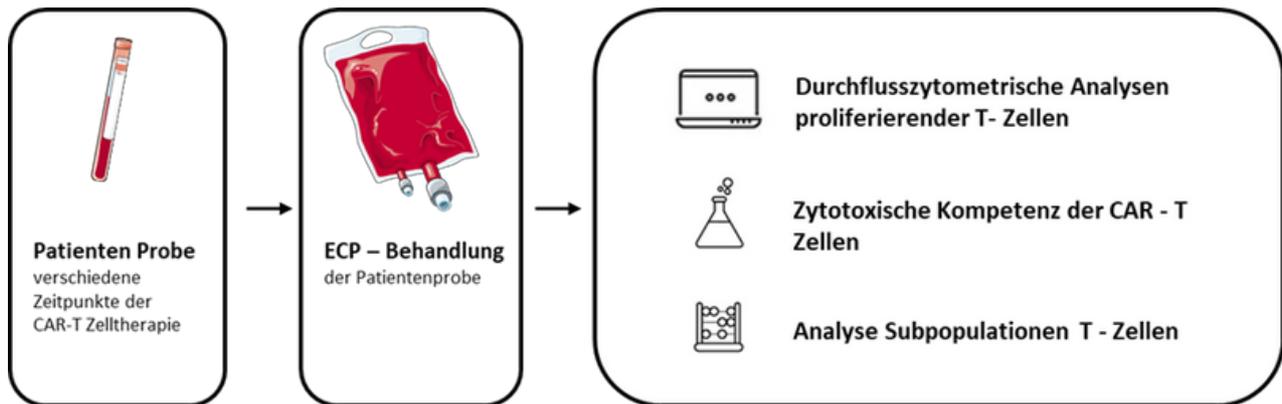
Projektleitung: Vladan Vucinic

Partner: Universitätsklinikum Leipzig, Universität Leipzig, Universitätsklinikum Dresden

Der Kern der Arbeit war ursprünglich eine Studie-zu-Studie-Analyse der Auswirkungen der ECP-Behandlung in Kombination mit einer CAR-T-Zelltherapie auf zelluläre Subpopulationen einschließlich ihrer molekularen Profile und Effektor-Funktionen. Als innovative Intervention sollte die ECP der CAR-T-Zell-Infusion als vorbereitende, immunmodulatorische Komponente vorausgehen. Dieses neuartige klinische Verfahren sollte als Teil einer nicht antragsfinanzierten prospektiven Interventionsstudie (PhotoCAR, Phase I/II) in der CAR-T-Zelltherapie eingesetzt werden.

Leider konnte die Photo-CAR-Studie nicht wie geplant starten, da das ECP-Verfahren vom PEI als ATMP und in Kombination mit CAR-T-Zellen als Prüfpräparat eingestuft wurde. Zur Klärung und Diskussion wurde eng mit dem PEI zusammengearbeitet, wobei die Vorlage von Literaturdaten und eigenen Ergebnissen der genannten Assays die Chancen für die Durchführung und den Start der PhotoCAR-Studie erhöhen sollten. Leider überschreiten die Anforderungen des PEI die verfügbaren Kapazitäten zur Durchführung einer akademischen Studie.

Daher wurde eine Vorhabensänderung des ECP – CAR Projektes erstellt. Das Projekt wird durch Generierung von Daten und Aufklärung des genauen Wirkmechanismus der ECP zur perspektivischen Anwendung eines ECP Verfahren vor einer CAR-T Zellgabe genutzt. Es werden hierbei Proben von verschiedenen Zeitpunkten von aktuell in der Klinik behandelten Patienten entnommen und diese einer ECP-Behandlung unterzogen. Hierbei werden die Zellpopulationen, die Proliferation der T-Zellen, die Apoptose sowie die zytotoxische Kompetenz der CAR-T Zellen untersucht.



Vorgehensweise zur Untersuchung des immunmodulatorischen Effekts einer ECP-Behandlung vor und während der CAR-T-Zelltherapie



TheraSTAR

TheraSTAR entwickelt theranostische, also für die Therapie und Diagnostik bedeutsame Targetmoleküle, welche vielseitig für die Tumormikromilieus, die Tumor- und Therapieverlaufskontrolle durch diagnostische Bildgebungsverfahren sowie die Radionuklidtherapie einsetzbar sind.

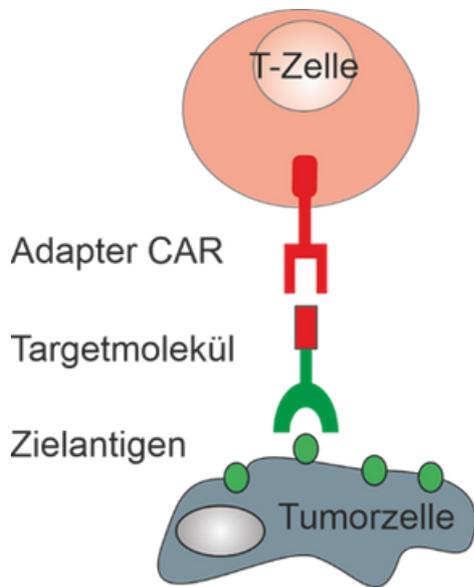
Projektleitung: Anja Feldmann

Partner: Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf

Für eine effektive und sichere Tumorerkennung und -therapie, entwickeln wir „gated positive“ (GP) und „gated inhibitory“ (GI) Adapter-CAR (RevCAR) Plattformen, die aus zwei Hauptkomponenten bestehen: den Targetmolekülen (TMs) und den GP/GI-CAR-T-Zellen. Die Besonderheit ist, dass GP/GI-CAR-T-Zellen ausschließlich vermittelt durch die löslichen TMs Tumorzellen erkennen und töten können. Die TMs bestimmen die Tumorspezifität der GP/GI-CAR-T-Zellen und ermöglichen, dass deren Aktivität nach Bedarf an- und ausgeschaltet werden kann.

Die Entwicklung der Plattformen beinhaltet die Generierung von neuartigen, bispezifischen Targetmolekülen (bsTMs), welche die Adapter CAR-T-Zellen spezifisch gegen Tumor-assoziierte Antigene oder „Immune Checkpoint“ Moleküle ausrichten. Dabei soll das Tumormikromilieu so moduliert werden, dass Immuntherapien begünstigt werden.

Bisher wurden neuartige TMs erfolgreich konstruiert, eukaryotisch exprimiert und mittels Affinitätschromatographie gereinigt. Außerdem wurden GP/GI-CAR-T-Zellen durch lentivirale Transduktion im Zellkulturmaßstab erfolgreich generiert. Beide Komponenten wurden manuell in ausreichender Menge und Qualität für präklinische Untersuchungen hergestellt. Für präklinische Machbarkeitsstudien haben wir Tumorzelllinien verwendet, die das Zielantigen nativ auf ihrer Oberfläche präsentieren sowie reproduzierbare Zellkulturmodelle etabliert, die das Zielantigen nach genetischer Modifikation durch lentivirale Transduktion rekombinant exprimieren.

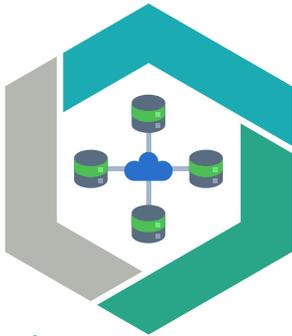


Schematische Darstellung der “gated positive” (GP) und “gated inhibitory” (GI) Adapter CAR (RevCAR) Plattform zur Tötung von Tumorzellen und Modulation des Tumormikromilieus. T-Zellen werden gentechnisch modifiziert, so dass sie Adapter CARs exprimieren. Diese GP/GI-CAR-T-Zellen benötigen ein Targetmolekül, um Tumorzellen zu erkennen und zu töten, die ein bestimmtes Zielantigen präsentieren (z. B. Tumor-assoziierte Antigene oder „Immune Checkpoint“ Moleküle).

Bisher konnten wir erfolgreich in Zellkulturversuchen zeigen, dass GP/GI-CAR-T-Zellen in Kombination mit den neuen TMs spezifisch und effizient Antigen-exprimierende Tumorzellen zerstören können. Die Aktivität GP/GI-CAR-T-Zellen ist dabei strikt von der Anwesenheit geeigneter TMs abhängig.

Technologie-Plattformen

Die drei Technologie-Plattformen stellen den 12 F&E-Projekten technische sowie regulatorische Unterstützung zu Verfügung.



OMICS

Hochmoderne, zelluläre und molekulare Messverfahren sowie Datenverarbeitung und -interpretation, Biomarker, Patientenstratifizierung



SYSTEMS

Integrierte Prozesse, maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz für die automatisierte Herstellung



CLINICS

Bündelung und Vernetzung klinischer Expertise, Beratung bei klinischen Studien, Translation innovativer Therapien in die klinische Praxis



OMICS

Die Aufgabe von SaxoCellOMICS besteht darin, eine gemeinsame Plattform bereitzustellen, die modernste zelluläre und molekulare Messtechniken, Datenverarbeitung sowie -interpretation umfasst. Diese Plattform soll die Entwicklung und Herstellung von Gen- und Zelltherapeutika unterstützen, indem sie effiziente Verfahren für die Überwachung von Therapien, die Identifizierung von Wirkmechanismen und neuen Targets sowie die Entwicklung von Qualitätskriterien für die Herstellung und die Entwicklung prädiktiver Biomarker bereitstellt. Durch die enge Zusammenarbeit mit anderen SaxoCell-Partnern trägt SaxoCellOMICS zur Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit der Unternehmen in der SaxoCell-Region bei.

Projektleitung: Kristin Reiche & Ezio Bonifacio

Partner: Fraunhofer IZI, Technische Universität Dresden, Universität Leipzig, ecSeq GmbH

Im Jahr 2022/23 wurde eine umfassende Liste relevanter Methoden und Technologien erstellt und allen SaxoCell-Partnern über die Website im Mitgliederbereich zur Verfügung gestellt. Dieser Prozess wurde in Zusammenarbeit mit den SaxoCellOMICS-Partnern und dem SaxoCellHub durchgeführt.

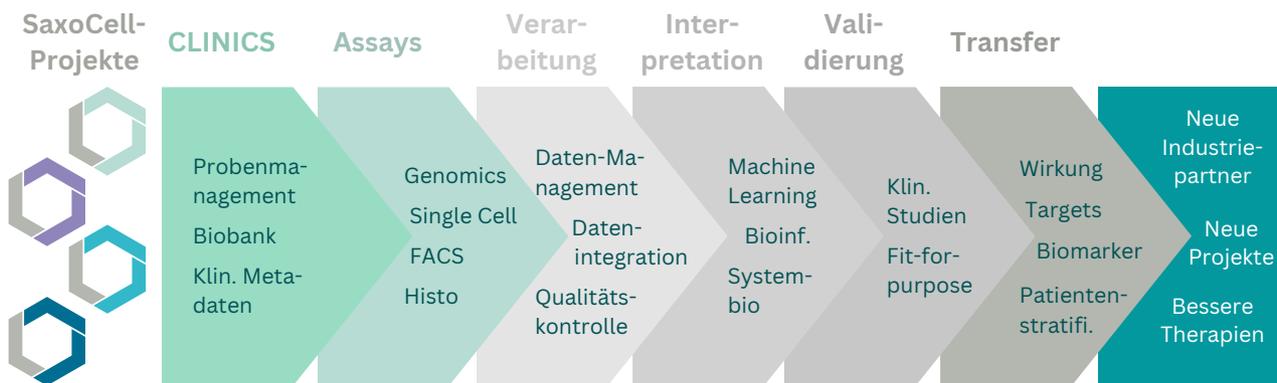
Darüber hinaus wurden Empfehlungen und Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für die Probenentnahme und -verarbeitung entwickelt und harmonisiert. Bestehende Arbeitsabläufe wie Durchflusszytometrie und Transkriptom-Sequenzierung wurden als Vorlagen verwendet. Die Harmonisierung wird zwischen den Produktionsstätten TUD und IZI in Zusammenarbeit mit SaxoCellCLINICS durchgeführt. Darüber hinaus werden SOPs und Richtlinien für die Datengenerierung und -analyse ausgewählter Assays entwickelt.

Ein weiterer wichtiger Schritt war die Erstellung einer Beschreibung der verfügbaren experimentellen Arbeitsabläufe und Analysetypen sowie einer Kostenmatrix. Diese Matrix wird die Beratung und Kostenkalkulation für SaxoCell-Projekte ermöglichen.

Ein Schwerpunkt des Projekts ist die Koordinierung und Harmonisierung der an den verschiedenen Standorten verfügbaren Methoden, z. B. Durchflusszytometrie (FACS) oder RNAseq, durch die Durchführung von Laborvergleichen zwischen den SaxoCellOMICS-Partnern, um die Übereinstimmung der Messungen zwischen den Standorten zu ermitteln und gegebenenfalls zu verbessern. Die Planung für diese Ringversuche hat bereits begonnen, und es wurden Proben identifiziert und Methoden für die Probenverarbeitung festgelegt.

Außerdem wurden konkrete Prozesse für die Integration von SaxoCellOMICS in ausgewählte Projekte wie ECP-CAR, UltraCAR-T, MSC-PreStiGe und CAR-NK4.0 entwickelt. Es wurden Kontakte zu acht SaxoCell-Projekten geknüpft, um Projektpläne zu besprechen und Bedürfnisse zu ermitteln. Darüber hinaus wurden in Zusammenarbeit mit einer lokalen Forschungsgruppe erfolgreiche Pilotexperimente mit Einzelzelltechnologien durchgeführt. Der Datenmanagementplan, der in SaxoCellOMICS entwickelt wurde, regelt die GDPR-konforme Sammlung, Speicherung und Handhabung von Daten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Zusammenarbeit mit dem NFDI-Konsortium GHGA (German Human Genome Phenome Archive). SaxoCellOMICS wird von der Infrastruktur des GHGA profitieren und als Brücke dienen, um Projektdaten gemäß den GHGA-Richtlinien zu verwalten. Darüber hinaus hat SaxoCellOMICS Kurse angeboten, um Wissenschaftler im Bereich der (Einzelzell-)Transkriptomik zu schulen. Zudem wurde ein Galaxy Server eingerichtet, der es den Wissenschaftlern ermöglicht, ihre Daten aus der Transkriptom-Sequenzierung zu analysieren.



Darstellung der in SaxoCellOMICS gebündelten Technologien und Kompetenzen sowie ihrer Interaktion mit SaxoCell-Projekten, um die Entwicklung und Herstellung von Gen- und Zelltherapeutika zu begleiten und neue Handlungsfelder für Industrie und Wissenschaft zu schaffen.

Insgesamt hat SaxoCellOMICS durch die Identifizierung eines breiten Spektrums von Methoden und Technologien, die Entwicklung von SOPs, die Koordinierung der Zusammenarbeit zwischen den Partnern und die Förderung der Integration in spezifische Projekte erhebliche Fortschritte erzielt.



SYSTEMS

Das Ziel von SaxoCellSYSTEMS ist der Aufbau einer Automatisierungsplattform für die Herstellung von Zelltherapeutika (ATMPs) im SaxoCell-Cluster.

Projektleitung: Stephan Fricke & Ulrich Blache

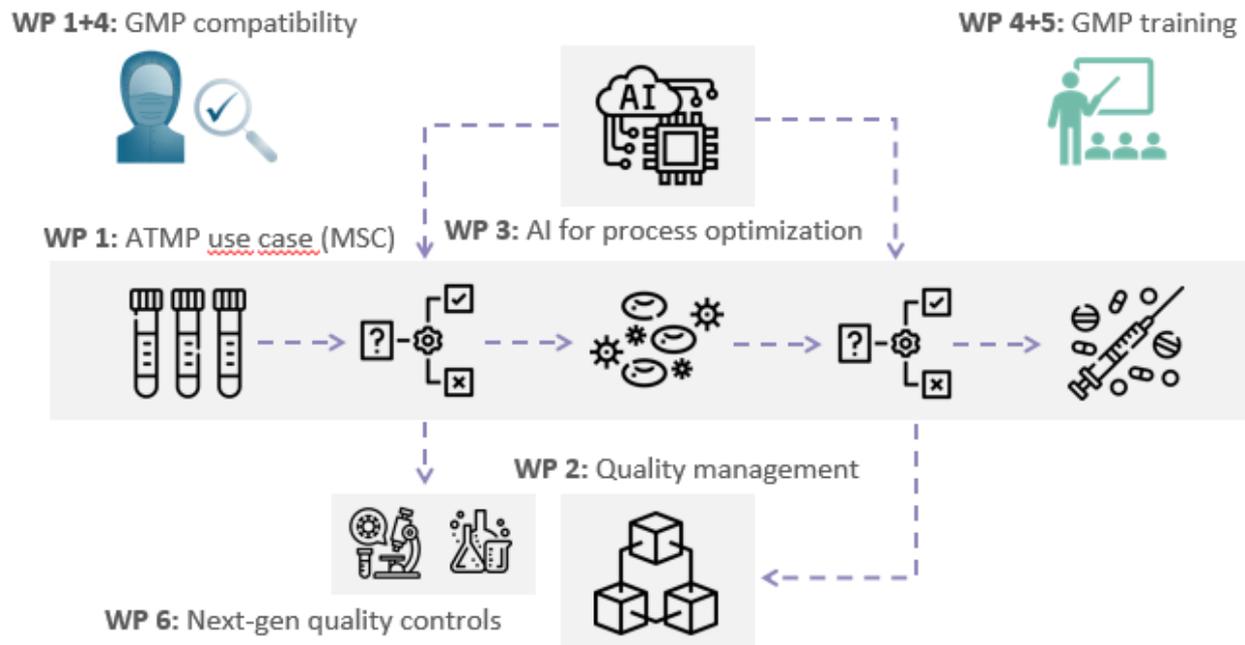
Partner: Fraunhofer IZI, ICCAS Universität Leipzig, Technische Universität Dresden

SaxoCellSYSTEMS hat die Etablierung einer Automatisierungsplattform für die Herstellung von Zellprodukten (ATMPs) des SaxoCell-Clusters zum langfristigen Ziel. In der aktuellen Umsetzungsphase (2021-2024) liegt der Fokus auf der Entwicklung eines Konzepts zur automatisierten Herstellung von Zelltherapeutika, der Evaluierung von Methoden der Künstlichen Intelligenz (KI) für die Automatisierung, der Integration eines intelligenten Qualitätsmanagements und der Entwicklung neuer Qualitätskontrollen. Des Weiteren erarbeitet das Konsortium GMP-Schulungskonzepte.

Zu den bisher erzielten Ergebnissen gehören u.a. die Kartierung von GMP-konformen Automatisierungsherausforderungen, die Erstellung eines Schulungskonzepts für GMP-Personal, die Erstellung eines Kompetenzatlas, die Veröffentlichung und Einreichung wissenschaftlicher Aufsätze sowie die Klärung von Aspekten der Systemarchitektur.

Derzeit wird insbesondere der Anwendungsfall für die Herstellung Mesenchymaler Stromazellen (MSCs) in enger Kooperation mit dem SaxoCell-Projekt MSC-PreStiGe betrachtet. In diesem Zusammenhang wurde ein generisches Denk- und Designmodell formuliert und kritische, digitale Schnittstellen identifiziert. Darüber hinaus wurden Fortschritte bei der Entwicklung von KI-Modellen zur Bestimmung der Konfluenz und zur Analyse von Impedanzmessungen von MSCs in 3D-Kulturen erzielt. Die Anforderungen an die Überwachungsparameter für den Anwendungsfall der Expansion von MSCs wurden ermittelt und geeignete Zellkulturmodelle bestimmt. Mikrokavitäten-Arrays für 3D-Zellkulturmodelle wurden hergestellt und erste Testmessungen durchgeführt.

Die Erstellung von GMP-Schulungsmodulen ist erfolgt und eine Zusammenarbeit mit dem SaxoCell Hub zur Nutzung des Bildungsportals wurde etabliert.



Schema der Aufgabenbereiche von SaxoCellSYSTEMS in Form von Work-Packages (WPs).

Insgesamt hat SaxoCellSYSTEMS in der aktuellen Umsetzungsphase erhebliche Fortschritte erzielt und eine solide Grundlage für den Aufbau einer Automatisierungsplattform gelegt. Die Zusammenarbeit mit anderen Partnern und die Entwicklung praktischer Lösungen stehen im Mittelpunkt, um das Konzept in den kommenden Phasen umzusetzen und auf andere ATMPs zu übertragen.



CLINICS

SaxoCellCLINICS wurde gegründet, um Ressourcen und Dienstleistungen für innovative Forschungsprojekte mit klinischer Relevanz im SaxoCell-Cluster bestmöglich bereitzustellen. Die Plattform fungiert sowohl als klinischer Ansprechpartner für Projektpartner als auch als Schnittstelle zwischen Forschungseinrichtungen, Behörden, Industrie und anderen Plattformen im Cluster.

Projektleitung: Uwe Platzbecker & Silke Gloaguen

Partner: Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Dresden, Zentrum für Klinische Studien Leipzig (ZKS), Koordinierungszentrum Klinische Studien Dresden (KKS)

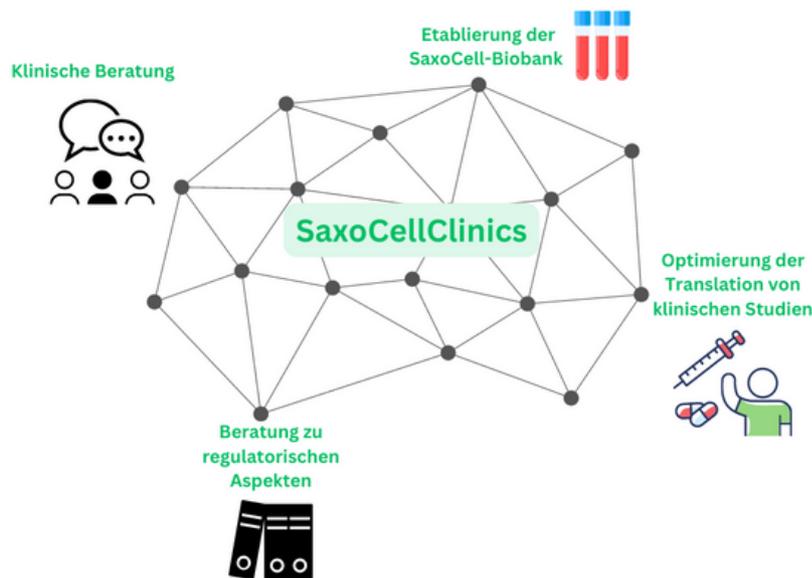
Die spezifischen **Ziele der Plattform** sind wie folgt definiert:

1. Etablierung einer zentralen Koordinationsstruktur für klinische und regulatorische Aspekte im Bereich der Gen- und Zelltherapie im SaxoCell-Cluster.
2. Optimierung der Translation von klinischen Studien der Phasen 1-3 im Bereich der Zell- und Gentherapie.
3. Beratung und Aufbau von Netzwerken.
4. Aufbau eines Registers und Harmonisierung des Biobankings (SaxoCell-Bio) für Zell- und Gentherapien in Sachsen.

Die Plattform SaxoCellCLINICS hat bereits wichtige Fortschritte gemacht. Es wurden feste Ansprechpartner mit klaren Aufgaben benannt, darunter Uwe Platzbecker als wissenschaftlicher Leiter, der vor allem für klinisch-wissenschaftliche Fragen und Studiendesigns zuständig ist. Silke Gloaguen leitet die koordinativen Aktivitäten der Plattform, während Janine Kirchberg ein wichtiges Bindeglied zwischen spezifischen Clusterprojekten und der Plattform ist.

Mitarbeiter der SaxoCellClinics-Plattform nehmen regelmäßig an Clustertreffen teil und stehen als Ansprechpartner für Projekte und Arbeitsgruppen im Cluster zur Verfügung. Die Plattform konzentriert sich auf die Schulung und Beratung der Partner bei klinischen Studien sowie auf die Unterstützung in späteren präklinischen Phasen. Sie arbeitet eng mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), der Landesdirektion und anderen Behörden zusammen.

Im Hinblick auf die konkrete Vorbereitung der klinischen Arbeit hat die SaxoCellCLINICS-Plattform bereits verschiedene Maßnahmen ergriffen. Sie kooperiert eng mit dem SaxoCell-Projekt „ECP-CAR“, das an der Entwicklung einer klinischen Studie mit CAR-T-Zellen arbeitet und auch Patientenproben für translationale Analysen im Rahmen von CAR-T-Zelltherapien bereitstellt, um die Wirkung einer ECP-Behandlung im Rahmen einer derartigen Therapie zu verstehen. Die Plattform unterstützt zudem die Planung einer Studie zur CAR-NK-Zelltherapie bei myelodysplastischen Neoplasien (MDS) / akuter myeloischer Leukämie (AML). Für das ECP-CAR-Projekt arbeitet die Plattform am Antrag auf Herstellungserlaubnis für das ECP-Verfahren und korrespondiert regelmäßig mit dem PEI.

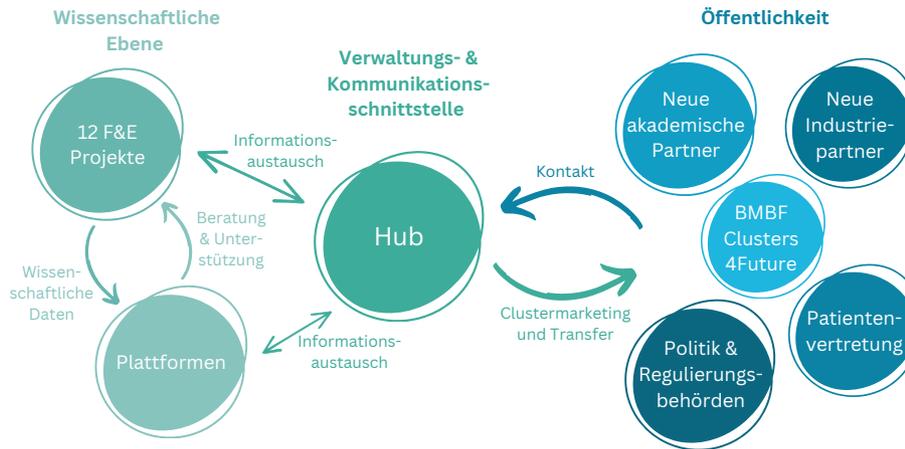


Die Aufgabenbereiche von SaxoCellCLINICS

Insgesamt hat die SaxoCell-Clinics-Plattform erhebliche Fortschritte bei der Unterstützung und Koordinierung klinischer Studien im SaxoCell-Cluster gemacht. Sie trägt dazu bei, die Umsetzung von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung zu verbessern und eine solide Grundlage für zukünftige klinische Projekte zu schaffen.

Hub

Schnittstelle und Unterstützung



Der SaxoCell Hub stellt die **zentrale Schnittstelle** zwischen den SaxoCell-Projekten, den Technologieplattformen und der Öffentlichkeit dar.

Er unterstützt die SaxoCell-Mitglieder in organisatorischen sowie regulatorischen Dingen und bietet Hilfeleistung rund um das Thema Technologietransfer.

Das Aufgabenfeld des SaxoCellHubs setzt sich dabei aus **drei Kernprogrammen** zusammen:

- Dem **Pipeline Accelerator Program** (PAP), wessen Kern das Projektmanagement, die Identifizierung neuer Projekte sowie die Koordination bestehender und neuer Projekte darstellen.
- Dem **Innovation Culture Program** (ICP), welches sich mit Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Marketing sowie Technologietransfer befasst. Hier wird Unterstützung im Vertrags- und Patentmanagement offeriert, Aus- und Weiterbildungsveranstaltungen organisiert sowie die Innovationskultur gestärkt.
- Dem **Cluster Matching Program** (CMP), welches die Clusterstrategie nachhaltig voranbringt und eine gemeinsame Forschungsinfrastruktur schafft.



Der SaxoCell Hub ist darüber hinaus so strukturiert, dass aus den Kerninstitutionen **TU Dresden**, **Fraunhofer IZI Leipzig** sowie **Universität Leipzig** jeweils Ansprechpartner für Projekte und Plattformen zu Verfügung stehen, um ein niederschwelliges Angebot für Mitarbeiter der jeweiligen Organisation zu schaffen. Derzeit finden Gespräche statt, um auch Vertreter des Klinikum Chemnitz für den Hub zu gewinnen.



Maren Henneken
TU Dresden



Ilka Henze
Fraunhofer IZI



Dorit Teichmann
TU Dresden



Stefanie Binder
Universität Leipzig



Stephanie Wieneke
TU Dresden



Anette Bartsch
Fraunhofer IZI



Ira Illgen
TU Dresden



Nicole Modler
Universität Leipzig



Franziska Friebe-Viehbach
TU Dresden



Alexander Funkner
Fraunhofer IZI



Luisa Brückner
TU Dresden

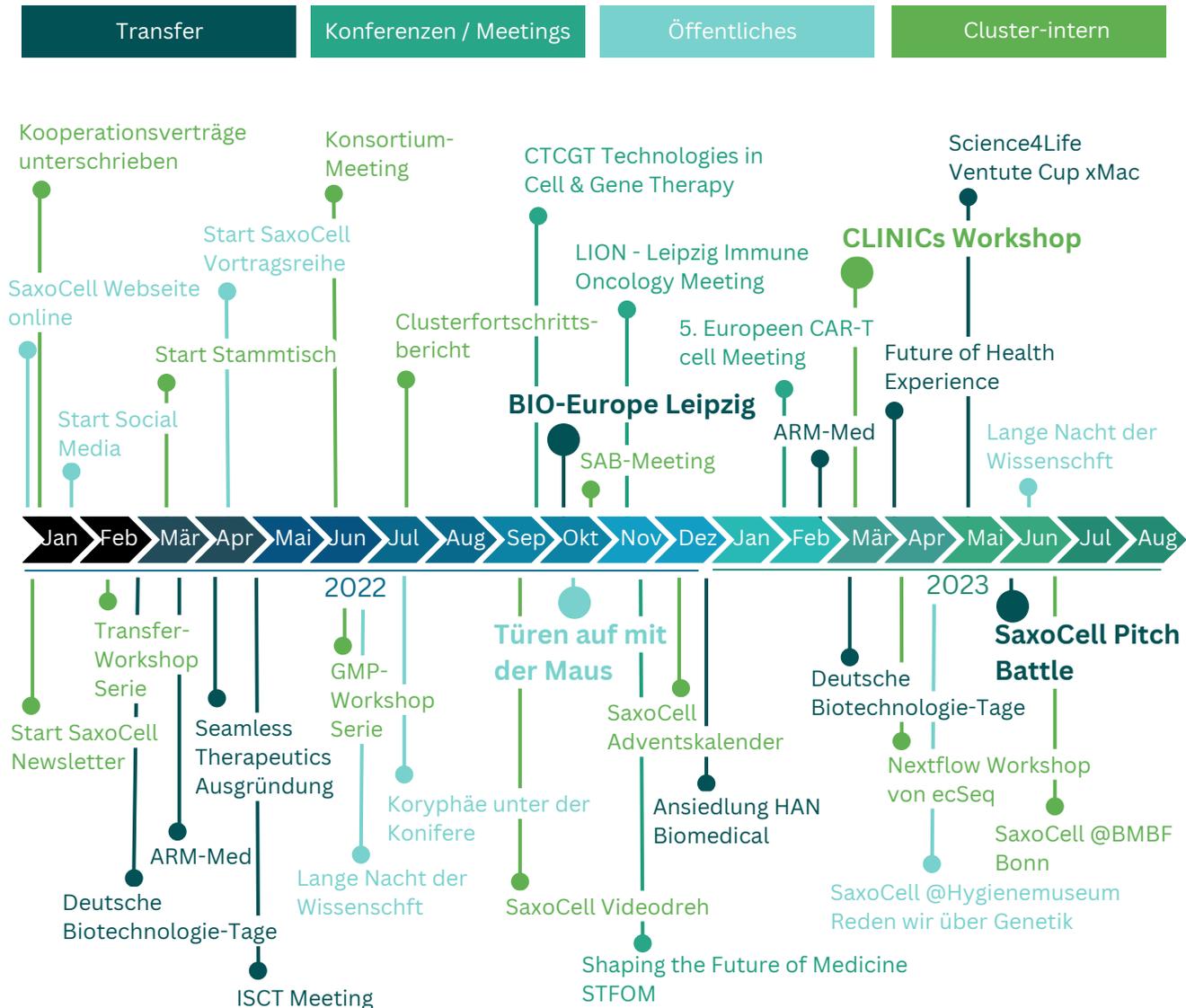


Beatrice Berneck
Universität Leipzig

Durch wöchentliche Hub-interne, digitale Meetings werden aktuelle Aufgaben besprochen und Lösungsansätze erarbeitet, wohingegen langfristige, strategische Aufgaben ein Mal im Quartal in Person entweder in Leipzig oder Dresden diskutiert werden.

SaxoCell Veranstaltungen

Durch Unterstützung des Hub im Zeitraum 2022/2023



Im Folgenden wollen wir vier SaxoCell-Veranstaltungen aus den Bereichen **Transfer**, **Öffentliches** und **Cluster-Internes** kurz porträtieren



**BIO-
EUROPE
2022**



**Türen auf
mit der
Maus**



**CLINICS
Workshop**



**Pitch
Battle**

BIO-Europe 2022

Europas größtes Partneringevent zu Gast in Leipzig

Die BIO-EUROPE ist **Europas größte Industrie- und Partneringmesse** im Bereich Life-Science und Biotechnologie. Im Jahr 2022 fand die BIO-EUROPE mit mehr als 5000 Besuchern aus 66 Ländern erstmalig in Leipzig statt, was uns von SaxoCell eine exzellente Gelegenheit bot, sich auf dem vornehmlich internationalen Parkett zu präsentieren.



