



Steckbrief Advanced Clinician Scientists



PD Dr. Sophia Danhof, MHBA

Fachärztin für Innere Medizin

Medizinische Klinik II
Lehrstuhl für zelluläre Immuntherapie

Universitätsklinikum Würzburg

Titel ACS-Projekt

CARMADAPT: CAR-Zellen mit einem multifunktionellen Adapterkonstrukt für die Behandlung des multiplen Myeloms

Hintergrund und Ziel der Forschung für Nicht-Wissenschaftler erklärt

Mit chimären Antigenrezeptoren ausgestattete (CAR-)T-Zellen haben als neue Form der zellulären Immuntherapie bei der Behandlung von bestimmten Blutkrebserkrankungen weltweit für Furore gesorgt. Beim multiplen Myelom kommt es jedoch trotz neuartiger Zelltherapie in der Regel zum Rezidiv. Mögliche Ursachen dafür sind veränderte Oberflächenmoleküle auf den Krebszellen oder ein ungünstiges Immunprofil in deren Umgebung, das die Wirksamkeit der Immuntherapie schwächt. Wir möchten diesen Limitationen begegnen, indem wir die CAR-T-Zellen genetisch so umprogrammieren, dass sie durch die Hinzugabe von bestimmten Adaptereiproteinen flexibel gegen beliebige Oberflächenmoleküle gerichtet werden können. Damit können mehrere Tumoroberflächenmoleküle gleichzeitig erkannt, aber auch hemmende Immunzellen im Tumorgewebe abgeräumt werden, sodass eine deutlich stärkere und nachhaltigere Wirksamkeit gegen die Tumorzellen zu erwarten ist. Dies möchten wir zunächst im Labor untersuchen, um nötige Vordaten zu generieren, die für die Beantragung einer frühen klinischen Studie zur Testung dieses Ansatzes am Patienten erforderlich sind.

Verwendete Methoden

- T-Zell-Engineering und funktionelle Testung (*in vitro*, NSG-Modell)
- virale, Transposon- und CRISPR/Cas9-basierte Geneditierung
- präklinische und regulatorische Vorbereitung einer Zelltherapiestudie

Ausgewählte Publikationen

1. Gogishvili T*, **Danhof S*** et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. *Blood*. 2017 *These authors contributed equally.
2. Da Vià MC, ...**Danhof S** et al. Homozygous deletion of TNFRSF17 (BCMA) on 16p1313 underlying relapse from CAR T cell therapy in Multiple Myeloma. *Nat Med*. 2021
3. García-Guerrero E, ...**Danhof S**. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by novel HDAC6 inhibitors is a class effect and augments the efficacy of daratumumab. *Leukemia*. 2021
4. **Danhof S** et al. Expression of programmed death-1 on lymphocytes in myeloma patients is lowered during lenalidomide maintenance. *Haematologica*. 2018
5. Prommersberger S*, Reiser M*, Beckmann J*, **Danhof S*** et al. CARAMBA: a first-in-human clinical trial with SLAMF7 CAR-T cells prepared by virus-free Sleeping Beauty gene transfer to treat multiple myeloma. *Gene Ther*. 2021 *These authors contributed equally.

E-Mail

Danhof_s@ukw.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung