

Modulare Minifabriken für die Produktion von CAR-T-Zellen

Die Laborautomatisierung soll einer gentechnischen Krebstherapie den Weg ebnen, die individuell auf Patienten zugeschnitten ist.

Dipl.-Ing. Andreas Traube und Dr. Natalie Gebken, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Abt. Laborautomatisierung und Bioproduktionstechnik, Stuttgart



Dipl.-Ing. Andreas Traube



Dr. Natalie Gebken

Die personalisierte Medizin mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs; Advanced Therapy Medicinal Products) ist ein neuer, bahnbrechender Meilenstein in der Behandlung komplexer, bislang nicht heilbarer Erkrankungen. ATMPs bieten revolutionär neue Behandlungsansätze, die für den Patienten maßgeschneidert werden und das Risiko für Nebenwirkungen durch eine individuelle Anpassung mini-

arbeitsintensiven manuellen Produktionsprozessen verbunden sind, lassen sich nur schwer skalieren. Während die Herstellung für präklinische und erste klinische Untersuchungen manuell durchgeführt werden kann, ist für das Erreichen fortgeschrittener Phasen der klinischen Entwicklung

dafür, dass bestimmte Immunzellen, die T-Zellen, den Tumor als solchen identifizieren können. Dadurch kann eine spezifische Immunreaktion gegen Krebszellen ausgelöst werden.

Doch der Weg zu entsprechenden Präparaten ist mühsam. Bei jedem Patienten

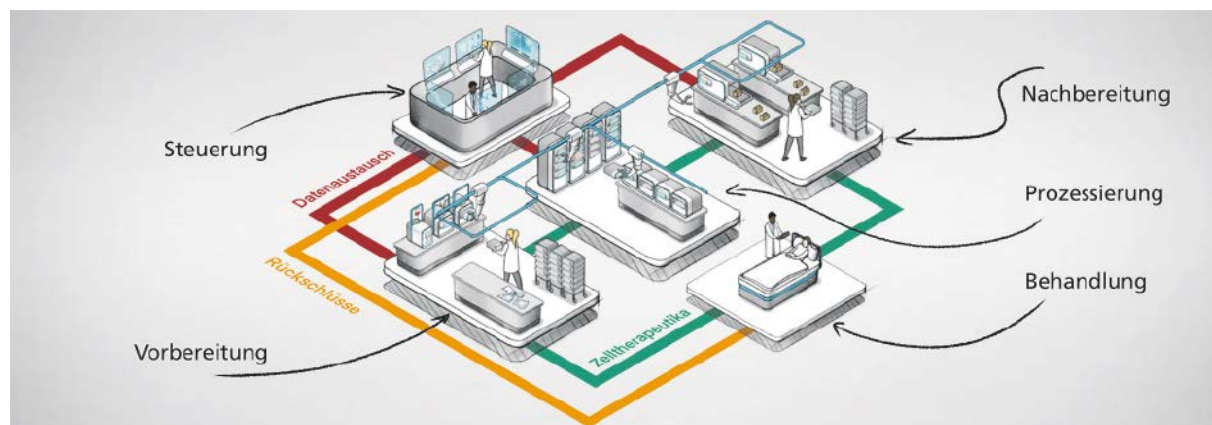
der Produktionsabläufe abgebildet werden. Das interdisziplinäre Konsortium, bestehend aus dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (Fraunhofer IPA), dem Universitätsklinikum Tübingen (UKT) und dem Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut an der Universität Tübingen (NMI), bildet dabei die gesamte Kette von der Prozessentwicklung über die automatisierte und digitalisierte Produktionstechnik bis hin zu neuen „in vitro“-Testverfahren für den Nachweis der Wirksamkeit sowie der In-line-Qualitätskontrolle ab.

Das Universitätsklinikum Tübingen besitzt eine hohe Expertise im Bereich der Herstellung und Nutzung zellulärer Therapien. In verschiedenen Studien und individuellen Therapieansätzen konnten im eignen GMP-Zentrum diese Produkte hergestellt und im Universitätsklinikum angewendet werden. In Rahmen des Projekts SolidCAR-T arbeitet das UKT an der Etablierung des manuellen Prozesses zur Herstellung der CAR-T-Zellen, die für die Behandlung des Gallengangkarzinoms eingesetzt werden sollen.

Das Fraunhofer IPA ist für die Automatisierung eines Teilprozesses im Projekt verantwortlich. Geplant ist ein modularer Ansatz in Form einer Minifabrik, die Raumgrößen reduziert und den Durchsatz erhöht. Zentrales Element des Konzepts sind standardisierte Kassetten, in denen die Zellen sowohl mit allem versorgt werden, was für ihr Überleben und Wachstum notwendig ist, als auch präpariert werden. Normierte Schnittstellen an den einzelnen Prozessmodulen und den Kassetten ermöglichen einen einfachen und standardisierten Prozessdurchlauf. Eine Kassette enthält jeweils Material von einem Patienten und durchläuft den Prozess schrittweise.

