

*Deutsche Version (siehe unten)**Version française (ci-dessous)***Lay Summary**

Project title	Improving CAR-T cell safety and efficacy through computational protein design
Main applicant	Leo Scheller (TPdF, EPFL)
Consortium	Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Lausanne University Hospital (CHUV)
Short Summary	CAR-T cell therapy is a new type of cancer therapy. It is based on equipping T cells with engineered receptors that enable the cells to recognize and kill cancer cells. Unfortunately, CAR-T cell therapy is still risky and to date has only been effective against a few types of cancer. Here, we use computational protein design to develop sensors that respond to small-molecule drugs. We insert these sensors into a modified CAR receptor to drug-dependently turn the CAR-T cells on or off. In this way, we aim to reduce side effects as the drugs allow precise dosing of CAR-T cell activity. This could also enable the treatment of other types of cancer where previous approaches have failed due to the high risk of severe side effects.
Background	Better use of the immune system in cancer therapy is an important goal of current research. One possibility is to equip T cells with a modified receptor (Chimeric Antigen Receptor; CAR) with which the cells can specifically recognize and kill cancer cells. However, this only works for a few forms of cancer and often results in severe side effects. Controlling CAR-T cells with small molecules is therefore heavily investigated but has so far mostly required receptor domains or drugs that are unsuitable for clinical use.
Goal	We aim to make CAR-T cell therapy safer and more effective. We will improve CAR receptors in such a way that they can be turned on or off with approved, orally bioavailable medicines. To do this, we will rationally design protein pairs that react to the respective small molecule and insert them into established receptors. We focus on medicines suitable for clinical use and base the newly developed sensors on natural human proteins with a minimum of mutations to reduce the likelihood of immune responses to them. By optimizing the affinities of the protein pairs and placing them into the receptor on the extracellular side, we strive to increase the speed at which the receptors can be turned on or off.
Significance	Controlling cell therapies by classical small molecule medicines, could decrease the side effects of this form of therapy. This would also simplify dosing and risk-benefit assessments of CAR-T cell therapies. Many new



	<p>potential applications for CAR-T cells have never been tried or have failed in clinical trials because of large risks to patients. With new CAR receptors that can be turned off in an emergency or turned on more slowly, it may be possible to also bring these currently too risky therapies closer to clinical use.</p>
--	--

**Deutsch**

Projekttitel	Verbesserung der Sicherheit und Wirksamkeit von CAR-T-Zellen durch computergestütztes Proteindesign
Hauptgesuchsteller	Leo Scheller (TPdF, EPFL)
Konsortium	Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne University Hospital (CHUV)
Kurzzusammenfassung	CAR-T-Zelltherapie ist eine neue Art der Krebstherapie. Sie basiert darauf, T-Zellen mit speziellen Rezeptoren auszustatten, mit denen sie Krebszellen besser erkennen und abtöten können. Leider ist diese Therapieform noch risikobehaftet und hat sich bisher nur bei wenigen Krebsarten bewährt. Hier nutzen wir Computermodellierungen von Proteinen, um Sensoren zu entwickeln, die auf klassische Medikamente reagieren. Diese Sensoren bauen wir in modifizierte CAR-Rezeptoren ein, um die CAR-T-Zellen mittels Medikamentengabe an- oder abzustellen. Damit wollen wir Nebenwirkungen reduzieren, da die Medikamente eine präzise Dosierung der CAR-T-Zell Aktivität ermöglichen. Dies könnte auch erlauben, Krebsarten zu behandeln, bei denen bisherige Ansätze wegen des hohen Risikos von schweren Nebenwirkungen gescheitert sind.
Hintergrund	Die bessere Nutzung des Immunsystems in der Krebstherapie ist ein wichtiges Ziel der aktuellen Forschung. Eine neuartige Möglichkeit ist es, T-Zellen mit einem umgebauten Rezeptor (Chimärer Antigen Rezeptor; CAR) auszustatten mit dem sie Krebszellen gezielt erkennen und abtöten können. Dies funktioniert allerdings erst bei wenigen Krebsformen und es kommt häufig zu heftigen Nebenwirkungen. Die Kontrolle von CAR-T-Zellen mit klassischen Medikamenten wird daher intensiv erforscht, erforderte aber bisher meist Rezeptordomänen oder Wirkstoffe, die für den klinischen Einsatz ungeeignet sind.
Ziel	Wir haben vor, CAR-T Zelltherapie sicherer und effektiver zu machen. Wir werden die CAR-Rezeptoren so weiterentwickeln, dass sie mit zugelassenen oral bioverfügbaren Medikamenten an- oder abgestellt werden können. Dazu entwickeln wir am Computer Modelle für Proteinpaare, die auf das jeweilige Medikament reagieren, und fügen diese in etablierte Rezeptoren ein. Dabei achten wir darauf, dass die Medikamente für klinische Anwendung geeignet sind und die neu entwickelten Proteine natürlichen menschlichen Proteinen so ähnlich sehen wie möglich, um Immunantworten dagegen zu minimieren. Indem wir die Affinitäten der Proteinpaare optimieren und sie auf der Extrazellulären Seite in den Rezeptor einbauen, versuchen wir die Geschwindigkeit zu erhöhen, mit der die Rezeptoren an- oder ausgeschaltet werden können.