Sophia Kolbe (rechts) und Stephanie Wieneke (mitte) vom SaxoCell Hub-Team im Gespräch mit Thomas Kalinski (links), dem Staatssekretär des Sächsischen Wirtschaftsministeriums.

Mit der Unterstützung der Messeorganisatoren Biosaxony e.V. und der EBD-Gruppe konnten wir einen **SaxoCell-Stand** als Teil des sächsischen Gemeinschaftsstandes stellen, an dem sich interessierte Messeteilnehmer im direkten Gespräch mit unseren Hub-Mitgliedern sowie anhand von Printmaterial (Flyer, Jahresbericht) und dem **SaxoCell-Imagefilm** über unsere Aktivitäten informieren konnten. Der sächsische Gemeinschaftsstand befand sich im **Zentrum der Ausstellung**, was uns viele Kontaktmöglichkeiten bot.

Zusätzlich zu unserem SaxoCell-Stand veranstalteten wir auf der Hauptbühne im Ausstellerraum an Tag 2 der 3-tägigen BIO-EUROPE ein **SaxoCell-Symposium**, um SaxoCell reichweitenstark vorzustellen und unsere Wissenschaftler aus den Projekten und Plattformen aber auch unsere Transfermitarbeiter und Sprecher mit den Teilnehmenden ins Gespräch zu bringen. Clustersprecher Ezio Bonifacio eröffnete das gut besuchte Symposium, das von Dorit Teichmann und Thomas Tradler (beide Hub / Transfer) moderiert wurde. Wir hörten interessante Vorträge von Anke Fuchs (AlloCAR-Treg), Sandy Tretbar (OPTIX) und Ulrike Weirauch (SaxoCellOMICS).



SaxoCell-Sprecher Ezio Bonifacio eröffnet das SaxoCell-Symposium

Ein wesentlicher Bestandteil der BIO-EUROPE ist zudem die rege **Partneringaktivität**, die es ermöglicht eine enorme Anzahl unterschiedlicher Player zu vernetzen, um Kooperationsmöglichkeiten auszuloten. In über 60 Partneringgesprächen mit internationalen (Johnson & Johnson, Moderna, CureVac, Eli Lilly) aber auch nationalen (BioNTech, PharmAI, Evonik, IDT Biologica) Firmen konnte unser SaxoCell-Transfer-Team die Bedarfe der jeweiligen Unternehmen im Bereich aktueller Zell- und Gentherapieaktivitäten erfragen und Kooperationsmöglichkeiten ausloten.

Aus den Gesprächen vor Ort ergab sich u.a. konkret eine Zusammenarbeit zwischen der israelischen Firma Aposense mit Wissenschaftlern aus dem SaxoCell-Projekt CARE-NK-AID. Die auf der BIO-EUROPE 2022 gewonnenen Industriekontakte werden regelmäßig gepflegt, um auch in der Zukunft weitere Kooperationsmöglichkeiten zu identifizieren und das Netzwerk stetig und organisch wachsen zu lassen.



Das Hub-Team am SaxoCell-Stand

Türen auf mit der Maus

Die Maus zu Besuch bei SaxoCell am CRTD

Die **Sendung mit der Maus** ist eine der bekanntesten deutschen Fernsehsendungen für Kinder. Vielen von uns ist sie als eine Sendung in Erinnerung geblieben, die uns nicht nur die Welt erklärte, sondern auch die Liebe zu Naturwissenschaften und Forschung weckte.

Jedes Jahr im Oktober lädt Die Maus Institutionen, Museen und Unternehmen ein, ihre Türen für die Öffentlichkeit zu öffnen, bei **Türen auf mit der Maus!**



Die Maus besucht SaxoCell



Volles Haus bei der Veranstaltung Türen auf mit der Maus. SaxoCell lud große und kleine Wissenschaftler-Innen ans CRTD in Dresden, um spielerisch und leicht verständlich das Thema personalisierte Medizin zu ergründen

Unter dem Motto „**Spannende Verbindungen**“ hat SaxoCell im vergangenen Jahr, am 3. Oktober 2022, an Türen auf mit der Maus teilgenommen - mit großem Erfolg. Am Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) zählten wir in vier Stunden rund 170 Besucher, davon etwa die Hälfte Kinder.

SaxoCell Hub Mitglied Luisa Brückner (mitte) bei der Ausbildung zukünftiger Wissenschaftler



Wir haben Pipettierstationen, Mikroskopie-Workshops, Vorträge, Spiele und vieles mehr angeboten und es hat großen Spaß gemacht, mit deutlich **positivem Feedback** von allen Seiten.

SaxoCell Hub Mitglied Anette Bartsch in Reinraumbekleidung mit der Maus

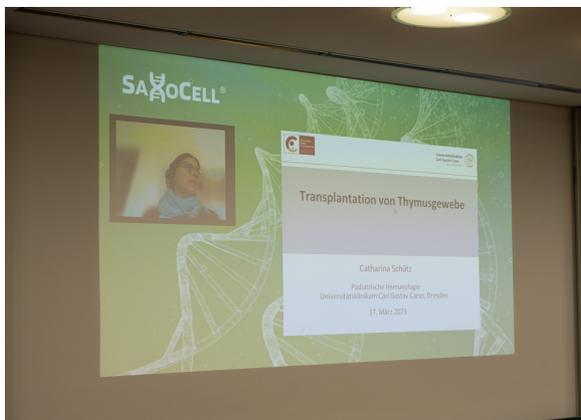
CLINICS Workshop

Klinische Studien mit ATMPs

Der SaxoCell CLINICS Workshop am 16. und 17. März 2023 war ein großer Erfolg. Mit etwa 30 Teilnehmenden in Leipzig sowie ca. 100 online Zugeschalteten konnten wir ein großes Publikum erreichen, das lernen wollte, wie man eine **klinische Studie** aufbaut und durchführt, insbesondere im Hinblick auf ATMP First-in-Human Studien. Organisiert wurde der Workshop von Silke Gloaguen, Janine Kirchberg und unserem SaxoCell Sprecher Uwe Platzbecker, die gemeinsam das CLINICS Team bilden.



Kaffeepause und Netzwerkgespräche der ca 30 Teilnehmenden unseres SaxoCell CLINICS Workshops am Studienzentrum des Universitätsklinikums Leipzig



Spannende Vorträge und aufmerksames Publikum bei den Vorträgen unseres SaxoCell-CLINICS Workshops.





