

4. m⁴ Strategieworkshop

19. & 20. März 2014



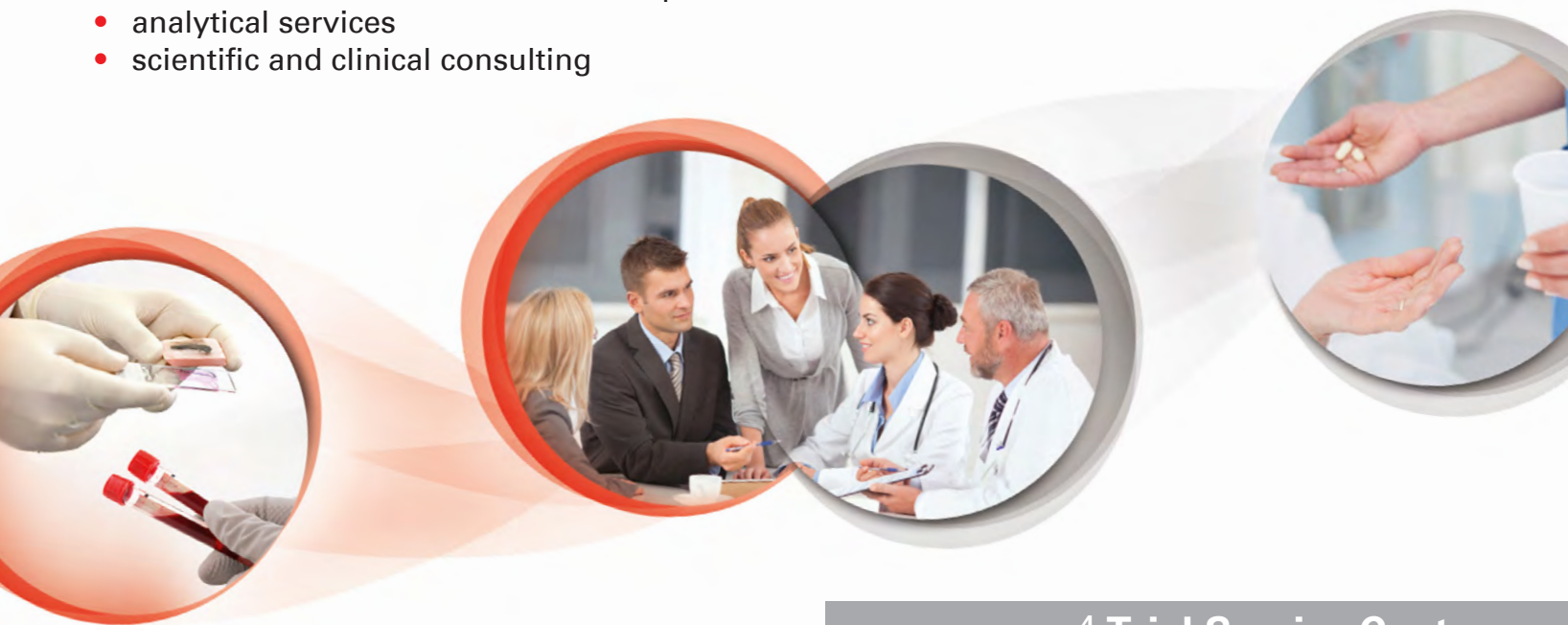
m⁴ Biobank Alliance & m⁴ Trial Service Center

Your partners for translational development

m⁴ Biobank Alliance

Central access to high quality human biosamples and corresponding data from different biobanks, according to high standards for ethics and data protection:

- archive of > 20,000 tissue and blood based specimens, also matched
- prospective collection according to the user's specifications
- clinical and anamnetic data, follow up data on demand
- analytical services
- scientific and clinical consulting



m⁴ Trial Service Center

Consulting, guidance, and project management from nonclinical to clinical development:

- preparation of preclinical tox and PK/PD studies
- development of clinical trial protocols, in close cooperation with a multidisciplinary team of specialists
- broad network of service providers, infrastructure, and medical experts for clinical trials
- consulting on demand

Inhalt

Agenda m⁴ Strategieworkshop 2014	S. 1
Vortragsplan	S. 2
Vortragsfolien	S. 6
Teilnehmerliste	S. 68
Notizen	S. 77

Agenda

Mittwoch, 19.03.: m⁴ Symposium

8:50 Begrüßung, Prof. Dr. Horst Domdey

9:00 Kurzpräsentationen der m⁴ Projekte

12:30 Mittagessen

13:30 Kurzpräsentation der m⁴ Projekte

17:30 Netzwerken, Ausklang

Donnerstag, 20.03.: m⁴ Strategietag

9:00 Einführung, Prof. Dr. Horst Domdey

9:10 „Impulse aus dem Expertenworkshop“, Dr. Karin Jacob

9:20 „Die Zukunft der Personalisierten Medizin“, Dr. Martina Kaufmann

10:00 "PM meets IKT"

Kurze Einführungsvorträge zu den Themen, anschließend Workshops

- a) „Big Data in der medizinischen Forschung“
Prof. Dr. Caroline Friedel, Teaching and Research Unit Bioinformatics, Institut für Informatik, LMU München
- b) „Datenintegration und -analyse im Krankenhaus“
Hans-Ulrich Prokosch (FAU Erlangen-Nürnberg)
- c) „Telemedizin“
Dipl.-Ing. André Schwarzmeier, Lehrstuhl für Technische Elektronik, FAU Erlangen

10:30 Kaffeepause

11:00 Workshops

- a) Big Data in der medizinischen Forschung
- b) Datenintegration und –analyse im Krankenhaus
- c) Telemedizin

12:30 Plenum

13:00 Mittagessen

14:00 Netzwerken, Ausklang

Forschungsstrukturen und Biomarker

Seite

09:00	SP2	m ⁴ Biobank Alliance	Prof. Dr. med. Heinz Höfler, TUM	6
09:10	PM15	„BIOBANK der Blutspender“ – innovative Plattform für die Entwicklung neuer, frühzeitig einsetzbarer Diagnostika	Dr. Axel Schumacher, Biobank der Blutspender	7
09:20	PM1	Network of Excellence for Neuroendocrine Tumors Munich (NeoExNETM)	Dr. med. Matthias Auer, MPI für Psychiatrie	8
09:30	PM6	Bestimmung von Immun- und Tumorparametern im Serum von Tumorpatienten	Dr. Udo Gaipl, FAU Universitätsklinikum Erlangen	10
09:40	PM31	Validierung eines Hsp70 Testkits und Identifizierung zirkulierender Tumorzellen für das Monitoring des Ansprechens einer kombinierten Radiochemo–adoptive NK-Zelltherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)	Prof. Gabriele Multhoff, Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar	11
09:50	PM25	Identifizierung und Analyse von Biomarkern für die Entstehung des Adenomkarzinoms aus Barrett Ösophagus mittels PAXgene Gewebefixierung	Dr. Michael Quante, Klinikum rechts der Isar	13
10:00	T19	Identifizierung prädiktiver Biomarker für die Krebstherapie	Dr. Frank Becker, Intana Bioscience	14
10:10	PM21	Entwicklung von Biomarkern zur präklinischen Diagnostik humaner Leucine-Rich Repeat-Kinase 2 (LRRK2) modulierter neurodegenerativer Erkrankungen	Dr. Michael Thormann, Origenis GmbH	15
10:20	PM23	Analyse der Bedeutung eines Serum-Anti-KIR4.1 Antikörpers bei der Multiplen Sklerose für Prognose, Prädiktion des Ansprechens Therapeutika und Therapiemonitoring	Prof. Bernhard Hemmer, Klinikum rechts der Isar	17
10:30	PM16	Vorhersage der therapeutischen Wirksamkeit zielgerichteter Krebsmedikamente	Dr. Andreas Tebbe, Evotec Munich	17
10:40		Kaffeepause		

Sequencing und Zelltherapie

11:10	PM24	„Schizophrenie-Sequenzierung“ – Suche on genetischen Variationen mit NGS	Prof. Hans-Werner Mewes, HMGU	18
11:20	PM28	Tumormarker-Diagnostik für die personalisierte Therapie des Prostata- und Harnblasenkarzinoms	Dr. Robert Löwe, GeneWake GmbH	20
11:30	PM20	Entwicklung eines diagnostischen Assays zur Identifizierung von Mutationen als Biomarker beim malignen Melanom	Dr. Daniel Enderle, Exosome Diagnostics GmbH	21
11:40	PM29	Identifizierung molekularer Marker der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung im Haupthistokompatibilitätskomplex mittels Next Generation Sequencing	Hannah Rabenstein, Zentrum für Humangenetik Dr. Klein Dr. Rost u. Kollegen	22
11:50	PM30	Identifizierung und Charakterisierung von Leukämie-spezifischen T-Zellen	Robert Klar, Med. Klinik III, TUM	24
12:00	PM14	Reversible Streptamer Reagenzien für klinische Zelltherapie	Dr. Stefan Dreher, Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, TUM	25
12:10	PM5	Entwicklung innovativer stammzellbasierter Therapien zur Behandlung von malignen und nicht-malignen Erkrankungen	Dr. Veronika Reiter, Apceth GmbH	27
12:20	PK1	Plattform „Advanced Preclinical Animal Models“	Prof. Dr. Angelika Schnieke, Biotechnologie der Nutztiere, TUM	29
12:30		Mittagspause		

Therapieentwicklung

13:30		m ⁴ Trial Service Center	Dr. Martin Sippel, TUM	31
13:40	T3	Präklinische und klinische Entwicklung eines PI3 Kinase Inhibitors zur Behandlung von Tumoren	Dr. Gabriele Schrickler, Willex AG	33
13:50	PM18	Präklinische Entwicklung von PRS-110, ein gegen c-Met gerichtetes Antikalin als monovalenter Antagonist in der Onkologie	Shane Olwill, Pieris AG	35
14:00	PM26	Präklinische Entwicklung neuer TLR7/8 Agonisten für die Tumormimmuntherapie	Dr. Stefan Strobl, 4SC Discovery GmbH	36

14:10	PM2	Individualisierung der Krebstherapie mit Hilfe der Biomarker-gestützten, funktionellen Wirkstofftestung im Sphäroid-Mikrotumormodell	Dr. Barbara Mayer, SpheroTec GmbH	38
14:20	T9	Maßgeschneiderte Inhibitoren gegen essentielle bakterielle Targets	Dr. Christian Kühnlein, Priaxon AG	39
14:30	T6	MicroRNA-basierte Therapien für kardiovaskuläre Erkrankungen	Dr. Rabea Hinkel, TUM	41
14:40	T7	Entwicklung neuer Medikamente gegen Autoimmunerkrankungen	Anna-Britta Ullraum, conoGenetix biosciences GmbH	42
14:50	PM27	Validierung eines Biomarkers für die <i>Helicobacter pylori</i> Infektion und Verwendung als Drug Target zur Prävention des Magenkarzinoms	Dr. Martin Augustin, Proteros biostructures	44
15:00		Kaffeepause		

Enabling Technologies und Imaging

15:30	SP5	m4 eAcademy	Prof. Birgit Kohleisen, LMU	46
15:40	T14	Targeting von Biotherapeutika in die Lunge zur Therapie von chronischen Lungenerkrankungen	Bernhard Müllinger, Activaero GmbH	47
15:50	T17	Strukturbasierte Antikörpercharakterisierung	Dr. Daniel Weinfurtner, MorphoSys AG	50
16:00	T15	PASylierung®: Verbesserte Biopharmazeutika mit verlängerter Plasma-Halbwertszeit	Uli Binder, XL-protein GmbH	51
16:10	PM7	Nicht-invasives Monitoring von molekulare Therapien in der Onkologie: bench to bedside Etablierung von Biomarkern in der Therapieresponse	Dr. Clemens Cyran, Klinische Radiologie Klinikum der LMU	53
16:20	PM8	Entwicklung und Evaluation neuer CT- und MRT-Techniken als Biomarker für die Beurteilung eines medikamentösen Therapieerfolges	Prof. Ernst Rummeny, Radiologie, Klinikum rechts der Isar	55
16:30	PM10	Mikrofluidische Syntheseapparatur zur Produktion von 18-Fluorid markierten Kontrastmitteln für die radiopharmazeutische Forschung und personalisierte Medizin	Christian Rensch, GE Global Research	56

Neue Projekte

16:40	SP4	m ⁴ Scouting & Incubation	Christina Enke-Stolle, Bio ^M	58
16:50	T21	„femtoMST“ – Microscale Thermopheresis im femtomolaren Bereich	Dr. Philipp Baaske, NanoTemper Technologies GmbH	59
16:55	T25	Korrelation der chemotaktischen Zellmobilität mit spezifischen Biomarkern	Dr. Zeno von Guttenberg, ibidi GmbH	61
17:00	T20	EPINIB - Entwicklung innovativer Bromo-(BET)-Domänen-Inhibitoren	Dr. Michael Schäffer, CreLux GmbH	61
17:05	PM33	Entwicklung eines ELISpot-basierten Testformats zur Identifizierung von Biomarkern für die Früherkennung, Risikostratifizierung und Verlaufskontrolle EBV-assoziiierter Erkrankungen	Ludwig Deml, Lophius Biosciences GmbH	62
17:10	PM34	Ermittlung von Interaktionseffekten zwischen einem Vasopressin-Rezeptor Antagonisten und einem Antidepressivum, für die Implementierung einer individualisierten Therapie von Depression in die klinische Praxis.	Prof. F. Holsboer, HolsboerMaschmeyer NeuroChemie (HMNC)	63
17:15	T23	TCR/HLA-Seq: Personalisiertes und zeitaufgelöstes Immunoprofilung	Dr. Michael Blank AptaIT GmbH	64
17:20	T22	Nachweis der Eliminierung von pathogenen T-Zellen bei T-Zell-Leukämie und Autoimmunerkrankungen mit Hilfe von <i>in vivo</i> Mausmodellen und <i>in vitro</i> Methoden durch den gezielten Einsatz von T-Zellrezeptor-spezifischen, monoklonalen Antikörpern	Dr. Slavoljub Milosevic, Trianta Immunotherapies GmbH	66
17:25	T24	Verbesserte Nachsorge für Krebspatienten: Technologische und menschliche Herausforderung	Dr. Margarete Martinez, humediQ GmbH	67
17:30		Networking und Ausklang		

m⁴ Biobank Alliance

Spitzencluster m⁴ Personalisierte Medizin

SP2 Projektpartner: TUM/MRI, LMU/KUM, HMGU, Bio^M

Prof. Dr. Heinz Höfler
m⁴ Strategie Workshop 19.03.2014, Kardinal-Wendel-Haus, München

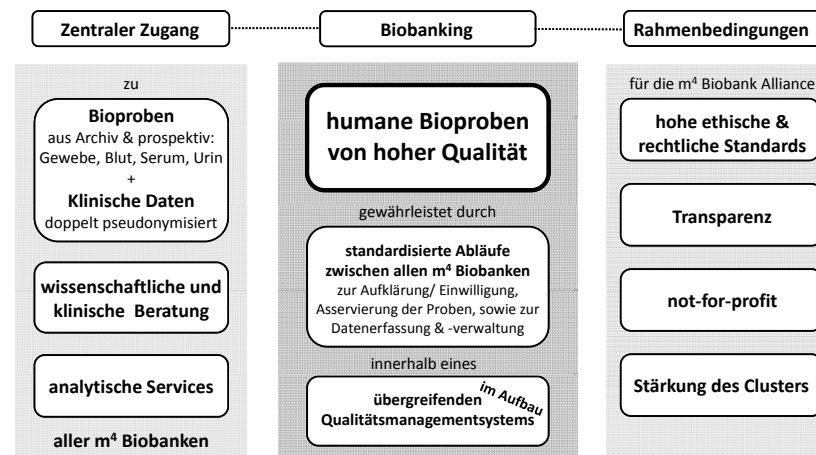


www.m4.de



Projektziele

- Bündelung der Forschungs- und Biobanking-Kompetenzen der Kliniken und der wissenschaftlichen Institute im Großraum München auf qualitativ hohem Niveau
- Zugang über gemeinsames Serviceportal mit Beratung für Nutzer (industriell und akademisch)



www.m4.de



Ergebnisse und Umsetzung

- Harmonisierte SOPs, Prozesse, einheitliches Ethik-/ Datenschutzkonzept umgesetzt
- Start des zentralen Serviceportals im Jahr 2013 erfolgt!
- Testung der Prozesse in Pilotprojekten mit m⁴ Partnern
Bsp1: Cryoschnitte verschiedener Primärtumoren ohne Vorbehandlung (5 Entitäten, je 6 Donoren)
Bsp2: Cryogewebe Lungentumor mit korrespondierendem Blutplasma, klin. Daten (bis zu 30 Donoren)
- Konsolidierung der Biobanken an TU und LMU unter Einbeziehung der Klinischen Chemien (in Bearbeitung)
- Biobankenstandard zur Aufnahme weiterer Biobanken
- Öffentlichkeitsarbeit für die m⁴ BA und ihre Leistungen
- Operative Tätigkeit: Laufende Bearbeitung von Anfragen und Projekten aus KMU, Pharma und Akademie

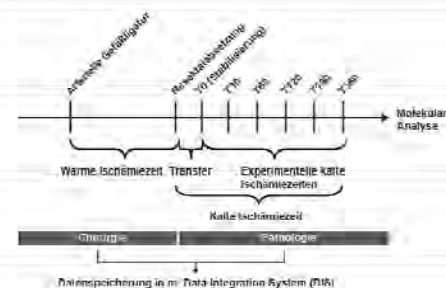
bisher 19 Projektanfragen

www.m4.de

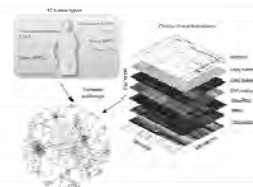


Ergebnisse - Qualitätsstandards

Durchführung wissenschaftlicher Begleitprojekte zur Präanalytik



- Umfangreiche Dokumentation (klinische Daten, warme und kalte Ischämiezeiten etc.)
- Tumor- und Referenzproben
- Vergleich von verschiedenen Stabilisierungsmethoden (Stickstoff, FPPE, HOPE)
- Zusätzlich Sammlung von Proben mit experimentell verlängerten kalten Ischämiezeiten



Beteiligung am „The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projekt“

www.m4.de



Innovationsleistung:



Umfassende Infrastruktur für die Translationale Medizin

m⁴ Biobank Alliance Leistungsspektrum

- Übergreifende Organisationsstruktur mit Beratung, Vermittlung, Projektmanagement, Koordination, QMS
- Bereitstellung von Bioproben (Gewebe, Blut) und klin. Daten für Präklinische Forschung und Entwicklung
- Laufende & prospektive Sammlung
 - zur Prävalenzanalyse
 - *ex vivo* Wirkstofftestung
 - *Biomarker-Discovery* / Testentwicklung
 - *Molecular Profiling*
 - Wissenschaftliche Kooperation
 - Analytische Services

„Biobanking on demand“

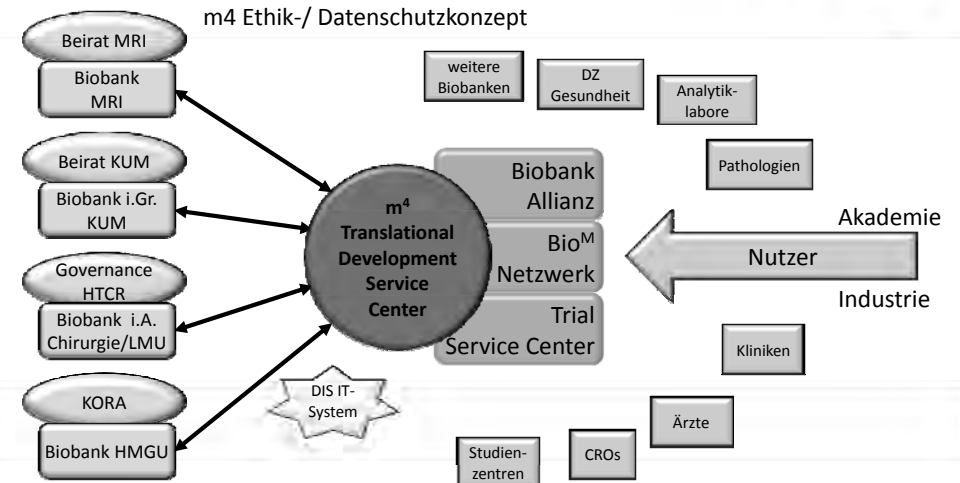
m⁴ Trial Service Center Leistungsspektrum

Beratung und Serviceleistungen für Präklinische und Klinische Studien

- Bioproben für Studien
- Studiennetzwerk
- Zugang Phase I Einrichtung
- *Imaging Center*
- *Recruiting Tool*
- ...



Nachhaltigkeit als integrierte Infrastruktur



Arbeitsteilung & Nutzung von Synergien



„Blood Donor BIOBANK“ an innovative platform for the identification of early diagnostic markers



Projektziele und Partner



AP1: Implementierung eines indikationsselektierten Probenlagers



AP2: Medizinische Validierung der indikationsselektierten Proben und gezieltes Follow-Up von gesunden BIOBANK-Teilnehmern



AP3: Etablierung eines Netzwerkes unter Hausärzten, Schwerpunkt-Kliniken, Biobanken und Entscheidungsträgern aus dem gesundheitspolitischen Umfeld.



Was haben wir erreicht?

Alle Meilensteine konnten bisher nach Plan realisiert werden, u.a:

- ✓ Identifizierung relevanter Erkrankungen, Charakterisierung der Proben, medizinische Validierung & zusätzliche Daten-Sammlung
- ✓ Das neue -86°C Kühlager für die Biobank ist fertiggestellt und wird bereits genutzt.
- ✓ Etablierung eines nachhaltigen Kern-Netzwerkes mit Partnern in der Industrie, Kliniken, Biobanken und Entscheidungsträgern aus dem akademischen & gesundheitspolitischen Umfeld

+

- Etablierung eines „Leuchtturm-Projekts“ Biobank-Vernetzung mit *Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdW)*
- Projekte mit m4-Partnern and akad. Partnern
- Neue Projektpartner aus der pharm/diagn. Industrie

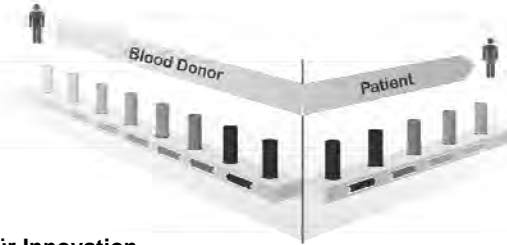


www.m4.de

Was bringen wir in den Cluster ein?

- **Nachhaltigkeit !**
↳ **WIEDERKEHRENDE PROJEKTPARTNER**

- **Gut charakterisiertes Spender- u. Kontroll-Proben-Kollektiv**



- **Potential**
 - Hebel für Innovation
 - Unterstützung der effektiven Umsetzung innovativer Vorhaben
 - Aufbau eines Netzwerkes mit relevanten Technologieplattformen, Forschungsverbänden und Innovations- und Politik-Netzwerken



www.m4.de

NeoExNET

Network of Excellence for Neuroendocrine Tumors Munich (PM1)

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Universitätsklinik LMU – II & IV

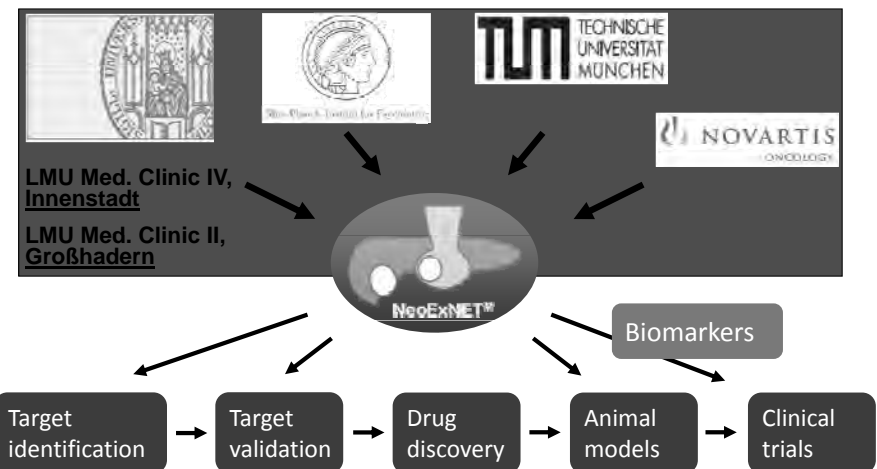


www.m4.de

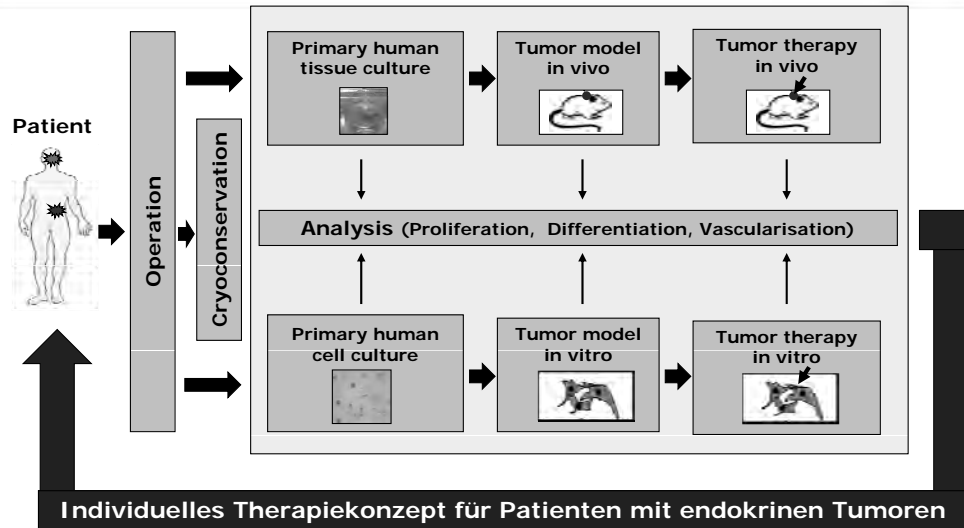
Dr. med. Matthias Auer
Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Aim of the project

Innovative individualized therapy concepts for patients with pituitary & neuroendocrine tumors



www.m4.de



Achievements

•Structural outcomes (12/2013):

- Centralized IT structure: Upgrade and data transfer to a **new** and more powerful **databank**
- Informed consent from **>1000 patients** – entering of clinical data still ongoing
- Bio-sampling: collection in progress: 401 EDTA, 300 Plasma, 350 tumors (12/13)
- Technology platform: primary cell cultures, xenograft models

Investigational outcomes (12/2013):

- Dual PI3K/mTOR inhibitors are potent antiproliferative agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and nonfunctioning pituitary adenomas *in vitro*
- Clinical study protocol for the combined somatostatin analog-mTOR inhibitor for the treatment of aggressive pituitary adenomas and other neuroendocrine tumors finished
- Development of diagnostic microarrays for neuroendocrine tumors in progress
- First epidemiological studies on the metabolic and neuropsychiatric comorbidities finished

Achievements & Sustainability

Med IV + MPI:

- Prospective follow-up exam of patients with Cushing's disease following a standardized clinical protocol (Interview, physical exam, MRI, biosampling, questionnaires etc.) : **178 patients** included (02/14)
- Expansion to further centres in Germany in progress (Dresden, Berlin, Düsseldorf, Tübingen)
- **Next step**: Adaption of the protocol to further entities of pituitary adenomas (Acromegaly, NFPA, Prolactinoma).
- **Further Funding**:
- Informal request at NAMSE (Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltene Erkrankungen) and Else-Kröner-Fresenius-Stiftung for follow-up financing

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



PM6: Bestimmung von Immun- und Tumorparametern im Serum von Tumorpatienten

sowie nanostrukturierte Partikel zur zielgerichteten Aufnahme von Survivin Antagonisten in Tumorzellen in Kombination mit Radio(chemo)therapie: „Targeting“ von Hitzeschock Protein 70 (Hsp70) und/oder Phosphatidylserin (PS)

Projektpartner: Gabriele Multhoff (TUM), Franz Rödel (GUF), Udo Gaipf (FAU), Jürgen Sauer (Nanoscape)



www.m4.de

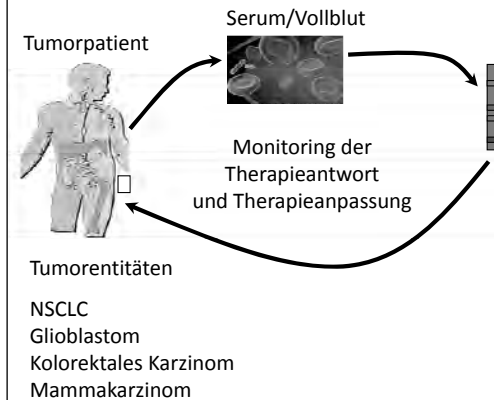
managed by Bio^M

PM6

Bestimmung von Immun- und Tumorparametern im Serum von Tumorpatienten

➤ Ziele des Projektes (I)

Entwicklung von Detektionssystemen zur Bestimmung von löslichen immunmodulierenden Faktoren im Serum/Vollblut von Tumorpatienten



Optimierung der Protein-Detektion

- Hsp70: Stressprotein (TUM)
- Annexin A5: Immunmodulator (FAU)
- HMGB1: Gefahrensignal (FAU)
- Survivin: *Inhibitor of Apoptosis Protein* (GUF)
- Therapiemonitoring (TUM)
- Banking von Patientenproben (TUM, FAU, GUF)
- Gezielte Entwicklung von Werkzeugen (Nanoscape)

www.m4.de

managed by Bio^M

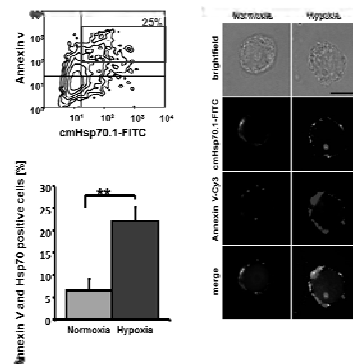
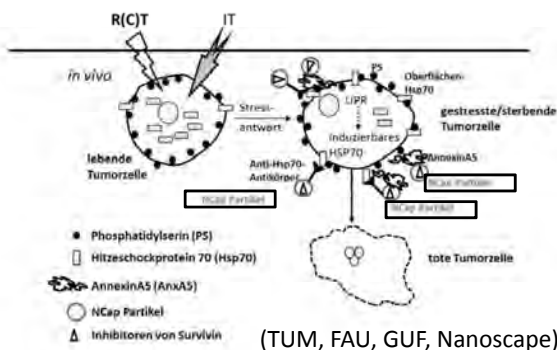
PM6

Bestimmung von Immun- und Tumorparametern im Serum von Tumorpatienten

➤ Ziele des Projektes (II)

Entwicklung und Validierung von nanostrukturierte Partikeln (Nanoscape) zur zielgerichteten Aufnahme von Survivin Antagonisten in Tumorzellen in Kombination mit Radio(chemo)therapie: Targeting“ von Hitzeschock Protein 70 (Hsp70) und/oder Phosphatidylserin (PS)

Stress-Phosphatidylserin (PS) und HSP70 in lebenden Tumorzellen



www.m4.de

managed by Bio^M

Was bringen wir in den Cluster ein?

- Validierte ELISA-basierte Testsysteme zur Bestimmung von Hsp70 und HMGB1 in Serum von Tumorpatienten
- Validiertes PCR-basiertes Testsystem zur Bestimmung von Survivin in Vollblut und Tumorexosomen
- Detailliertes Immunomonitoring für Prognose und Prädiktion
- Bioverträgliche nanostrukturierte Partikel (NCap) zum spezifischen Targeting von Tumorzellen
- An NCap gekoppelter anti-Hsp70 Antikörper und/oder AnnexinA5 zum spezifischen Targeting besonders von gestressten Tumorzellen nach RCT
- Mit Survivin Antagonisten beladene NCap zum effizienten Abtöten von Tumorzellen
- Erweiterbares Theranostik-Projekt mit innovativen Drug Delivery Systemen für multimodale Tumorthherapiekonzepte

www.m4.de

managed by Bio^M

Titel: Validierung eines Hsp70 Testkits und Identifizierung zirkulierender Tumorzellen für das Monitoring des Ansprechens einer kombinierten Radiochemo-NK Zelltherapie bei NSCLC Patienten

Projektpartner: Gabriele Multhoff (TUM), Klaus Lücke (GILUPI), Martin Hildebrandt (TUMCells)



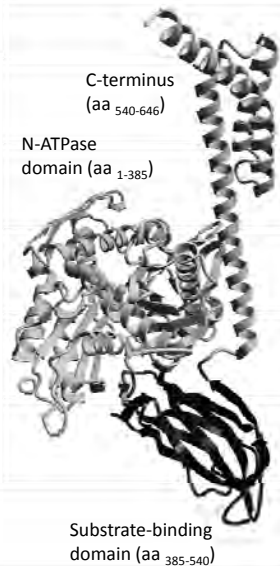
www.m4.de

Ziele des Projektes

- Validierung des Tumor Biomarkers Hsp70 zur Detektion und zum Monitoring des Ansprechens auf Therapie (Radiochemo-, Immuntherapie)
 - Asservierung und Kryokonservierung von Blutproben und Überständen aus Stimulationsansätzen von Tumorpatienten vor, während und nach Therapie
 - Validierung des Hsp70 Testkits: Bestimmung von löslichem Hsp70 im Serum
 - Koppelung unterschiedlicher Hsp70-spezifischer Reagenzien an den CellCollector (GILUPI)
 - Vergleichende Analysen der Wiederfindung zirkulierender Tumorzellen mittels Hsp70 spezifischer Reagenzien und EpCam Antikörper
 - Testung der Biokompatibilität eines optimierten CellCollector Systems

www.m4.de

Hsp70 ein Tumor-spezifischer Biomarker



Hsp70 protein

Major stress-inducible member of the HSP70 family

Stress factors: heat, heavy metals, hypoxia, ionizing irradiation, chemotherapeutics, oxygen radicals, ...