Bedeutung	Die Steuerung von Zelltherapien durch klassische Medikamente, könnte die Nebenwirkungen dieser Therapieform vermindern. Dies würde auch die Dosierungen und die Risiko-Nutzen-Bewertung von CAR-T Zelltherapien erleichtern. Viele neue potentielle Anwendungsgebiete für CAR-T-Zellen wurden noch nie erprobt oder sind in klinischen Studien wegen starker Nebenwirkungen gescheitert. Mit den neuen CAR-Rezeptoren, die sich im Notfall abstellen lassen oder die man langsamer anstellen kann, könnte es gelingen, auch diese zurzeit noch zu riskanten Therapien zu ermöglichen.
------------------	---

**Français**

Titre du projet	Amélioration de la sécurité et de l'efficacité des cellules CAR-T par un design de protéines informatique
Requérant principal	Leo Scheller (TPdF, EPFL)
Consortium	Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne University Hospital (CHUV)
Résumé	<p>La thérapie de cellules CAR-T est un nouveau type de thérapie cancéreuse. Elle se base sur des cellules T équipées de récepteurs spéciaux qui leur permettent de mieux reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Malheureusement, cette forme de thérapie contient encore des risques et n'a fait ses preuves jusqu'à maintenant que pour peu de types de cancers. Ici, nous utilisons des modélisations informatiques de protéines pour mettre au point des senseurs qui réagissent aux médicaments classiques. Nous intégrons ces senseurs dans les récepteurs de cellules CAR-T modifiés afin de pouvoir les stimuler ou les détruire au moyen de médicaments classiques. Par ce faire, nous voulons réduire les effets secondaires, puisque les médicaments permettent un dosage précis de l'activité des cellules CAR-T. Cela pourrait aussi nous permettre de traiter des cas de cancer pour lesquels les principes appliqués jusqu'à maintenant ont échoué à cause du trop grand risque d'effets secondaires.</p>
Contexte	<p>Une meilleure utilisation du système immunitaire dans la thérapie du cancer est un but important de la recherche actuelle. Une nouvelle possibilité est d'équiper des cellules T avec un récepteur intégré (récepteur à antigène chimique; CAR) avec lequel elles reconnaissent les cellules cancéreuses de façon ciblée. Cependant, cela ne fonctionne que pour quelques formes de cancer et il y a souvent des effets secondaires puissants. C'est pourquoi le contrôle des cellules CAR-T avec des médicaments classiques est intensivement sujet des recherches, mais jusqu'à maintenant on n'a découvert que des domaines de récepteurs ou de substances qui ne sont pas appropriés à l'application clinique.</p>
But	<p>Nous avons l'intention de rendre la thérapie de cellules T CAR plus sûre et plus efficace. Nous développerons les récepteurs CAR de façon à ce qu'ils puissent être stimulés ou réduits avec des médicaments autorisés et disponibles par voie orale. Pour cela nous développons par informatique des modèles pour des paires de protéines qui réagissent sur les médicaments en question et les introduisons dans des récepteurs établis. Nous veillons à ce que ces médicaments soient adaptés à l'emploi clinique et que les nouvelles protéines mises au point ressemblent le plus possible aux protéines humaines naturelles, afin de réduire au maximum les réponses immunitaires. En optimisant les affinités des paires de protéines et en les introduisant sur le côté extra-cellulaire des récepteurs, nous tentons d'augmenter la vitesse à laquelle on peut déclencher ou arrêter les récepteurs.</p>



Importance	<p>L'administration des thérapies cellulaires par des médicaments classiques pourrait réduire les effets secondaires de cette forme de thérapie. Cela faciliterait également le dosage et l'évaluation entre les risques et l'efficacité des thérapies à cellules CAR-T. De nombreux domaines de nouvelle application potentielle des cellules CAR-T n'ont pas encore été explorés ou ont échoué lors d'études cliniques à cause des effets secondaires importants. Avec les nouveaux récepteurs CAR qui peuvent le cas échéant être déclenchés ou réduits, il pourrait être possible d'appliquer ces thérapies encore trop risquées actuellement.</p>
-------------------	--