Organisatorin Silke Gloaguen bei der Moderation

Der Workshop deckte alle wichtigen Themen von der Biostatistik (Dirk Hasenclever) über die GMP-konforme ATMP-Produktion (Jörg Schöffner, IDT Biologika GmbH) bis hin zu regulatorischen Anforderungen ab. Mit Experten des **Paul Ehrlich Instituts PEI** (Bettina Ziegele), der **Landesdirektion Sachsen** (Anne Lewerenz), des Koordinierungszentrums für Klinische Studien KKS Dresden (Xina Grählert) und des Zentrums für Klinische Studien ZKS Leipzig (Peggy Houben) verbrachten wir zwei intensive Tage mit sehr wertvollem Input. Ein wichtiger weiterer Schritt zur Unterstützung der Translation unserer Zell- und Gentherapie-Projekte in die Klinik ist getan.

Viele WissenschaftlerInnen aus dem Cluster, wie Vladan Vucinic (SaxoCell Projekt ECP-CAR, PhotoCAR-Studie), aber auch von außerhalb, wie Catharina Schütz (Transplantation von Thymusgewebe) sowie Ralf Henkelmann (Lösungen für Knorpelschäden) haben ihre Projekte anschaulich in Form von Fallstudien vorgestellt und konnten den Teilnehmenden so einen guten Einblick in aktuelle klinische Fragestellungen geben. Zudem bot der Workshop innerhalb aber auch außerhalb der Sessions ausreichend Möglichkeit für Diskussionen und Vernetzung. Im Anschluss konnten die Gespräche beim **SaxoCell-Stammtisch** vertieft werden.



SaxoCell-Stammtisch am Ende des CLINICs Workshops

Pitch Battle

Dresden kürt innovative Konzepte

Am 22. Juni 2023 veranstaltete SaxoCell das erste Pitch Battle, wobei **fünf Teams** ihre Gründungsideen in der Tagungsllocation Prezel 1724 im Herzen der Dresdener Neustadt präsentierten.

Teilnehmende Teams waren Stefanie Hartmann mit MicroAcoustiX, Anthony Gavalas mit ISLET-poisesis, Barbara Ludwig mit ISLET-poisesis Kalyptos, Markus Badstübner mit Cancilico und Jiri Eitler mit SMART NK Therapeutics.



Stephanie Wieneke vom SaxoCell Hub begrüßt die Teilnehmenden



Spannende Pitches zu innovative Gründerideen sowie ein aufmerksames Publikum auf unserem SaxoCell Pitch Battle

Auf fünf 10-minütige Pitches folgte das Feedback unserer Jurymitglieder Dorit Teichmann, Martin Bornhäuser, Felix Lansing und Dejan Husman. In entspannter Atmosphäre und nach einem kleinen Imbiss gab die Jury ihr Votum ab.

Der **Gewinner unseres Pitch Battles 2023** ist das **Startup Cancilico**, das aus der Forschungsgruppe "AI in Cancer" des Universitätsklinikums Dresden hervorgegangen ist und hochmoderne, durch künstliche Intelligenz-gesteuerte Tools für die Krebsdiagnostik entwickelt.



Gruppenbild der Teilnehmenden unseres SaxoCell Pitch Battles nach der Preisverleihung

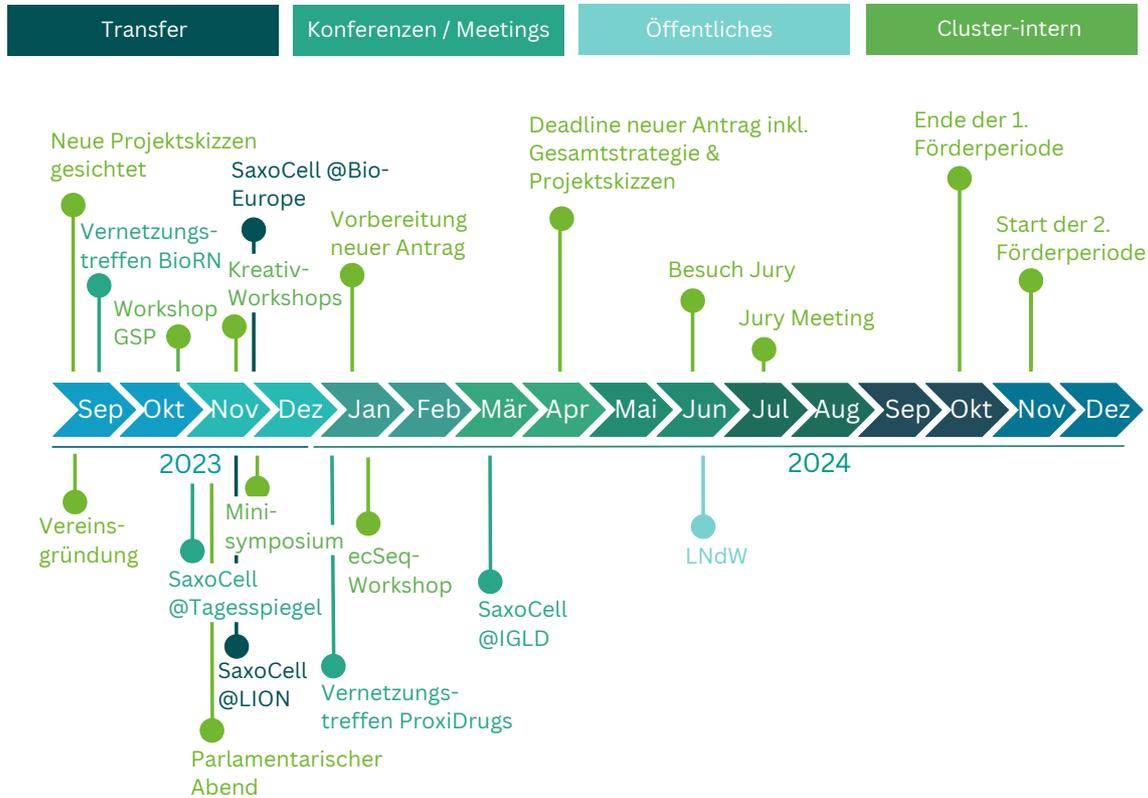
Ausblick

Das Ende der ersten Förderphase

Die initiale Umsetzungsphase von SaxoCell umfasst den Zeitraum von Oktober 2021 bis Ende September 2024. Im **ersten Teil dieser ersten Förderphase** konnten nahezu alle Projekte wie geplant starten und erste wichtige Ergebnisse in Zusammenarbeit mit ihren Clusterpartnern generieren. Auch Rahmenprogramme um das Forschungsgeschehen herum, wie Weiterbildungsveranstaltungen, Marketing- und Transferevents sowie Netzwerktreffen mit anderen deutschen Clustern ähnlicher, thematischer Ausrichtung wurden etabliert.