Localization: cytosol, membrane, extracellular (in vesicles)

Gene: chromosome 6p (TNF α - Hsp70 - complement)

Protein: 641aa, 72 kDa, globular, conserved, stress-inducible, no transmembrane domain

Domains: ATPase (44kDa), substrate binding (18kDa), C-terminal helix (10kDa)

Function: molecular chaperone

Multhoff Exp Hem 1999; Multhoff CSC 2001; Gastpar JI 2004; Staubacher Proteomics 2009

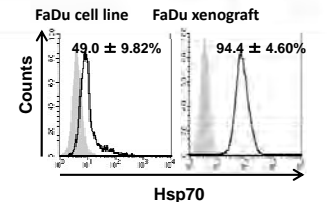
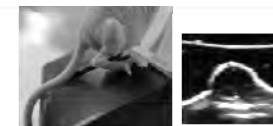
Daugaard et al., 2007; Fouchaque et al 1999; Mahalka et al. 2014; Bayer et al 2014

www.m4.de

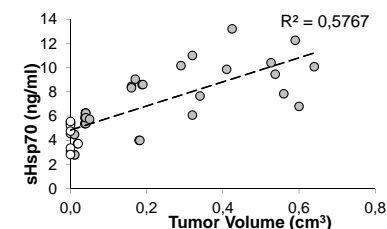
Lösliches Hsp70 ein Tumor-Biomarker

Hsp70	Normal	Tumor
Cytosol	Low	High
Membrane	No	Yes
Extra-cellular	No	Yes

Ultrasound volumetry

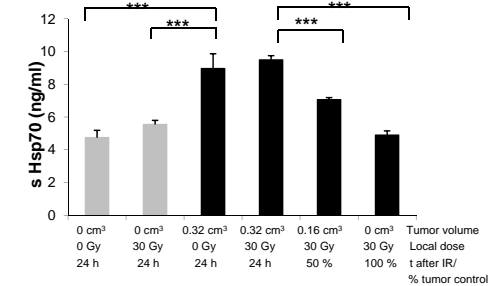


Correlation of tumor volume and Hsp70 serum levels in tumor-bearing mice



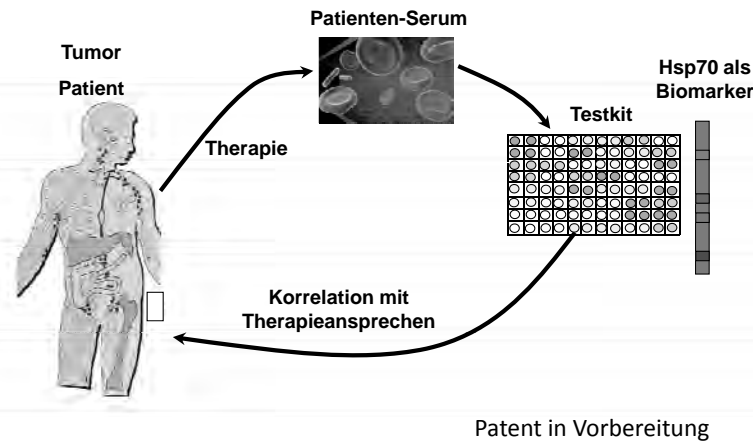
Multhoff JI 1997; Vega JI 2008; Gehrmann Plos One 2008; Falguières MCB 2008, Staubacher Proteomics 2009; Gehrmann 2014, Bayer UIROP 2014

Correlation of Hsp70 serum levels with tumor control

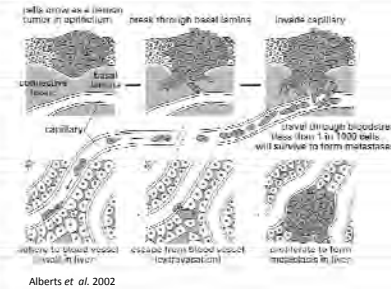


www.m4.de

Testkit zur Bestimmung von Serum Hsp70



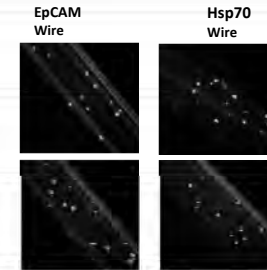
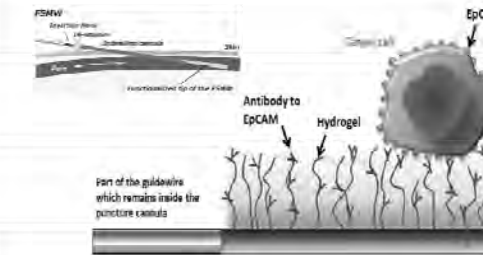
Testkit zur Bestimmung zirkulierender Tumorzellen



Seldinger Guidewire (angiography, insertion of chest drains, central venous catheters) GILUPI

- Stainless steel
- Ø 0.5 mm, length 160 mm
- 20 mm with 2 µm **gold layer**
- **Hydrogel** with reactive groups on gold layer
- Coating with **EpCAM antibody** and **Hsp70 reagents**

FSMW = Functionalized Structured Medical Wire



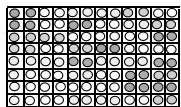
Patent in Vorbereitung

Was bringen wir in den Cluster ein?

- Etablierung einer Serumbank von Tumorpatienten im Erkrankungs- und Therapieverlauf
- Entwicklung eines Blut-basierten Biomarker Testsystems auf der Basis von Hsp70 zur Detektion von Tumoren
- Entwicklung eines innovativen Testsystems zur effizienten Isolation und Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen im Blut von Patienten auf der Basis von EpCam und Hsp70
- Generierung neuer IP
- Kontakte zu Pharmaunternehmen
- Lizenzierung der neuen Technologien

Isolierung für zirkulierender Tumorzellen

Hsp70 Testkit



Notizen

Identifizierung und Analyse von Biomarkern für die Entstehung des Adenokarzinoms aus Barrett-Ösophagus mittels PAXgene Tissue Gewebefixierung

M Quante, KF Becker (TUM)
U Oelmüller, D Groelz (Qiagen/PreAnalytiX)

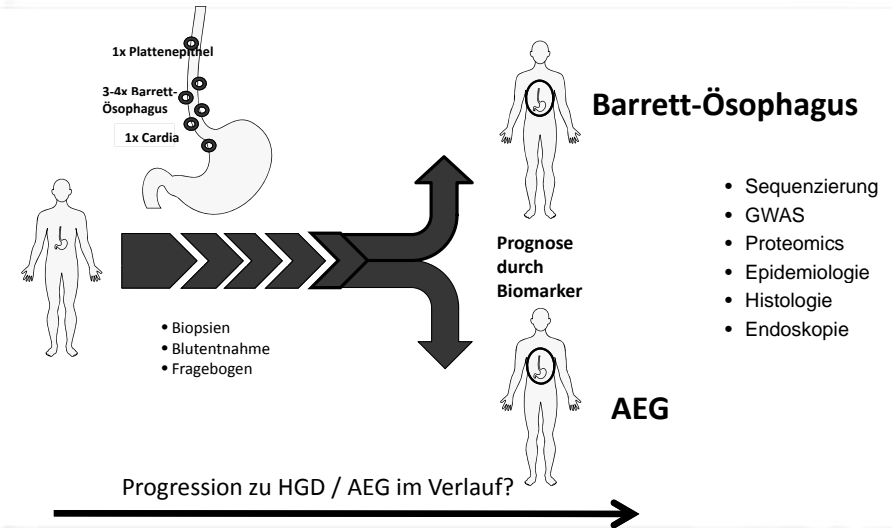


www.m4.de



BarrettNET

Eine prospektive Studie zur Identifizierung von Risikofaktoren und Biomarkern bei Patienten mit Barrett Ösophagus



www.m4.de



Ziele der Studie

Welche Patienten profitieren von einer endoskopischen Überwachung?

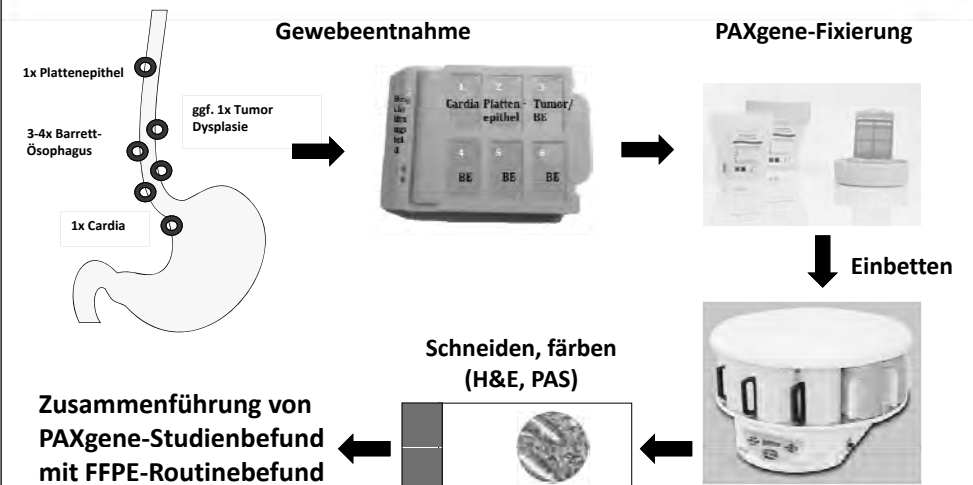
- Identifizierung von Biomarkern, welche die Entstehung einer Dysplasie vorhersagen können
- Inzidenzen von Dysplasie / AEG in BE-Patienten bestimmen
- Implementierung von PAXgene Tissue in der klinischen Anwendung
- Bestätigung, dass die Tumor-Stammzelle aus der Cardia in den Ösophagus wandert und dort Dysplasie initiiert (Translation aus Maus-Modell)
- Korrelation mit Epidemiologie der Patienten und Serumparametern

www.m4.de



Endoskopische Untersuchung

Histopathologischer Befund der Studienbiopsie



www.m4.de

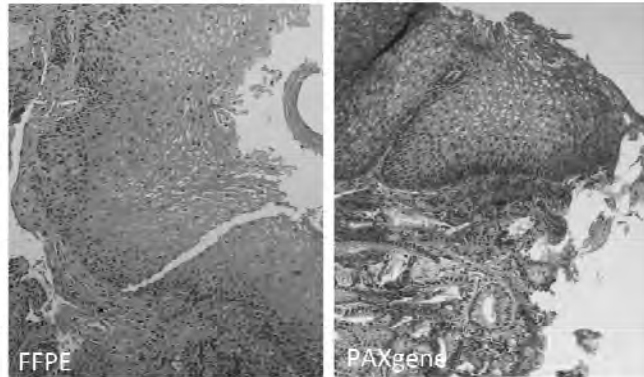


AP 3: Vergleich von FFPE und PAXgene Biopsien

Monate 1-24



- PAXgene-fixierte Gewebeprobe haben eine sehr gute Qualität
- Diagnostik von Barrett Metaplasie und Dysplasie problemlos möglich
- Internationaler Ringversuch mit führenden Pathologen in Vorbereitung



www.m4.de



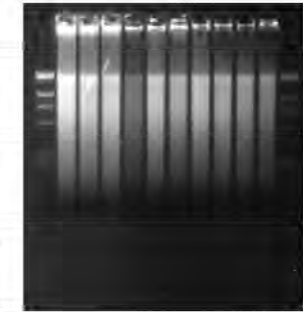
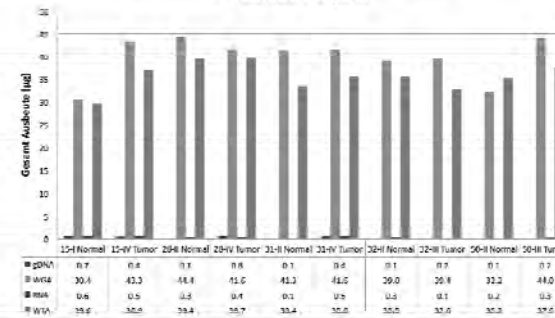
AP 3: Vergleich von FFPE und PAXgene Biopsien

Monate 1-24



- DNA und RNA Isolierung aus 10 BE und Tumor Proben
- WGA und WTA
- DNA Sequenzierung ongoing

PicoGreen Ausbeute humaner Ösophagus DNA und RNA vor und nach WGA/WTA



www.m4.de



Identifizierung prädiktiver Biomarker für die Krebstherapie

Intana Bioscience
OncoLead



www.m4.de



Notizen



www.m4.de



Development of LRRK2-specific visualisation biomarkers for Parkinson's

March 2014

m4 presentation

michael.thormann(at)origenis.de



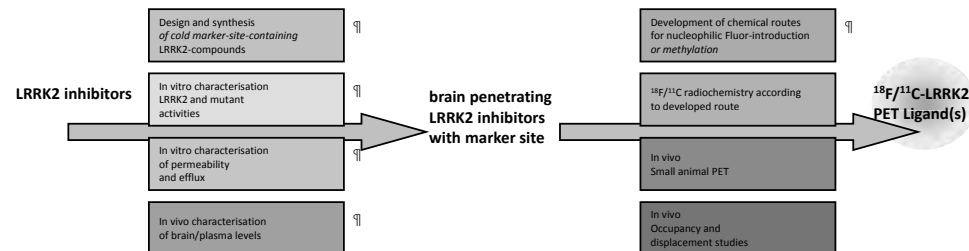
New Target to treat Parkinson's

- LRRK2 – a kinase involved in Parkinson's disease
- Overexpression and mutants lead to neuronal cell death
- Inhibition of LRRK2 shows neuroprotection in vitro and in vivo
- **Medical need for potent, selective, brain-penetrating LRRK2 inhibitors and companion diagnostics to gain better understanding of disease progression and onset of cure**



www.m4.de

Approach



www.m4.de

In vivo brain penetration

Molecule : ORI-M4-01
Vehicle DMSO

Plasmatic and brain concentrations after intravenous (2 mg/kg) administration to Swiss mice								
	Sampling time (h)	Mouse						Mean
		IV25	IV26	IV27	IV28	IV29	IV30	
Plasma (ng/mL)	0.083	1505.1	1037.7					1271.4
	0.25			569.5	614.1			591.8
	0.5	413.9	254.6					334.2
	2			9.0	7.6			8.3
	4					2.7	2.4	2.5
Brain (ng/g)	8					BLQ	BLQ	0.0
	0.5	275.7	202.0					238.8
	2			15.7	7.8			11.8
	8					BLQ	BLQ	0.0
Ratio Brain/Plasma	0.5		0.7	0.8				0.7
	2			1.7	1.0			1.4
	8					NA	NA	NC

BLQ: Below the limit of quantification : 2 ng/mL in plasma and 2 ng/g in brain
NA: Not Applicable
NC: Not Calculated

Plasmatic and brain concentrations after oral (10 mg/kg) administration to Swiss Mouse								
	Sampling time (h)	Mouse						Mean
		PO31	PO32	PO33	PO34	PO35	PO36	
Plasma (ng/mL)	0							
	0.25	1171.6	1496.6					1334.1
	0.5			312.8	296.7			304.7
	1	168.1	224.2					196.1
	3			31.4	37.9			34.7
	6					33.3	35.4	34.4
	8					19.1	15.1	17.1
Brain (ng/g)	1	181.1	199.5					190.3
	3			32.4	29.1			30.8
	8					13.5	12.6	13.0
Ratio Brain/Plasma	1		1.1	0.9				1.0
	3			1.0	0.8			0.9
	8					0.7	0.8	0.8

Metabolic stability

Incubation of ORI-M4-01 with liver microsomes at 10 µM

Human				
Condition	Incubation time (h)	Concentration (µM)	Mean	% from TO
	0	6.80	6.28	100.00
with NADPH	1	3.60	3.37	59.34
	4	3.54	3.54	56.48
without NADPH	0	6.17	6.57	100.00
	4	6.27	6.52	99.22

Mouse				
Condition	Incubation time (h)	Concentration (µM)	Mean	% from TO
	0	6.53	6.88	100.00
with NADPH	1	0.66	0.69	10.27
	4	0.55	0.32	4.77
without NADPH	0	5.33	5.82	100.00
	4	6.32	6.22	106.90

Rat				
Condition	Incubation time (h)	Concentration (µM)	Mean	% from TO
	0	6.47	6.27	100.00
with NADPH	1	1.47	1.52	24.20
	4	1.15	1.23	19.65
without NADPH	0	6.46	6.48	100.00
	4	6.12	6.38	98.39

Positif Controls

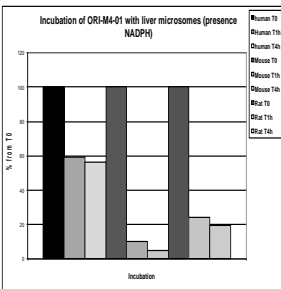
Human					
Condition	Incubation time (h)	Peak area (counts)	Mean	% from TO	
Omeprazol (0.5µM)	0	807850	822904	615377	100.00
	4	382115	289709	269112	35.06

Mouse					
Condition	Incubation time (h)	Peak area (counts)	Mean	% from TO	
Omeprazol (0.5µM)	0	784238	776276	780257	100.00
	4	88862	89145	89403	11.46

Rat					
Condition	Incubation time (h)	Peak area (counts)	Mean	% from TO	
Omeprazol (0.5µM)	0	753875	773072	766473	100.00
	4	37932	59995	59800	7.67

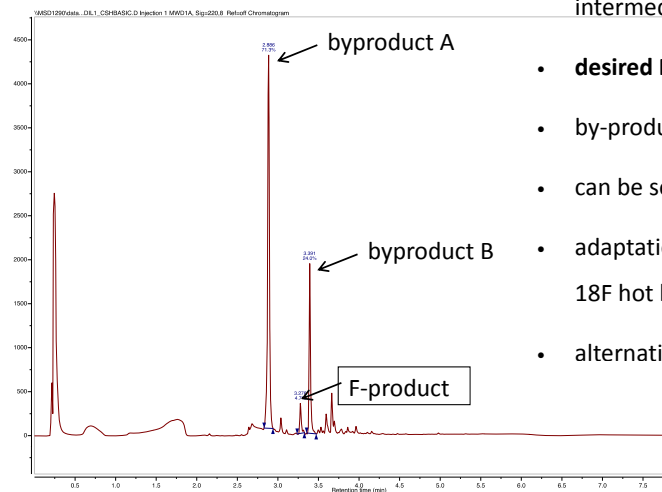
Stability control

Human				
Condition	Incubation time (h)	Concentration (µM)	Mean	% from TO
without microsomes	0	6.88	6.88	100.00
	4	6.89	6.89	100.22



One step F introduction

- one step reaction from stable intermediate
- **desired F-product formed**
- by-products known
- can be separated HPLC
- adaptation and optimisation for 18F hot labelling
- alternatively 11C probably doable



Second year outcome

- sufficient potency on LRRK2 low nM or better
- very good LRRK2 selectivity
- very good target engagement in vitro
- good brain penetration
- sufficient brain free fraction
- late introduction of ¹¹C and ¹⁸F are viable options
- **extra optimization loop solved efflux problem**
- **cold “marker chemistry” established**
- **radiochemistry and PET collaboration with Prof. Gildehaus and Prof. Bartenstein, Nuklearmedizin, LMU**

origenis

We welcome you at
www.origenis.com

origenis GmbH
Am Klopferspitz 19a
82152 Martinsried
Germany

Tel. +49-89-7801676-0
Fax +49-89-7801676-777



Analyse der Bedeutung eines Serum-Anti-KIR4.1 Antikörpers bei der Multiplen Sklerose für Prognose, Prädiktion des Ansprechens Therapeutika und Therapiemonitoring

Prof. Bernhard Hemmer, Klinikum rechts der Isar



www.m4.de



Notizen

www.m4.de



Vorhersage der therapeutischen Wirksamkeit zielgerichteter Medikamente (PM16)

Evotec Munich



www.m4.de



Notizen

www.m4.de



PM24 Suche von Schizophrenie assoziierten neuen copy number variations (CNVs) und Mutationen

Projektpartner:
Eurofins Medigenomix GmbH
Prof. Werner Mewes, Helmholtz Zentrum München
Prof. Dan Rujescu, LMU, Klinikum der Universität



www.m4.de



Projektziele

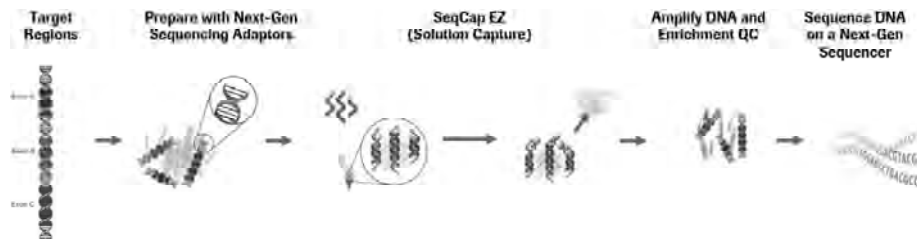
- Genetische Veränderungen werden als zentrale Ursachen für Erkrankungen mit genetischen Symptomen angesehen (Heredität =>80%)
- Schizophrenie "de novo" Mutationen sind mögliche Ursachen
- Die Kenntnis des kausalen Genotyps ist Ausgangspunkt für eine individualisierte Therapie (Diagnose/Therapietargets)
- Aus einer phänotypisch gut untersuchten Kohorte wurden Trios ausgewählt (1 Patient, 2 nicht betroffene Eltern)
- Exome und ausgewählte Kompletengenome werden sequenziert und die gefundenen strukturellen Varianten und Mutationen werden im gesamten Probenpool repliziert (3000 Kontrollen, 1000 Patienten)
- Eine weitere Replikation erfolgt mit dem gesamten Probenpool des SGENE Konsortiums (50.000 Schizophrenie Patienten und Kontrollen)
- Assoziation mit klinischen Phänotypen und Validierung der Daten
- Automatisierte Pipeline zur Analyse von Schizophrenie Exom-Daten

www.m4.de



Ergebnisse: Eingesetzte Methode zur Exom Sequenzierung

Targeted Resequencing using Roche NimbleGen Seq Cap EZ Exome v3



SeqCap EZ Exome Library v3.0

- Superior coverage due to empirical rebalancing
- Targeting **64 Mb** human genomic regions, covering coding exons from ~ 20K unique genes from **RefSeq, CCDS, Ensembl, Vega, Gencode**, and 1,452 miRNA (miRBase).

www.m4.de



Ergebnisse

Sequenzierung der Proben auf dem HiSeq2000 (2x100 bp Run Mode)

Pro Probe ca. 100 M Sequenzen (10 Gbp)

Status der Exome-Analyse von 33 Trios:

14 Trios sequenziert und Daten in der Datenanalyse: Zuordnung möglicher hereditärer und de novo Mutationen

11 Trios im Capturing-/Sequenzierprozess

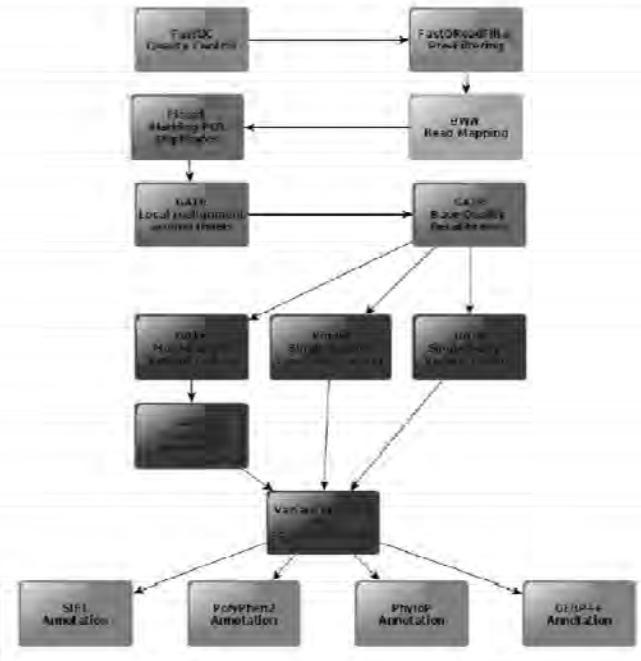
8 Trios noch zu bearbeiten



www.m4.de



Bioinformatics Analysis Pipeline



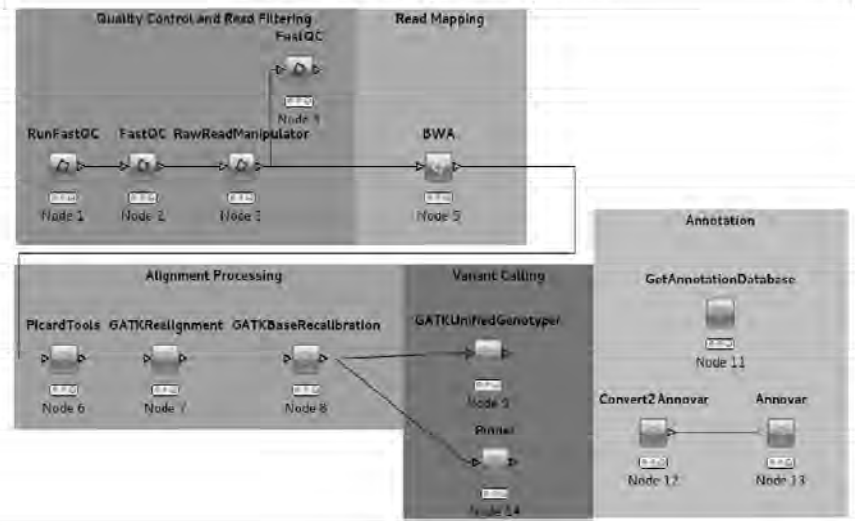
www.m4.de



Nachhaltigkeit



KNIME Analysis Pipeline



www.m4.de



Zwischenergebnisse



- Aufarbeitung der Rohdaten (Qualitätskontrolle, Fragment-Assembly)
- Identifikation von Mutationen: SNP, strukturelle Varianten, CNV
- Suche nach potentiellen LOF Mutationen
- Funktionelle Analyse potentieller Varianten / Literaturanalyse
- Validierung der gefundenen Mutationen
- Vergleich zur genetischen Varianz (SNP Frequenz, 1000 Genomes, ENCODE), Phenotyp (Datenbanken)

www.m4.de



Notizen



www.m4.de



PM28: Tumormarker-Diagnostik für die personalisierte Therapie des Prostata- und Harnblasenkarzinoms

Projektpartner: GeneWake GmbH



Projektziele

- AP1: Innovative Diagnostik des Prostatakarzinoms**

- Entwicklung Biomarker-Panel
- Optimierung der Methodik des molekularen Blood-Monitorings
- Validierung an 250 Prostatakarzinom-Patienten (Blut, Urin, Biopsien)
- Korrelation der Ergebnisse: Tumorproben vs. Blut/Urinproben
- Korrelation mit der Klinik der Patienten

Möglicher Einsatz: Therapieentscheidung bei low-risk Tumoren bzw. Monitoring von intermediate- und high-risk Tumoren (Projekt 1-1) bzw. Therapie-Monitoring (Projekt 1-2)

- AP2: Früherkennung des Harnblasenkarzinoms**

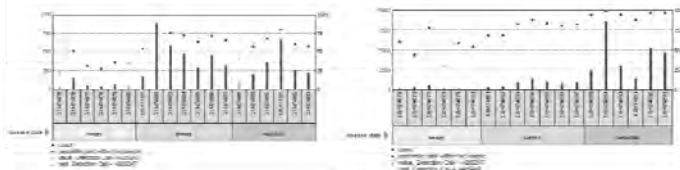
- Entwicklung Biomarker-Panels
- Optimierung der Methodik des molekularen Blood-Monitorings
- Validierung an 100 Harnblasenkarzinom-Patienten (Blut, Urin, Biopsien)
- Follow-up Untersuchungen der Patienten
- Korrelation des Krankheitsverlaufes mit den molekularen Blut- bzw. Tumoranalysen

Möglicher Einsatz: Früherkennung (Erstdiagnose bzw. Follow-up, Projekt 2-1) bzw. Einschätzung der Tumorausbreitung (Metastasierung/Progressionswahrscheinlichkeit (Projekt 2-2))

Ergebnisse

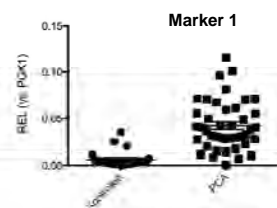
Prostatakarzinom

- Markerauswahl (Daten aus Publikationen, eigene Auswertungen öffentlicher Daten (GEO)...)



Genexpression von Marker 1 und Marker 2. Verglichen wurden Patientenproben (Gewebe) von BPH (benigner Prostata-Hyperplasie) mit primärem und metastasiertem Prostatakarzinom

- Validierung der Marker an klinischen Proben (In Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU München Großhadern – Prof. Stief. Bis dato ca. 250 PC-Patienten



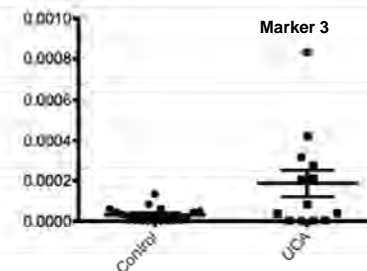
Genexpression in Vollblut (Paygere)
→ Differenzierung Krebs ja/nein

Ergebnisse

Blasenkarzinom

- Validierung der Marker an klinischen Proben

In Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU München Großhadern – Professor Dr. med. Christian G. Stief
Bis dato ca. 50 Patienten



Genexpression von Marker 3 (URINPROBEN). Verglichen wurden Patientenproben mit Urinproben gesunder Kontrollen.

→ Differenzierung Krebs ja/nein

Innovationsleistung



- Parallele Untersuchung eines Panels von spezifischen Biomarkern (z.T. noch nicht beschriebene Marker)
 - Sensitive und exakte Expressionsanalyse über qPCR (neuartige Normalisierung → Detektion von min. Veränderungen)
 - Biomarker-Untersuchung an Vollblut und Urin (vs. State of the Art an Tumorgewebe)
- Real-Time Monitoring der Krebstherapie (Therapieanpassung)
- Molekulares Gleason-Scoring (erspart ggf. Biopsien) für Prostata-CA
- Ggf. Früherkennung der Remission bei Blasenkarzinompatienten

www.m4.de



Nachhaltigkeit



- Patentanmeldung der neuen Marker (Prostata und Blasen-CA)
 - Vermarktung der Technologie in Form von Serviceleistungen oder Kits
- Beitrag zur personalisierten Therapie des Prostata- und Blasenkarzinoms

www.m4.de



PM20: Minimal invasive Diagnostik zur personalisierten Therapieentscheidung beim malignen Melanom



Projektpartner:

Exosome Diagnostics GmbH & Klinikum Innenstadt LMU



www.m4.de



Projektziele und Partner



Project Partners:

- Exosome Diagnostics GmbH
- Klinikum Innenstadt LMU (Prof. Berking)



Project Goals:

- Minimally invasive biofluid (blood & urine) diagnostic assay for mutation detection.
- Mutations from solid tumors detected in blood and urine.
- Exosome and microvesicle isolation and nucleic acid extraction.
- Rare transcript detection (mutations in background of wildtype).
- Enable longitudinal testing for e.g. therapy response or recurrence monitoring.

www.m4.de



Was bringen wir in den Cluster ein?