Die Kernaufgabe des NMI besteht in der Qualitätssicherung der Zellprodukte. Das NMI bildet parallel zum Produktionsprozess Organ-on-a-Chip-Systeme als Labormodell nach, was im Patienten passiert. Das unterstützt einerseits die Qualitätssicherung und kann Voraussagen über die Wirksamkeit und Qualität treffen, noch bevor der Patient das Präparat bekommt. Durch eine Standardisierung in der Produktionstechnik wird beispielsweise behandelnden Kliniken die Möglichkeit geboten, eine Vielzahl unterschiedlicher Zellpräparate in wesentlich kürzerer Zeit schneller und zu geringeren Kosten und mit höherer Qualität als bisher am Markt üblich zu erzeugen.

| www.ipa.fraunhofer.de |



Visionsdarstellung des modularen Produktionskonzeptes zur Herstellung von CAR-T-Zellen in Form von Plattformen Foto: Fraunhofer IPA

miert wird. Die Klasse der ATMPs ist sehr komplex, bestehend aus Zell- und Gentherapeutika sowie biotechnologisch bearbeiteten Gewebepreparaten und kombinierten Produkten. Die Anwendungsmöglichkeiten reichen beispielsweise von der Behandlung onkologischer Erkrankungen über genetische und immunologische Erkrankungen hin zu Knorpel-, Knochen- und Gelenkerkrankungen.

Aktuelle Produktionsverfahren

Die personalisierte Medizin und insbesondere die Zell- und Gentherapie sind eine relativ neue Klasse von Therapeutika, für die es bisher noch keine standardisierten Produktionsverfahren gibt. Ein Grund hierfür ist die Komplexität dieser Produktklasse und die damit einhergehenden unterschiedlichen Anforderungen an die Produktion. Bisherige Prozesse für die Herstellung von ATMPs sind oft hochgradig manuell und folglich zeitaufwendig sowie teuer (z.B. >250.000 € für „lebende Krebsmedikamente“) und erlauben nur die Produktion für eine geringe Patientenzahl. Die Komplexität und die Kosten der Herstellung, die mit solchen

und Kommerzialisierung eine Industrialisierung mit automatisierter Methodik von größter Bedeutung. Hierbei kommen bereits heute eine Reihe mechanisierter und automatisierter Geräte zum Einsatz, die verschiedene Prozessschritte oder gar einen spezifischen Prozess in seiner Gesamtheit abdecken. Die Heterogenität der verschiedenen Produkte spiegelt sich dabei in einem breiten Portfolio an Technologien wider. Diese geraten allerdings hinsichtlich der Skalierbarkeit wirtschaftlich schnell an ihre Grenzen und erlauben im Sinne eines Plattformcharakters keine horizontale Transferierbarkeit.

CAR-T-Zelltherapie gegen Krebs

Aktuell fokussieren sich etwa 80% der Entwicklungen im ATMP-Bereich auf die Behandlung onkologischer Erkrankungen. Hierzu zählen auch die CAR (chimärer Antigen-Rezeptor)-T-Zellen als Paradebeispiel für die Zell- und Gentherapie. Diese haben bereits bei der Behandlung von hämatologischen Malignomen, z.B. akute B-Zell-Lymphoblastenleukämie (B-ALL) oder diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), enorme Erfolge erzielt. Sie sorgen

werden körpereigene Zellen, in der Regel Leukozyten, entnommen, um daraus im Reinraum T-Zellen zu isolieren, die gentechnisch manipuliert und schließlich dem jeweiligen Patienten wieder verabreicht werden. Im Rahmen vieler Studien wurde versucht, die CAR-T-Zell-Behandlung auch auf solide Tumore auszuweiten. Aufgrund der Komplexität solider Tumore und ihrer Lage im menschlichen Körper steht die Behandlung solider Tumore mit CAR-T-Zellen jedoch vor zahlreichen Hindernissen. Viele Strategien und Ansätze wurden versucht, um diese Hindernisse zu überwinden. Trotz dieser Bemühungen gibt es bisher noch keine klinisch zugelassenen CAR-T-Zellen für die Behandlung solider Tumore.

Im Rahmen des vom Land Baden-Württemberg geförderten Projekts SolidCAR-T sollen CAR-T-Zellen mithilfe einer „Minifabrik“ in standardisierter Form und mit hoher Qualität an dezentralen Einrichtungen (bspw. Universitätsklinik) hergestellt werden, die sich wirksam gegen einen soliden Tumor, das Gallengangkarzinom, richten. Dabei sollen die zeitaufwendigen Laborprozesse, die für eine gezielte, personalisierte Therapie erforderlich sind, in einem automatisierten Prozess unter Wahrung der Richtlinien zur Qualitätssicherung



Dieses Projekt wird aus Mitteln des Ministeriums für Wirtschaft, Arbeit und Wohnungsbau Baden-Württemberg im Rahmen des Forums Gesundheitsstandort Baden-Württemberg gefördert.