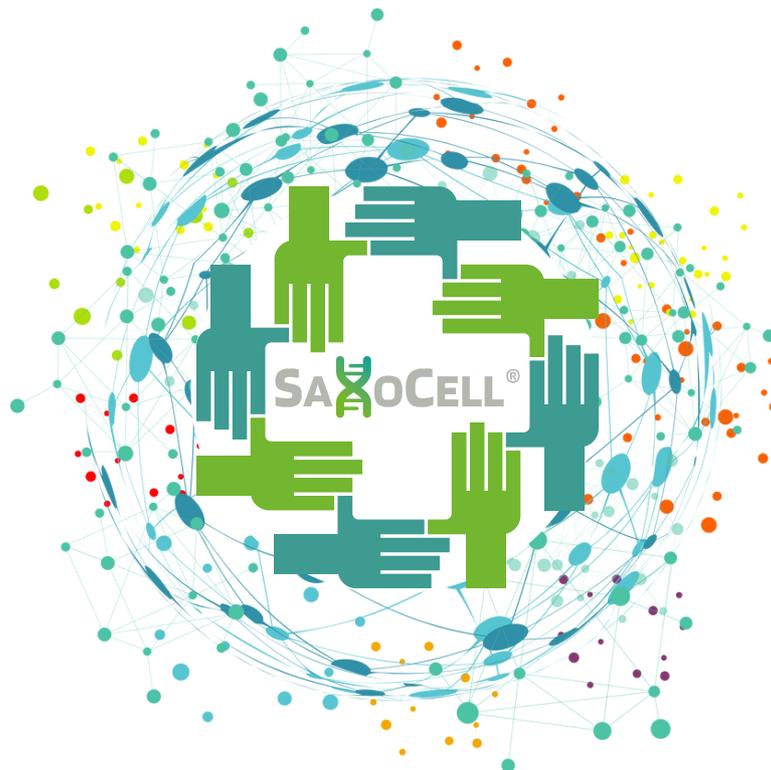
Die kommende **zweite Hälfte der ersten Förderperiode** widmet sich nun vollends der erfolgreichen Fertigstellung der Projekte und dem Erreichen der gesetzten Meilensteine sowie natürlich der Vorbereitung der neuen Förderperiode. Um die Projekte wie geplant abzuschließen, werden diese quartalsmäßig vom Hub-Team befragt und bei Bedarf Unterstützung angeboten oder vermittelt. Auch das **Scientific Advisory Board** steht den Projekten und Plattformen hierbei beratend zur Seite. Die Gründung des **SaxoCell e.V.** im Anschluss an das diesjährige Konsortialtreffen 2023 wird es uns ebenfalls ermöglichen, interessierte Unternehmen und Stakeholder in Zukunft auch im Laufe der Förderperiode in das Cluster einzubinden.

Darüber hinaus sind von Seiten des Hub **zahlreiche Veranstaltungen** in Planung an denen SaxoCell-Mitglieder teilnehmen werden, wie z.B. die Bio-Europe 2023 in München und die Leipzig-Immun-ONcology-Konferenz (LION). Auch Vernetzungstreffen mit anderen Verbundprojekten, wie BioRN, dem Wissenschafts- und Industriecluster um Heidelberg sowie ProxiDrugs, dem Zukunftscluster aus Frankfurt sind für Ende 2023 angesetzt. Zur Vernetzung und als Diskussionsplattform zwischen SaxoCell-PIs und Mitgliedern aus Politik und Regulation wird zudem ein Parlamentarischer Abend ausgerichtet. Neben zahlreichen, eigens ausgerichteten Workshops, u.a. zu Good-Scientific Practice (GSP) werden wir auf dem Jahrestreffen der Interdisziplinären Gruppe für Durchflusszytometrie und Labormedizin IGDL im März 2024 in Leipzig zwei Joint Sessions stellen, in denen sich SaxoCell einem nationalen Publikum präsentiert.



Zur Vorbereitung auf die **kommenden Förderphase** wurden bereits 35 neue Projektideen eingereicht und im ersten Schritt durch die Sprecher gesichtet. Dies bildet die Basis, um bis Ende des Jahres 2023 die Vorbereitung des neuen Gesamtantrages des Clusters voranzubringen. Im April des kommenden Jahres muss dieser dann beim BMBF eingereicht werden. Eine offizielle Begehung unseres Clusters durch eine Jury, welche vom BMBF beauftragt wird, findet dann vor der Sommerpause 2024 statt. Antrag, Begehung und die verschiedenen Reports des Clusters (Clusterfortschrittsberichte und SAB Reports) fließen in die Begutachtung ein und sind ausschlaggebend für eine Bewilligung der zweiten Umsetzungsphase.

Mit **innovativen Ideen**, neuen, interessierten Projektpartnern aus Wissenschaft und Industrie sowie der **Fortführung erfolgreicher Projekte** und Studien aus der ersten Förderphase bereiten wir akribisch und voller Vorfreude die kommende, zweite Förderperiode vor und blicken zuversichtlich auf ein **nachhaltig wachsenden Verbund**, mit dem übergeordneten Ziel, die Zell- und Gentherapiebranche in Sachsen weiter auszubauen und die Behandlung schwerer Erkrankungen auf der Ebene der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Zugänglichkeit stetig zu verbessern.



Abkürzungsverzeichnis

AAV.....	Adeno-Assoziierte Viren
ATMP.....	Advanced Therapy Medical Product, Medizinprodukt für neuartige Therapien
BMBF.....	Bundesministerium für Bildung und Forschung
C4F.....	Clusters4Future, Zukunftscluster des BMBF
GLP.....	Good Laboratory Practice, Gute Laborpraxis
GMP.....	Good Manufacturing Practice, Gute Herstellungspraxis
GvHD.....	Graft-versus-Host-Disease, Transplantat-Abstoßung
PEI.....	Paul-Ehrlich-Institut
PI.....	Principal Investigator, Studienleiter
PtJ.....	Projektträger Jülich
USP.....	Unique Selling Point, Alleinstellungsmerkmal
VC.....	Venture Capital, Risikokapital
WFS.....	Wirtschaftsförderung Sachsen
ZGT.....	Zell- und Gentherapie

Impressum

Redaktion, Satz und Layout

Stefanie Binder
SaxoCell Hub
Institut für klinische Immunologie
Universität Leipzig
Max-Bürger-Forschungszentrum
Johannisallee 30
04103 Leipzig

Bildquellen

Grafiken wurden mit Canva oder Biorender erstellt bzw. von SaxoCell Mitgliedern zu Verfügung gestellt. Fotos stammen von unseren SaxoCell Veranstaltungen.

Inhalte wurden von den SaxoCell-Projektpartnern in Abstimmung mit den Kerninstitutionen erstellt:

Technische Universität Dresden

01062 Dresden

Universität Leipzig

Ritterstraße 26
04109 Leipzig

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI

Perlickstraße 1
04103 Leipzig



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Mehr Informationen
finden sie auf

www.saxocell.de



[www.linkedin.com/company/
saxocell-cluster](http://www.linkedin.com/company/saxocell-cluster)



www.twitter.com/SaxoCell



www.instagram.com/saxocell/