- Focus on Clinical Applicability
- Molecular Diagnostics Expertise
- Expert Knowledge of Exosomes and Microvesicles
- Expert Knowledge of Nucleic Acid Isolation from all Biofluids (Serum, plasma, CSF, urine, cell culture supernatants, saliva, ascites, etc.)
- Next Generation Sequencing, Molecular Biology, Bioinformatics

www.m4.de



Notizen



www.m4.de



Identifizierung molekularer Marker der GvHD im Haupthistokompatibilitätskomplex mittels Next Generation Sequencing



Dr. Hannah Rabenstein
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik
Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen



www.m4.de

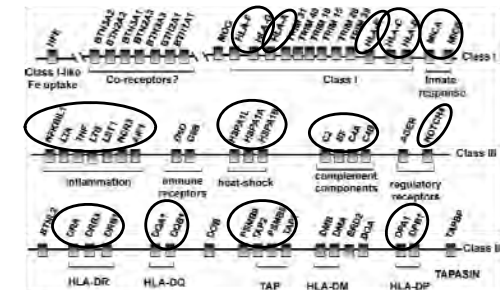


Projektziele



- Etablierung von NGS-Strategien zur Sequenzierung des hochpolymorphen MHC-Locus
- Retrospektive Analyse von über 1300 Spender-Patienten-Paaren (HSCT; Klinische Daten: Prof. Holler, Universität Regensburg)

- 1) klassische HLA-Merkmale ○
- 2) weitere funktionelle HLA-Merkmale ○
- 3) immunmodulatorische Faktoren: ○
Komplementfaktoren, Hitze-Schock-Proteine, Wachstumsfaktoren



Gene im MHC-Komplex (Trowsdale, 2011)

⇒ Identifizierung von Disparitäten als potentielle genetische Marker für GvHD

www.m4.de



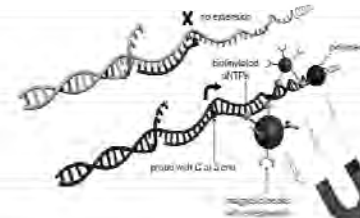
Ergebnisse

- Etablierung einer NGS-Strategie (Illumina, MiSeq) für
 - ✓ Exon2/3 von HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 (Routinediagnostik):
Hochdurchsatz, Amplicon-basierte Sequenzierung
 - ✓ Vollständige Sequenzierung der klassischen HLA-Gene
 - ✓ + HLA-DRA, -DQA, -DPA, -DPB, -E, -F, -G:
Long-Range-PCR, Fragmentierung (Nextera XT) und Sequenzierung
- Auswertesoftware (JSI, CLC) für die Analyse der HLA-Merkmale
 - ✓ Exon 2 und 3
 - ✓ 5'-UTR bis 3'-UTR
- Auswertung klinischer Daten
 - ✓ Vervollständigung der klinische Datenn von >400 Patienten-Spender-Paaren

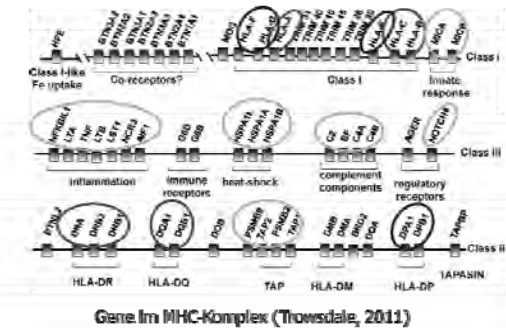
Ergebnisse

- Entwicklung einer Anreicherungs- und NGS-Strategie (Illumina, MiSeq) für weitere immunmodulatorische Gene innerhalb des MHC-Locus: ○

RSE (Region Specific Extraction,
Generation Biotech)



Anreicherung von ~40kb großen
Genregionen



Gene im MHC-Komplex (Thorsdale, 2011)

Innovationsleistung

- Etablierung verschiedener NGS-Strategien (einzelne Exons vs. vollständige Gene) für Routinediagnostik und Forschung
- Herausforderung Bioinformatik: Sequenzanalyse des MHC-Locus und Identifizierung von MHC-Haplotypen
- Identifizierung neuer GvHD- und GvL-Biomarker für die Transplantationsmedizin

Nachhaltigkeit

- Übertragung der entwickelten NGS-Strategien auf andere Anwendungen der personalisierten Medizin
- Sequenzinformation des MHC-Locus und der MHC-Haplotypen (z.B. für Diagnostik und Behandlung von Autoimmunkrankheiten evtl. relevant)
- Transplantationsmedizin: diagnostische / klinische Anwendung der GvHD-Biomarker
 - Beurteilung der Spenderkompatibilität
 - Risikostratifizierung, individualisierte Behandlungsstrategien

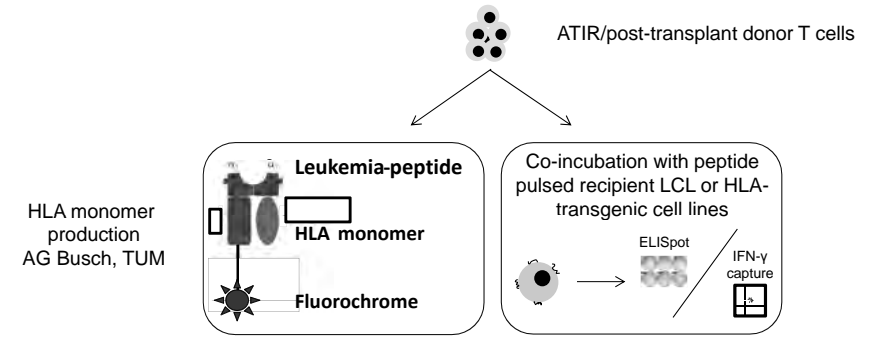
Titel: Identifizierung und Charakterisierung von Leukämie-spezifischen T-Zellen (PM30)

Projektpartner:
III. Medizinische Klinik,
Prof. Dr. med. Angela Krackhardt und
Kiadis Pharma

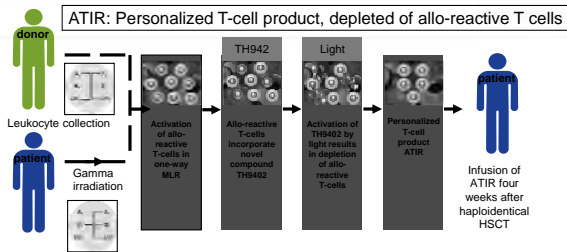


Aims

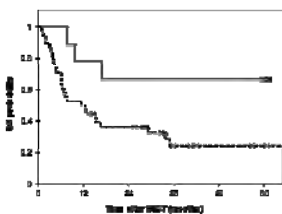
- Identification/Isolation of T cells in ATIR™ responsible for graft versus leukemia effect



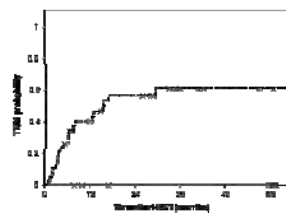
Results: ATIR™ phase I/II clinical trial



Overall Survival



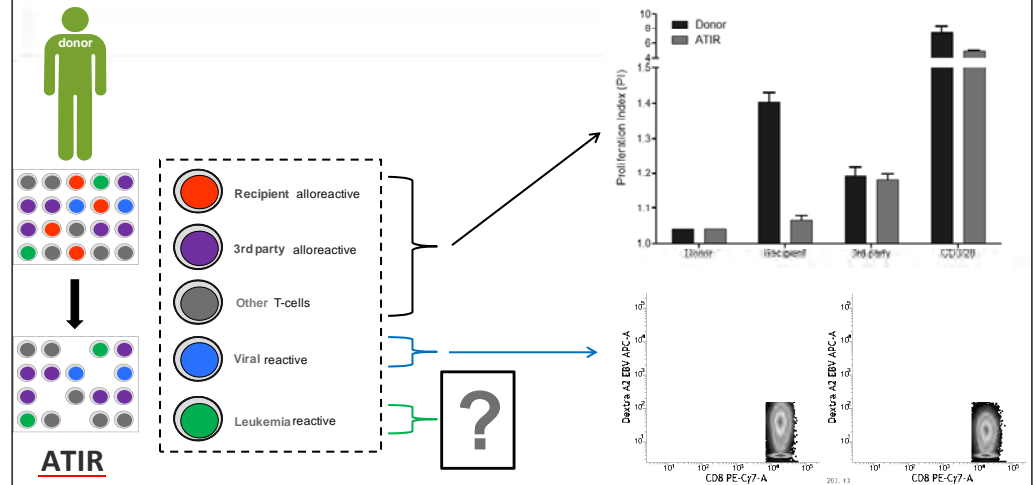
Transplant related mortality



— ATIR:
60% patients active disease at HSCT

..... Naked haplo:
All patients in remission at HSCT

Results: Reactivity of ATIR™ product



Results: Potential GvL antigens

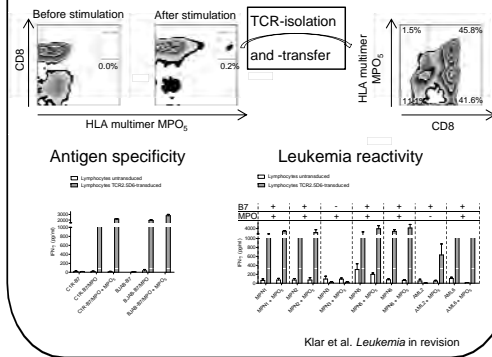
Established leukemia-antigens
e.g.: PRAME, RHAMM...

Novel leukemia-antigens:
e.g.: MPO, ELANE, MYB...
(Klar et al. *Leukemia* in revision)

HLA-restrictions:

HLA-A*01	HLA-B*07
HLA-A*02	HLA-B*08
HLA-A*03	HLA-B*15
HLA-A*11	HLA-B*18
HLA-A*24	HLA-B*44

Expertise in allo-restricted TCR isolation (HLA-B7-restricted MPO-peptide)



Innovationsleistung/Nachhaltigkeit

- Characterization of GvL T cells in the beneficial ATIR™ product
- Isolation of leukemia reactive T cells and TCR
- Phase III study with ATIR™ in context of haploidentical stem cell transplantations
- Clinical studies with leukemia-reactive, TCR-transgenic ATIR™

Improvement of therapy of leukemia-patients with haplo-identical SCT

1. Reduction of GvHD by depletion of allo-reactive T cells
2. Induction of GvL effect by transduction of ATIR™ with leukemia-reactive TCRs

Reversible Streptamer -Reagenzien für klinische Zelltherapie

Streptamer-basierte Cell Affinity Chromatography (CATCH)
(PM14)

Prof. D. Busch

MH Institut für Medizinische
Mikrobiologie
Immunologie und Infirologie

Dr. H. Stadler

STAGE
cell therapeutics

Projektziele

Entwicklung einer breit anwendbaren Methode zur Isolation spezifischer Zell(sub)populationen aus komplexem Ausgangsmaterial

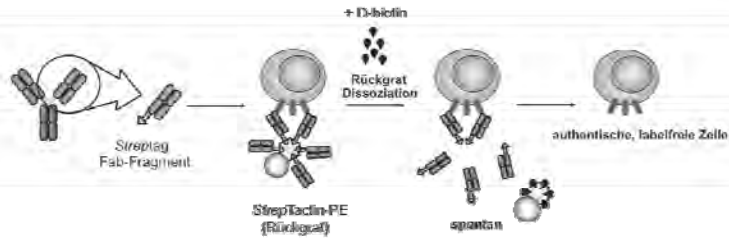
- Entwicklung vollständig reversibler Zellmarkierungsreagenzien
- **Entwicklung einer magnetfreien Zellisolierungstechnologie (CATCH)**

Anforderungen Zellisolierungstechnologie

- magnetfrei
- kurze Isolationszeiten
- voll automatisierbar
- Isolierung aus Vollblut möglich

Ergebnisse

Streptamere



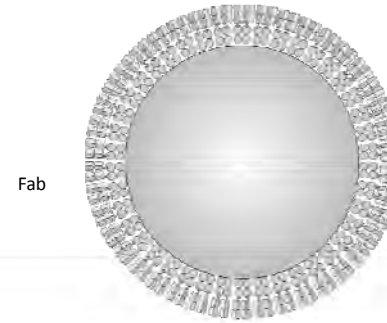
- Übertragung der Streptamertechnologie von MHC-I auf Fab-Fragmente
 - ➔ breites Anwendungsspektrum
 - ➔ Generierung einer neuen Klasse vollständig reversibler Reagenzien zur Isolation von therapeutisch relevanten Zellen

- serielle Positivanreicherung komplexer Zell(sub)populationen über multiple Parameter

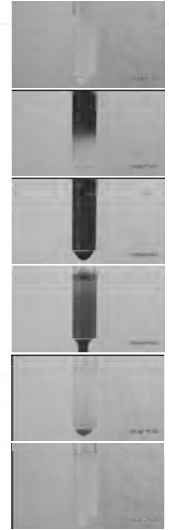
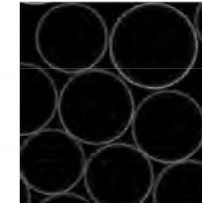
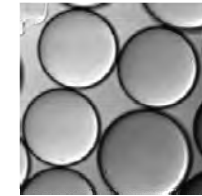
Ergebnisse

CATCH - Zellisolierung

Biopolymermatrix mit geringer unspezifischer Zellbindung

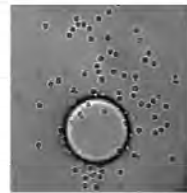
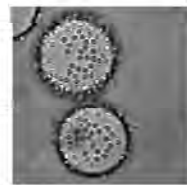
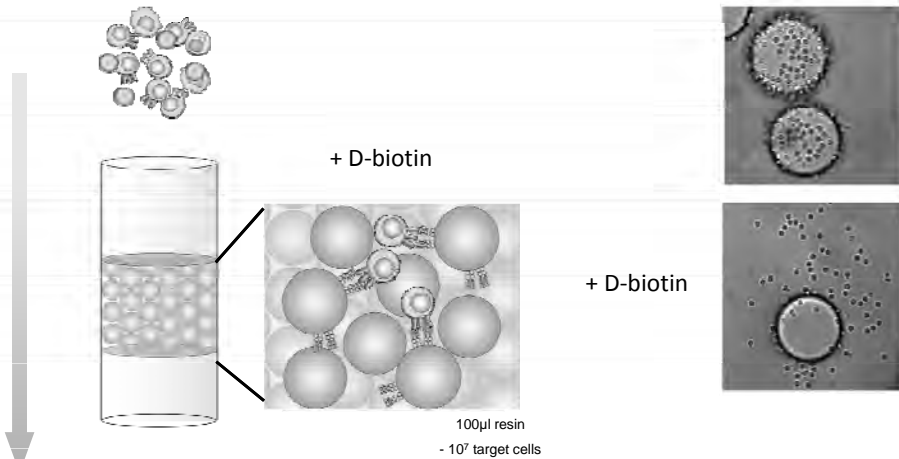


Streptactin coated biopolymer matrix > 80µm



Ergebnisse

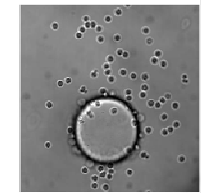
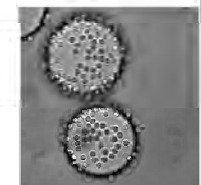
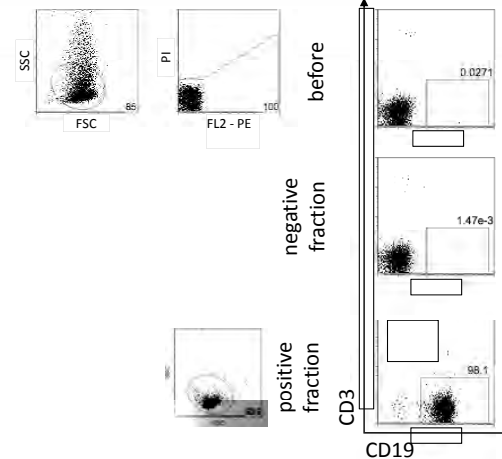
CATCH - Zellisolierung - Methodik



Ergebnisse

CATCH - Zellisolierung – proof of concept

CD19 enrichment from whole blood



Innovationsleistung



Streptamere

- universell einsetzbare Zellisolierungsmethode
- Erhalt der vollen biologischen Funktionalität des Zellproduktes
- serielle Positivselektionen möglich
- Abbildung eines GMP fähigen Prozesses zur
- Isolation von minimal manipulierten Zellen (in Arbeit)

CATCH

- magnetfrei
- Isolierung aus Vollblut
- automatisierbar

CTS Magnet Life Sciences

www.m4.de



Nachhaltigkeit



innovative Technologie zur labelfreien Zellisolation

auf nahezu jeden Antikörper übertragbar

Technologie für alle m⁴ Projekte verfügbar

Anwendung in diagnostischen Anwendungen

www.m4.de



Dr. Veronika Reiter

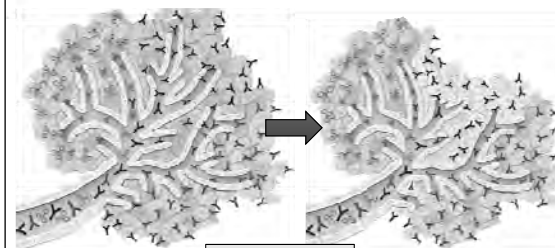
PM5
Stammzellbasierte Therapien
zur Behandlung von malignen und
nicht-malignen Erkrankungen



www.m4.de



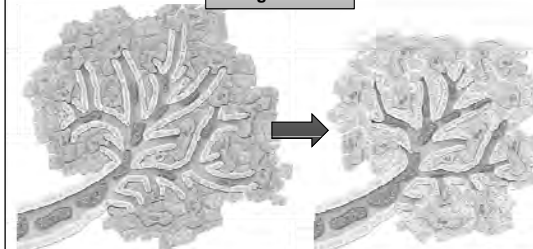
Projektziele



conventional
vs.
next generation

Pharmazeutische Entwicklung eines innovativen Stammzellarzneimittels zur Behandlung solider maligner Tumore:

- Basis: autologe genetisch modifizierte mesenchymale Stammzellen
- Indikation: fortgeschrittene und/oder metastasierende gastrointestinale Karzinome
- Herstellung nach den geltenden europäischen Vorgaben für „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMP) und dem AMG (15. und 16. Novelle)

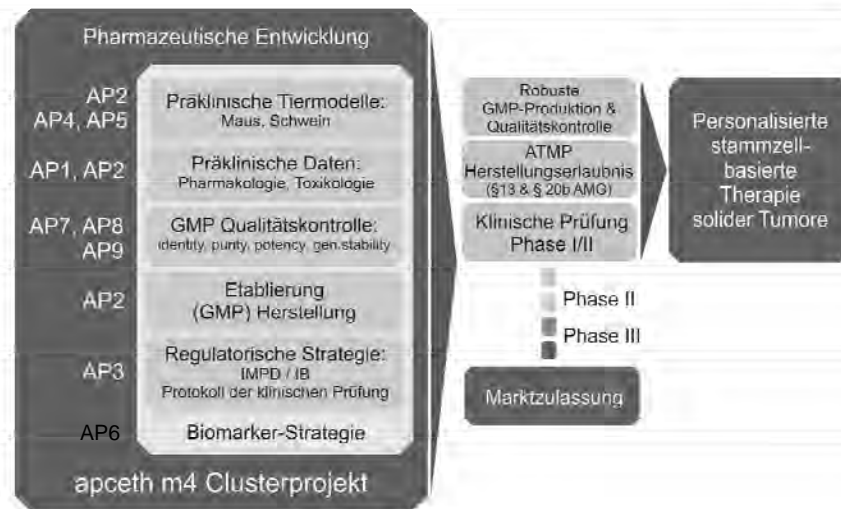


www.m4.de



27

Projektziele



Ergebnisse

Förderphase 1: (01/2011 – 12/2012):

➔ Alle Meilensteine der ersten Förderphase wurden erreicht.

Förderphase 2: (01/2013 – 03/2015):

- präklinische Daten zu *Safety, Efficacy*, Toxikologie und Pharmakologie in Tiermodellen (Aurigon) werden weiterhin erhoben
- Methoden der Qualitätskontrolle - etabliert, nach GMP validiert und fortlaufend auch in Phase 2 eingesetzt:
 - „*potency, identity, genetic stability, purity*“
- Herstellung der gen. modifizierten MSC-Präparate auch unter GMP Bedingungen
- Daten zur Qualität von GMP und F&E Chargen des genetisch modifizierten Stammzellproduktes

Ergebnisse

Förderphase 2: (01/2013 – 03/2015):

- Biomarker-Strategie:
 - IHC Biomarker-Profil im PancCa und in Lebermetastasen des CRC (Indivumed)
 - hoch sensitive *in-house* qPCR Analyse
- Schweinemodell des CRC - präklinisches Mutationsmodell (MWM Biomodels)
- Q1/2013 – GMP Herstellungserlaubnis für gen. modifizierte MSC-Präparate für die klinische Anwendung nach §13 und §20b des AMG
- Protokoll der klinischen Prüfung „*Clinical Trial Protocol*“ genehmigt
- Kontinuierliche Zusammenarbeit mit der zuständigen Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut
- Q3/2013 – Genehmigung der klinische Prüfung: PEI, Ethikkommission
- Q4/2013 – Start der klinischen Studie TREAT-ME-1

Nachhaltigkeit / Innovationsleistung

- Ein einzigartiges und hochinnovatives Stammzelltherapie-Konzept zur personalisierten Behandlung von bösartigen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen
- Neuartige Biomarker-Strategien für die MSC-basierte Krebstherapie
- Umfassendes Know-how in allen Aspekten der pharmazeutischen Entwicklung von „*Advanced Therapy Medicinal Products*“ (ATMPs) nach aktuellen europäischen ATMP-Vorgaben
- Eine europaweit und weltweit wegweisende Führungsrolle in der Entwicklung, GMP Herstellung und klinischen Implementierung von ATMPs (native und genetisch modifizierte MSC-Therapeutika)
- erste klinische Studie mit genetisch modifizierten MSC zur Behandlung von gastrointestinalen Adenokarzinomen

➔ **Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit**

Advanced Preclinical Animal Models

Christian Simmet¹, Angelika Schnieke², Eckhard Wolf³

¹Minitüb GmbH und MWM Biomodels GmbH

²Lehrstuhl für Biotechnologie der Nutztiere, TU München

³Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, LMU München



www.m4.de



Projektziele und Partner

- Validierung des GIPR^{dn}-transgenen Schweinemodells in einer Behandlungsstudie mit dem GLP-1R Agonisten Liraglutide (Institut für Tierpathologie, LMU München/AG Prof. Dr. Rüdiger Wanke)
- Induktion eines klinisch manifesten Diabetes mellitus im GIPR^{dn}-transgenen Schweinemodell durch eine hyperkalorische Diät (Institut für Tierernährung, LMU München/Prof. Dr. Kienzle)
- Kardiovaskuläre Charakterisierung des *INS*^{C94Y} transgenen Schweinemodells (Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin, LMU München/Dr. Rabea Hinkel; Institut für Tierpathologie, LMU München/AG Prof. Dr. Rüdiger Wanke)
- Induzierbare Immunsuppression in CTLA-4Ig transgenen Schweinen als Xenotransplantationsmodell für humane mesenchymale Stammzellen (Institut für Immunologie, VUW/Prof. Dr. Armin Saalmüller)
- Etablierung effizienter Methoden für den Kerntransfers und der Kryokonservierung zur Archivierung von Großtiermodellen (TU München, Minitube of America, Inc.)
- Etablierung und Validierung von Schweinemodellen für humane Tumore (Prof. Sauer, Prof. Schmid, Dr. Jansen; Klinikum Rechts der Isar, TU München)
- Etablierung eines syngenem Tumortransplantationsmodells im Schwein (Apceth GmbH)
- Etablierung einer ingezüchteten *MGH minipig* Linie (Minitube of America, Inc.)

www.m4.de



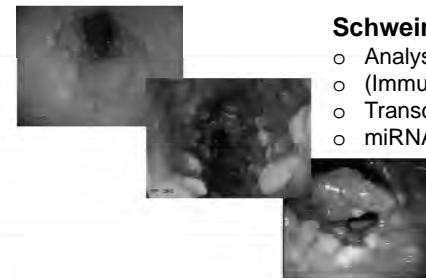
Was haben wir erreicht?

- GIPR^{dn} transgenes Schweinemodell, das wesentliche Aspekte des Prädiabetes widerspiegelt (Renner et al., Diabetes 2010)
- Biomarker-Kandidaten für die Progression in der prädiabetischen Phase und die pankreatische Betazell-Masse (Renner et al., Diabetes 2012a)
- Erstes Schweinemodell für permanenten neonatalen Diabetes (Renner et al., 2012b); Erstes Schweinemodell mit induzierbarer Expression von CTLA-4Ig etabliert (Klymiuk et al., FASEB J 2012)
- Weltweit erstes Schweinemodell für das hereditäre Kolonkarzinom etabliert (Flisikowska et al., Gastroenterology 2012)
- Erstes Schweinemodell für Li-Fraumeni-Syndrom generiert (Leuchs et al., PLoS ONE 2012)
- Erstes Doppel-Reporter Schweine generiert
- MGH minipig background in München etabliert
- US Patent für GIPR^{dn} Schwein erteilt

www.m4.de



Was haben wir erreicht?



Schweinemodell für das kolorektale Karzinom

- Analyse des Krankheitsverlaufs
- (Immuno)Histologie
- Transcriptome Analyse
- miRNA-Analyse zur Identifizierung von Serum-Biomarkern

Schweinemodell für Li-Fraumeni-Syndrom

Heterozygote Inaktivierung von TP53 führt zu Sarkomen in 20-24 Monate alten Tieren
Homozygote Inaktivierung von TP53 führt zu Chemoresistenz in primären porcinen Zellen.

Schweinetransplantationsmodell

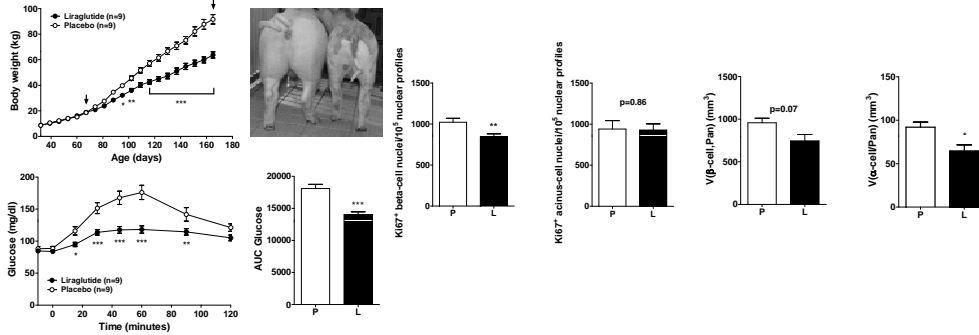
Onkogene Mutation im endogenen *TP53* und *KRAS* Gen führt zu zellulärer Transformation und Tumorigenesis *in vivo* im Xenotransplantationsmodell

www.m4.de



Was haben wir erreicht?

- **Neue Erkenntnisse aus der Validierung des GIPR^{dn}-transgenen Schweinemodells in einer Behandlungsstudie mit dem GLP-1R Agonisten Liraglutide**
- Die Behandlung mit Liraglutide führt im GIPR^{dn}-transgenen Schweinemodell zu einer massiven Hemmung des Körpergewichts (30-40%) und der Futtermittelaufnahme (20-50%)
- Liraglutide verbessert im GIPR^{dn}-transgenen Schweinemodell die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität, hat jedoch keinen stimulierenden Effekt auf die Proliferation der Betazellen im endokrinen Pankreas oder der Acinuszellen im exokrinen Pankreas, Betazell- sowie Alphazell-Masse ist im Vergleich zur Placebo Behandlung reduziert



www.m4.de

Was bringen wir in den Cluster ein?

- State of the Art Technologien zur Generierung genetisch modifizierter Großtiere
- Einzigartige Großtiermodelle, v.a. in den Bereichen Diabetes- und Tumorforschung
- Expandierendes Portfolio an Tiermodellen (z.B. Mukoviszidose, Duchenne MD)
- Etablierte Kooperationen mit Klinikern, Grundlagenforschern...
- Etablierte Kooperationen mit der Pharmaindustrie (Sanofi, Roche)
- Etablierte Kooperationen mit Biotech-Unternehmen (Apceth, Ethis)
- State of the Art Infrastruktur mit Intensivmonitoring, OPs etc.



Neues Forschungszentrum für Translationale Tiermodelle der LMU München
5 Mio. € vom StMWFK

www.m4.de

m⁴ Trial Service Center

TUM-MRI (Prof. Peschel) | LMU (Prof. Mansmann)

Dr. Martin Sippel – Koordinator



www.m4.de/tsc



Das m⁴ Trial Service Center

- Beratung & Services in der translationalen Entwicklung, insbesondere Planung früher klinischer Studien
- seit Nov 2013: Verstärkung des Teams im Bereich Präklinik

präklinische Entwicklungsstrategien
Planung & Management von Studien
Regulatorik

frühe klinische Studien



präklinische Entwicklung



Prüfplan: Design & Erstellung
Regulatorik & Projektmanagement
Einbindung von Dienstleistern

Umfassende Begleitung von der Präklinik bis zur Phase I

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Das m⁴ Trial Service Center – Unser Team

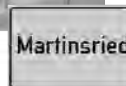
Consultants mit langjähriger Expertise und Industrieerfahrung



Dr. Anneliese Schneider

- 15+ Jahre Industrieerfahrung im Bereiche Drug Discovery & Präklinik
- Senior Expert in Tox, PK, PD (zertifiziert)

Wir sind Ihre Partner vor Ort!



Lena Mokolke, Dipl.-Biol.

- 10+ Jahre Industrieerfahrung in klinischen Studien
- Erfahrene Projektmanagerin



Dr. Martin Sippel

- Expertise in der frühen Forschung & Entwicklung (insb. Small Molecules)
- Projektmanagement- und Consulting-Erfahrung aus der Industrie

plus ein breites Netzwerk aus Spezialisten und Dienstleistern!

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse – Auswahl von Referenzprojekten

Translational Entwicklung I: Umfassende Begleitung in Vorbereitung einer Phase-I-Studie (Onkologie)

Beratung bzgl. des für die Phase-I-Studie benötigte präklinische Programm durch die unsere Expertin

Erstellung einer „Roadmap to Phase I“ durch unsere Projektmanagerin: Timelines, Roles & Responsibilities, ...

Entwicklung und Abfassen des Phase-I-Prüfplans unter Einbeziehung verschiedener Spezialisten aus unserem Netzwerk (z.B. Fallzahlberechnung durch Prof. Mansmann)

Einbindung weiterer Dienstleister aus dem breiten TSC-Netzwerk

Langjährige Projekt-Erfahrung unseres Teams ist ein wesentlicher Faktor, um Stolperstellen rechtzeitig zu erkennen!

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse – Auswahl von Referenzprojekten



Für „Fortgeschrittene“: Unser Review-Service – *Beispiel: Review und Optimierung eines Prüfplans*

Unsere Expertin für klinische Entwicklung regte eine Optimierung im Design der Studie an

In enger Zusammenarbeit für die Biostatistik mit Prof. Mansmann haben wir die ursprüngliche Fallzahlberechnung korrigiert und so hinreichende statistische Power sichergestellt.

Auch die Beschreibung und Darstellung der Studienabläufe wurde optimiert und für das Studienpersonal „anwenderfreundlicher“ gestaltet.

Ergebnisse – Auswahl von Referenzprojekten



Translationale Entwicklung (II): Frühe Beratung zur Strategie bei der präklinischen und klinischen Entwicklung

Präklinische Beratung: Ergebnisse aus den Tox-Studien wurden durch unsere Expertin beurteilt

Frühzeitige Beratung und Planung der klinischen Strategie (mit Experten aus unserem Netzwerk)

Weitere Projekte (Beispiele)

Strategie zur klinischen Validierung eines Assays

Beratung zu praktischen Fragen bei klinischen Studien: Rekrutierung, Monitoring, etc.

Interaktion mit Behörden

DMPK / Drug-Drug-Interactions

Ergebnisse



- ✓ Audit der Phase-I-Einrichtung am Klinikum rechts der Isar
- ✓ Gespräche bzgl. Verzahnung mit anderen Standorten in Deutschland
- ✓ Außendarstellung bei Konferenzen, Firmen, etc.

Nachhaltigkeit



- nach 03/2015: Eigenständigkeit durch Honorare / anteilige Stellen aus den Projekten
- Mehrwert durch enge Verzahnung von m⁴ Trial Service Center und Biobank Alliance → höhere Attraktivität für Firmen und Forscher (auch über m⁴ hinaus) → ausreichende Zahl an Projekten, um finanzielle Eigenständigkeit zu sichern

Vielen Dank!



Sprechen Sie uns an!

Dr. Martin Sippel

Phone +49 (0)89 89 96 7937
Mail tsc-info@bio-m.org
Web www.m4.de/tsc



tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Notizen



tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Präklinische und klinische Entwicklung eines PI3-Kinase-Inhibitors zur Behandlung von Tumoren (T3) – Verbund „Neue Therapeutika“



www.m4.de/tsc



Projektziele



Zielgerichtete Tumorthherapie mit dem PI3K-Inhibitor WX-037 in Kombination mit dem MEK-Inhibitor WX-554	
Präklinische Entwicklung in der Mono- und Kombinationstherapie	✓
Etablierung von Biomarker / Surrogat Markern zur Messung des Effektes auf das Target für Phase I	✓
Methoden zur Selektion für den Einschluss von Patienten in PI3K-gerichtete Therapie für Phase I	✓
Methoden zur Auswahl wahrscheinlich ansprechender Tumorpatienten für Phase II	•
Klinische Entwicklung mit Bestimmung von PK, PD, Sicherheit und erste klinische Daten zur Wirksamkeit der Einzelsubstanz und der Kombination in Phase I	•

✓ etabliert; • aktiv

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



A Phase I open-label, dose-escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of the PI3K inhibitor WX-037, given as a single agent and in combination with the MEK inhibitor WX-554, in patients with solid tumours



Phase der klinischen Studie: I
 Anzahl Prüfbzentren: 3
 Prüfbzentren in UK: Experimental Cancer Medicine Centers – ECMCs London, Sutton, Glasgow
 Anzahl Patienten: ca. 100
 Rekrutierte Patienten: 12 (bis heute)
 Anzahl Kohorten: 4 (bis heute)



Experimental Cancer Medicine Centers (ECMC) in UK



- ECMC-Netzwerk mit 18 Zentren
- Gegründet 2006
- Finanziert durch Cancer Research UK, the National Institute for Health Research in England and the Departments of Health for Scotland, Wales and Northern Ireland mit 35 GBP
- Förderzeitraum 5 Jahre
- Weitere 40 ECM Zentren sind assoziiert
- Fokus auf Phase I-II Studien und „Stratified Medicine“
- Screening der Patienten vor Eintritt in Studie und Zuordnung der Patienten zu einer für sie passenden aktiven Studie



A Phase I open-label, dose-escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of the PI3K inhibitor WX-037, given as a single agent and in combination with the MEK inhibitor WX-554, in patients with solid tumours



	Dosis Eskalation	Dosis Expansion
Mono-therapie WX-037	MTD/BAD, empfohlene Dosis WX-037 für Dosis Expansion und Kombination Sicherheit, Verträglichkeit PK, PD (Blut/Gewebe) Klinische Aktivität	Sicherheit und Verträglichkeit der chronischen Behandlung mit WX-037 PK, PD (Blut/Gewebe) Klinische Aktivität
Kombi-nation therapie WX-037 & WX-554	BAD von WX-037 mono für Start der Dosis Eskalation mit der Kombination Sicherheit, Verträglichkeit PK, PD (Blut/Gewebe) Klinische Aktivität	MTD/BAD, empfohlene Dosis der Kombination Für Dosis Expansion Sicherheit und Verträglichkeit der chronischen Behandlung in Kombination Von WX-037 und WX-554 PK, PD (Blut/Gewebe) Klinische Aktivität

MTD – Maximal tolerierte Dosis
 BAD – Biologisch Aktive Dosis; basierend auf Daten zu PK/PD, Sicherheit und klinischer Aktivität soweit vorhanden



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



PRS-110: MET receptor antagonist

Dr Shane O'llwill
PIERIS AG



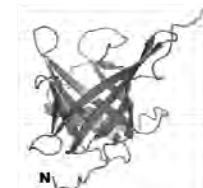
www.m4.de/tsc



Preclinical development of PRS-110, a MET specific Anticalin as a monovalent antagonist in oncology

Aims

- Characterization of drug candidate properties
 - Activity / potency
 - Biophysical properties
 - Half-life extension format
- Characterize PRS-110 mechanism of action
 - HGF-dependent MOA
 - Ligand-independent MOA
- Patient selection / stratification
 - Pharmacodynamic markers



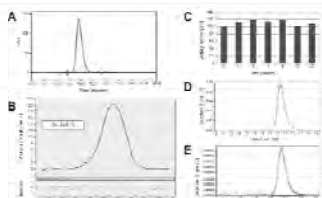
Ribbon representation of a homology model of PRS-110 based on the tear lipocalin scaffold

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



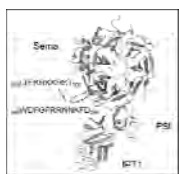
Results

PRS-110 biophysical characterisation shows excellent drug-like properties



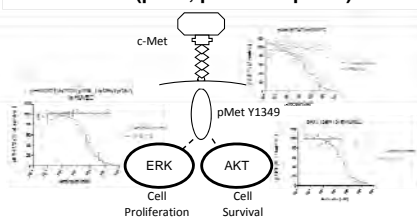
(A) analytical SEC showing high purity; B nanoDSC (T_m = 69°C); C-E 12 wk stability study at 25°C qELISA (C); D UV280 signal, E RALLS signal)

PRS-110 binds to the SEMA domain of MET Receptor



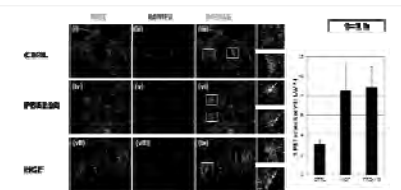
The PRS-110 epitope (red) was mapped on to the structure of MET

PRS-110 inhibits distal receptor signaling of MET (pMet; pERK1/2; pAKT)



PRS-110 Inhibits HGF-mediated phosphorylation of key sites required for downstream signaling in H1975 cells

PRS-110 traffics MET to late endosomes



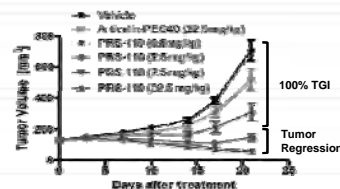
Confocal images show clustering of MET in response to treatment with PRS-110 and colocalisation of MET with LAMP-1

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



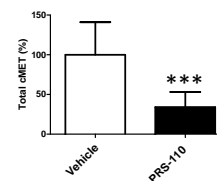
Results

PRS-110 results in tumor regression in a ligand-dependent tumor model



U87-MG tumor xenograft model showing dose dependent TGI and tumor regression observed with PRS-110 (i.p. QD)

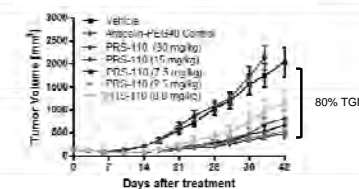
PRS-110 leads to a reduction in total MET in tumor biopsies (PD Marker)



Total Met evaluation of excised xenograft tumors following 7 days therapy with PRS-110 (7.5mg/kg i.p. QD)

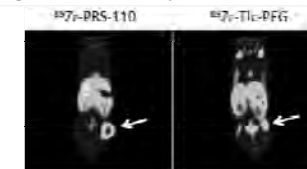
tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc

PRS-110 results in tumor regression in a ligand-independent tumor model



Caki-1 tumor xenograft model showing dose dependent TGI with PRS-110 (i.p. QD)

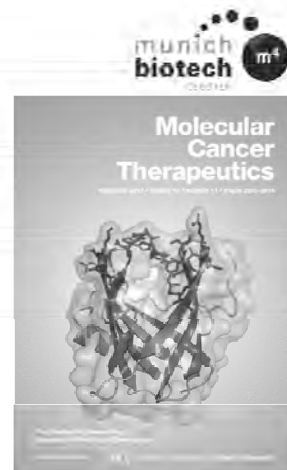
Specific uptake of ⁸⁹Zr-PRS-110 in H441 xenograft observed by microPET imaging



c-Met dependent tumor uptake observed with radiolabeled version of PRS-110 (89Zr-PRS-110)



Innovation achievement



The Journal of Nuclear Medicine
In Vivo Visualization of MET Tumor Expression and Anticalin Biodistribution with the MET-Specific Anticalin ⁸⁹Zr-PRS-110 PET Tracer

Authors: G.T. Terwisscha van Scheltinga^{1,2}, Majidulhaq N. Iqbal de Haeghe^{2,3}, Marlon J. Hinnen¹, Remy B. Verlaetjen¹, Andrea Allendorfer¹, Martin Hülsmeier¹, Wouter B. Nagengast¹, Carolien P. Schröder¹, Jos G.W. Kosterink¹, Elisabeth G.E. de Vries¹, Laurent Audoly¹, and Shane A. O'Byrne¹

- **Drug Development Platform, Pipeline and Know-how**
 - Development of a highly potent and specific Met inhibitor
 - Demonstrated novel Mechanism of Action
 - Identification of biomarkers to aid patient selection
 - One patent filed and two peer reviewed publications

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Sustainability



- Co-Development Agreement / Partnership with Zydus Cadila,
 - Pieris responsible for preclinical aspects
 - Partner funds CMC and Clinical Development
 - All activities are ICH and GCP compliant to facilitate simultaneous development in Western and Emerging Markets
- Pieris will continue to work with Partners and KOL's to assess all opportunities to extract maximum potential value out of the PRS-110 MET inhibitor program

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Spitzencluster m4:

**Verbund personalisierte Medizin:
 Präklinische Entwicklung neuer TLR7/8 Agonisten für
 die Tumormimmuntherapie (PM26)**

**4SC Discovery GmbH
 Abteilung für Klinische Pharmakologie, Medizinische Klinik und
 Poliklinik IV, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
 München**



www.m4.de/tsc



Projektziele



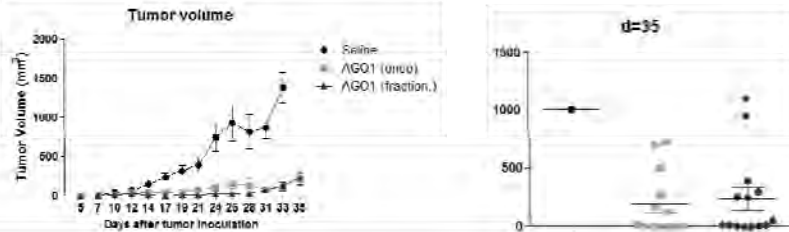
- **Partner:**
 - **4SC Discovery:** Forschung; Autoimmunerkrankungen + Krebs; proprietäre TLR-7/8 Agonisten
 - **Klinische Pharmakologie:** Immuntherapien von Tumorerkrankungen; murine Tumormodelle
- **Projektziele:**
 - Vorhandene TLR-7/8 Agonisten in tierexperimentelle Studien charakterisieren ✓
 - Nachfolgesubstanzen synthetisieren und testen; Kandidatenauswahl ✓
 - Biomarker identifizieren (prognostisch und pharmakodynamisch) ✓
 - Drug Substance und Drug Product zur Verfügung stellen ✓
 - Regulatorische Präklinik durchführen ✓
 - Anschließende klinische Phase I planen und vorbereiten ✓

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse

- **Wirksamkeit im therapeutischen Mausmodell: Substanz 1**
 - CT26 (mouse colon tumor) in BalbC Mäusen, 3mg/kg iv alle 5 Tage



- **Rechallenge:**
 - CT26 (mouse colon tumor) in tumorfreie BalbC Mäuse – keine Substanz



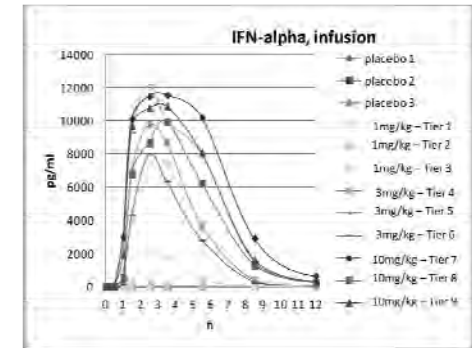
Ergebnisse

- **PD Modell in Cynomolgus Affen: Substanz 2**
 - 1x Gabe per Infusion; Read-outs: PK, PD, Hämatologie, klinische Chemie, Temperatur, EKG, Körpergewichte
 - Beispiel: Induktion von IFN- α

- Keine akute Toxizitäten
- Hämatologie unbedenklich
- Klinische Chemie unbedenklich

- Biomarker für PD und Stratifizierung
- Skalierbarer Syntheseweg etabliert
- Formulierungsentwicklung begonnen

- Auswahl eines zweiten Entwicklungskandidaten



Innovationsleistung

- **Neue Therapieansätze** für die Behandlung von Krebserkrankungen
 - Neoadjuvante Therapie
 - Co-Therapie
 - (Adjuvanz für Tumorvaksinierung)
- Grundlage für **Stratifizierungskonzept** in klinischen Studien erarbeitet
 - **Personalisierte Anwendung**
- Skalierbare PK-PD-Modelle aus Tierexperimenten erarbeitet
 - Vorhersage der effektiven Dosis für klinische Phase I mit hoher Konfidenz → **Translation** der Forschungsergebnisse in die Entwicklung

Nachhaltigkeit

- Start der Entwicklung für erste Substanz
- Identifizierung einer zweiten entwickelbaren Substanz mit anderem Wirkungsprofil
- Lizenzvergabe an BioNTech, Mainz
- Vertiefung des Kooperationsnetzwerks

PM2

Individualisierung der Krebstherapie mit Hilfe der Biomarker-gestützten, funktionellen Wirkstofftestung im Sphäroid-Mikrotumormodell

Projektpartner: Frauenklinik TUM, Frauenklinik KUM, Chirurgie KUM, SpheroTec GmbH



www.m4.de/tsc



Projektziele

Projektziele	
Identifikation therapierelevanter Biomarker bei gynäkologischen Tumoren	Mamma-Ca Ovarial-Ca
Identifikation therapierelevanter Biomarker bei gastrointestinalen Tumoren	Magen-Ca Kolon-Ca
Wirkstofftestung im Sphäroidmodell aus Tumorgewebe	Chemotherapie Molekulare Therapie Immuntherapie
Identifikation innovativer Therapien bei chemoresistenten Tumoren	Neue molekulare Therapeutika
Erstellung eines Prädiktivitätsscores für den individuellen Tumorpatienten	

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse

1) Biomarker-Profilung auf kryokonservierten Bioproben

Proteinchemische Biomarker (n=15)

molekularpathologische Biomarker (n=10)

Tumorentität (Anzahl Bioproben)			
CRC	Magen	Ovar	Mamma
89	11	56	48

Highlight

Identifikation des Her2/neu Proteins als potentiell therapierelevantes Zielantigen beim primären kolorektalen Karzinom

Häufigkeit: 33%

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse

2) Wirkstofftestung im nativen Sphäroidmodell aus Tumorgewebe

Tumorentität (Anzahl Bioproben)			
CRC	Magen	Ovar	Mamma
42	30	48	78

Highlight

SpheroNEO-Studie beim neoadjuvanten Mammakarzinom erfolgreich

Die präklinische Wirkstofftestung im Sphäroidmodell in vitro ist für das klinische Therapieansprechen des individuellen Mammakarzinoms prädiktiv

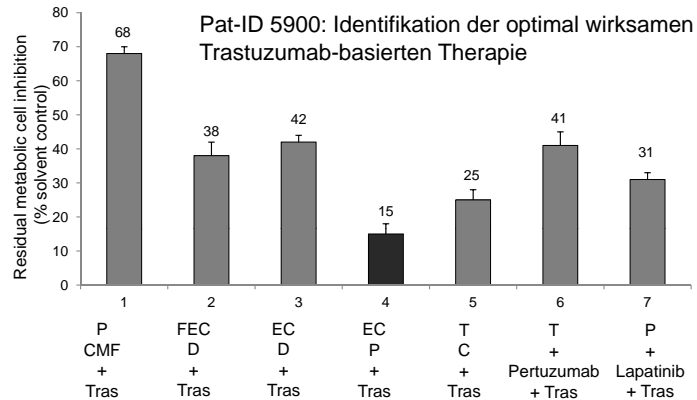
Sensitivität: 95,5 %

Spezifität: 91,8%

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Präklinische Erstellung eines Therabiogramms mit dem Tumor-Sphäroidmodell zur Identifikation der wirksamsten medikamentösen Behandlung für den individuellen Krebspatienten.



1) Patienten

- Vermeidung nutzloser, zeitaufwändiger Therapien
- Kosteneinsparung für überflüssige Behandlungen
- Kosteneinsparung für die Bekämpfung von Nebenwirkungen

2) Arzneimittelhersteller

- Einsparung von Tierversuchen
- Ressourceneinsparung in der frühen Entwicklung von Wirkstoffkandidaten

Maßgeschneiderte Inhibitoren gegen essentielle bakterielle Targets (T9)

Priaxon AG & Technische Universität München



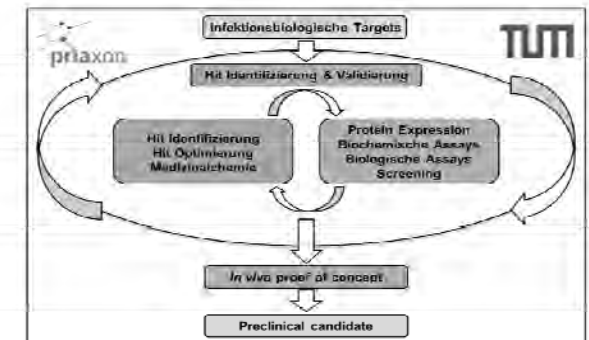
Projektziele

Klassische Antibiotika

- Hoher Selektionsdruck führt zu massiver **Resistenzproblematik**
- Geringe Keimspezifität begünstigt **Ausbreitung der Resistenzen**
- Greifen endogene Flora an und fördern so **Nebenwirkungen**

Unser Ansatz

- ✓ Adressieren **Virulenz- und Immunevasionsfaktoren** und erzeugen dadurch **kaum Selektionsdruck**
- ✓ Dadurch **weniger Resistenzbildung**
- ✓ Hohe **Keimspezifität verhindert Ausbreitung der Resistenzen**
- ✓ und **vermindert Nebenwirkungen**



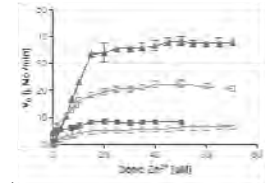
Target	Klonierung	Expression Reinigung	Biochemischer Assay	Biologischer Assay	Co-Kultur	Infektions- modell
<i>Helicobacter pylori</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Staphylococcus aureus</i>	✓	✓	✓	geplant	geplant	✓
Metallo-β-Lactamase	✓	✓	✓	✓	geplant	geplant

Target	Getestete Compounds	Hits	aktive Substanzklassen
<i>Helicobacter pylori</i>	442	88	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	337	1	1
Metallo-β-Lactamase	393	4	4

Enzymcharakterisierung

- Biochemische Charakterisierung in Hinblick auf
 - Substratspezifität
 - Zink-Abhängigkeit
 - Sensitivität gegen Referenz-Inhibitor

(in Abhängigkeit von Zink-Konzentration und Substrat)



- Kristallisation und Strukturaufklärung einer Mutante (Substratbindungstelle) und Vergleich mit WT Struktur (in Zusammenarbeit mit Proteros Biostructures)



- Biochemische Charakterisierung der Mutante im Vergleich zu WT

➤ Neue Ansätze für Inhibitor-Design

Referenz Compound	GGT-10
Inhibition (100 μM)	45%

Hit Generierung

PriaxPlore® Technologie

Scaffold	A	B	C	D	E	F	G
IC ₅₀ [μM]	3,8	13,9	34,0	18,8	5,4	12,5	18,6

Hit Validierung / SAR-Studien

Compound	300PXN0220	Compound	PXN009341	Compound	PXN009344
IC ₅₀ (HpgGT)	1,2 μM	IC ₅₀ (HpgGT)	3,14 μM	IC ₅₀ (HpgGT)	1,01 μM
Inhibition HsgGT (60 μM)	0%	Inhibition HsgGT (60 μM)		Inhibition HsgGT (60 μM)	
Inhibition CjgGT (60 μM)	59,2%	Inhibition CjgGT (60 μM)		Inhibition CjgGT (60 μM)	

Hit to Lead

Medizinalchemische
Optimierung

Innovationsleistung

- Biochemische und biologische Assays für 3 Targets etabliert
- Etablierung von Infektionsmodellen für *Helicobacter pylori* und *Staphylococcus aureus* in der Maus
- Identifizierung von mehreren Hits für die *Helicobacter pylori* γ-Glutamyl-Transpeptidase (HpgGT) aus verschiedenen Substanzklassen als Grundlage für die Hit-to-Lead Entwicklung
- SAR Datenset für 3 Scaffold-Serien erhoben (HpgGT)
- Etablierung von allgemeinen Synthese-Vorschriften, anwendbar auf ein breitgefächertes Edukt-Set

Nachhaltigkeit

- Biochemische und biologische Assays können für weitere Inhibitorsuche verwendet werden
- Etablierte Infektionsmodelle für *H. pylori* und *S. aureus* stehen für *in vivo* Proof-of-concept Studien bereit
- PriaxPlore® Plattform für eine schnelle Hit Generierung und medizinal-chemische Optimierung hin zur Leitstruktur

MicroRNA-basierte Therapien für kardiovaskuläre Erkrankungen (TP6)

Projektpartner:
Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt (TUM)
Prof. Dr. Christian Kupatt (LMU)



www.m4.de/tsc



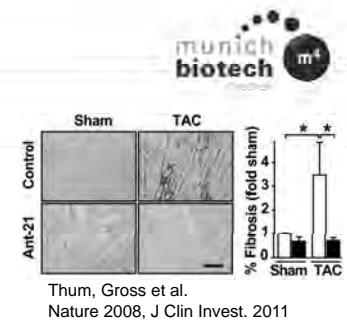
Projektziele

Teilprojekt 6a (Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt)

- Entwicklung und Modifikation von microRNAs und Antagomiren für die Applikation am Großtiermodell
- Mechanistische Analysen zur therapeutischen Inhibierung von miR-21
- Zelltypspezifische Ansätze zur therapeutischen Inhibierung von miR-21

Teilprojekt 6b (Prof. Dr. Christian Kupatt)

- Etablierung des Modells chronisch-ischämischer Kardiomyopathie
- Entwicklung eines hypertensiven Herzinsuffizienz-Modells (Transverse Aortic Constriction)
- Retroinfusion von Antagomiren in beiden Modellen
- Retroinfusion von Antagomiren gegen miR-21 in diabetischen und hyperlipidämischen Tieren



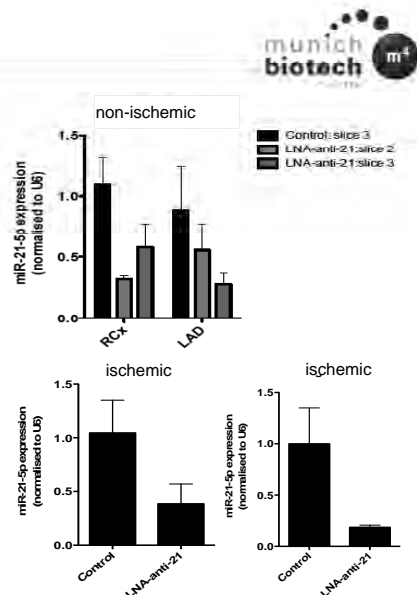
tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse

Teilprojekt 6a:

- **Vergleich verschiedener miR-21 Inhibitor Formulierungen**
 - LNA und Antagomir Vergleich (Maus)
- **Etablierung eines Sponge-AAV Systems zu Inhibition von miR-21 mittels Gentransfer**
 - Erhöhung der Transduktionseffizienz
 - Etablierung von in vitro und in vivo Modellen
- **Identifikation von potentiellen miR-21-Zielmolekülen**
 - Quantifizierung der Expression von miR-21 Targets im Schwein

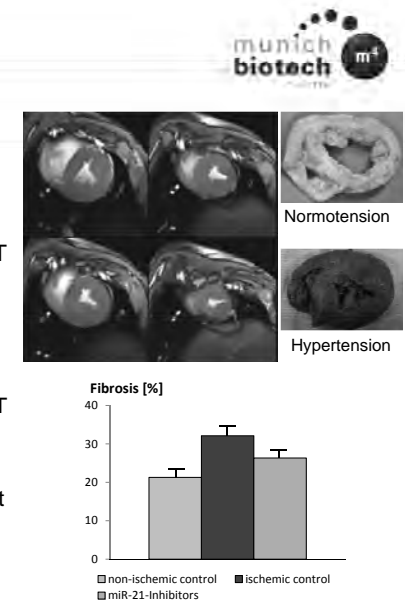


tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc

Ergebnisse

Teilprojekt 6b:

- **Etablierung des Modells chronisch-ischämischer Kardiomyopathie**
 - Definition der Ischämiegröße
 - Nicht-invasive Fibrosemessung mittels MRT (Radiologie GH)
- **Entwicklung eines hypertensiven Herzinsuffizienz-Modells**
 - Definition der Stentparameter
 - Nicht-invasive Fibrosemessung mittels MRT (Radiologie GH)
- **Definition des optimalen miRNA-Inhibitors**
 - LNA vs. Antagomir (enge Zusammenarbeit mit Teilprojekt 6a)
- **Erfolgreiche lokale Applikation von Antimir**
 - Bestimmung der optimalen Konzentration und des Applikationsweges
 - Inhibition der Target miRNA im Zielgewebe
 - Reduktion der Fibrose



tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Innovationsleistung



- Erfolgreiche Übertragung der Vorbefunde aus den Mausmodellen auf prä-klinische Großtiermodelle
- Erfolgreiche Inhibition der miRNA mittels Antimir nach lokaler Applikation
 - In Herzen ohne kardiale Vorschädigung
 - In Herzen mit kardialer Fibrose
- Charakterisierung von Tieren mit kardialen Risikofaktoren

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Nachhaltigkeit



- Patentschutz für eine miR-21-basierte Therapie der kardialen Fibrose beantragt (Engelhardt et al)
 - Übertragung der anti-fibrotischen Therapie auf andere Fibrose-basierenden Erkrankungen
- Etablierung einer Großtierplattform für kardiale Fibrose
 - Etablierung des Modells chronisch-ischämischer Kardiomyopathie
 - Entwicklung eines hypertensiven Herzinsuffizienz-Modells

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Entwicklung neuartiger Medikamente gegen Autoimmunerkrankungen

M.Sc. A. Ullraum, M.Sc. C. Micknaß, PD. Dr. J. Stockhaus
conoGenetix biosciences GmbH, Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried

In Zusammenarbeit mit:



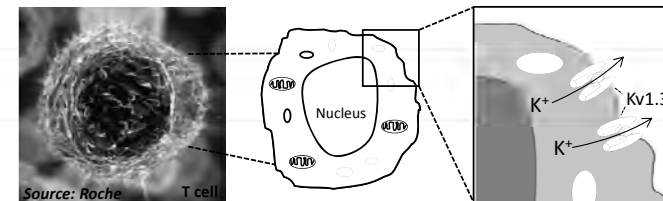
www.m4.de/tsc



Projektziele



- Identifikation neuartiger Therapeutika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen



- Inhibition der Proliferation autoreaktiver T_{EM} Zellen durch Kv1.3-Blockade mittels hoch-spezifischer cgtx-Peptide
- Präklinische Charakterisierung von cgtx-Peptiden

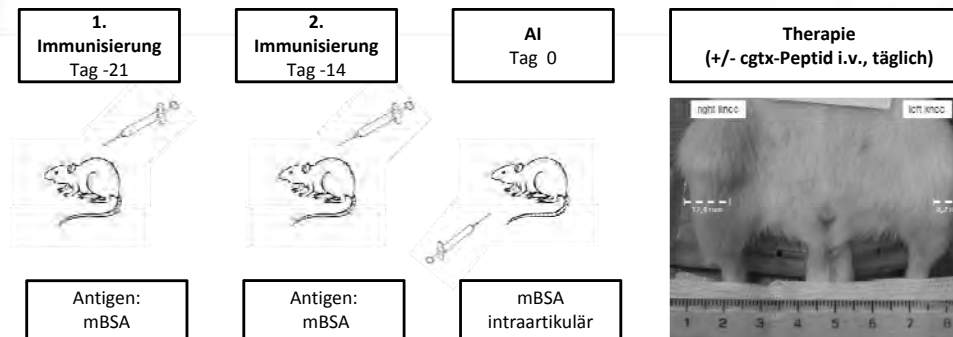
tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse

- Identifikation und Synthese neuartiger Peptidwirkstoffe als Inhibitoren krankheitsrelevanter Ionenkanäle
conoGenetix ✓
- Elektrophysiologische Charakterisierung hoch-spezifischer cgtx-Peptide: Kv1.3 Inhibition im nanomolaren Bereich; kein Effekt auf hERG (kardial), Kv1.5 (kardial), Kv1.1 (neuronal)
conoGenetix / Nanion ✓
- Etablierung eines experimentellen Tiermodells – AIA (Antigen – induzierte Arthritis) in der Ratte
conoGenetix / Klinikum Großhadern ✓
- Effektivität eines cgtx-Peptids im AIA-Modell
conoGenetix / Klinikum Großhadern **in progress**

Ergebnisse: Tiermodell AIA



- cgtx-Peptid Therapie führt im Vergleich zur Vehikelgruppe zu einer drastischen Reduktion der Knieschwellung um Ø 60 %
- Keine generalisierte Immunsuppression (Blutbild)

Innovationsleistung

- Plattformtechnologie zur Identifikation von Peptid-Inhibitoren krankheitsrelevanter Ionenkanäle
- Neuartige, innovative Therapeutika zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen
- Etablierung eines AIA-Modells in der Ratte
- Selektive Immunmodulation ohne generalisierte Immunsuppression
- Patent

Nachhaltigkeit

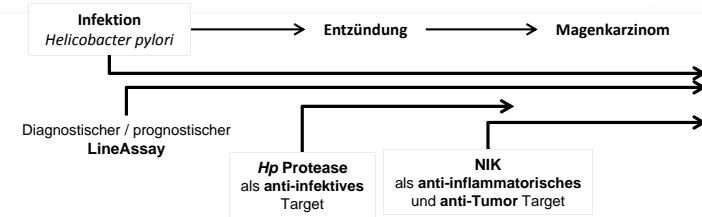
- Wissenschaftliche Anschlußfähigkeit:
 - Scientific advice meeting – *Termin angesetzt*
 - Übergang von präklinischer zu klinischer Entwicklung
 - Ausbau der Plattform-Technologie
- Wirtschaftliche Anschlußfähigkeit:
 - Kooperationspartner (Pharma) zur Weiterentwicklung
 - weitere Finanzierungsmöglichkeiten
 - Lizenzierung

Validierung eines Biomarkers für die *Helicobacter pylori* Infektion und Drug Targets zur Prävention des Magenkarzinoms (PM27)

Mikrogen & TUM & Proteros biostructures



www.m4.de/tsc



Diagnostischer Biomarker zum serologischen Nachweis der *Helicobacter* Infektion

Etablierung und Validierung eines Line-Assays zur **prognostischen Patientenstratifizierung** anhand von *H. pylori* Virulenzfaktoren

Compound-Screening (Protease und NIK)
HT-Bindungs- und enzymatischer Assay (Protease)
Zellkultur basierte Assays (NIK)

Lead-Generierung
Strukturaufklärung von Enzym-Inhibitor-Komplexen
Medizinalchemische Hit-Evolution

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc

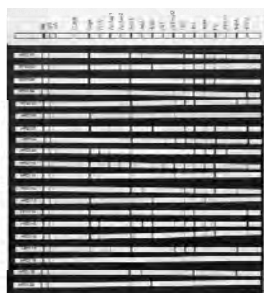


Ergebnisse

Line assay (TUM und Mikrogen)

- 11 *H. pylori* Antigene wurden rekombinant hergestellt und gereinigt (TUM)
- Herstellungsprozess der Lineassays in Bezug auf Sensitivität und Spezifität optimiert (Mikrogen)

H. pylori positive Seren



H. pylori negative Seren



tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



Ergebnisse

H. pylori Serin-Protease (Target für antiinfektive Therapie, TUM und Proteros)

- Klonierung und rekombinante Herstellung *H. pylori* Serin-Protease mit verschiedenen Tags, bzw. Tag-frei erfolgreich (TUM)
- Rekombinante *H. pylori* Protease der TUM wurde erfolgreich kristallisiert
- Die Struktur der *H. pylori* Protease (apo-Form) wurde bei einer Auflösung von ~3Å gelöst
- Ein Fluoreszenzbasierter Protease-Aktivitätsassay ist etabliert und steht für das Screening bereit (TUM)

tsc-info@bio-m.org | www.m4.de/tsc



NIK (anti-Tumor Target, TUM und Proteros)

- Aus einer Serie von Screening-hits wurden etwa 40 Substanzen mit einem biochemischen Assay charakterisiert (Proteros)
- Zwei Substanzklassen wurden für Hit-Evolution ausgewählt und aus den beiden Klassen wurden 120 Verbindungen synthetisiert, um daraus erste Struktur-Aktivitätsbeziehungen abzuleiten (Proteros)
 - Verbesserung der Affinität im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen: Faktor 20
 - 4 Protein-Ligand-Strukturen wurden gelöst
- Screening NIK Inhibitoren: 2/5 Substanzen zeigen Inhibition der p100 Prozessierung um 10-50% bei geringer Zytotoxizität (TUM)

- *Helicobacter pylori* Protease-Target sowohl im diagnostischen wie auch therapeutischen Ansatz adressiert
- Das Projekt verbindet Diagnostik und zwei verschiedene therapeutische Ansätze (Infektions- und Tumorthherapie) einer *H. pylori* Infektion entlang des gesamten Krankheitsverlaufs

- Rekombinante *H. pylori* Antigene stehen für serologische Tests im Line- und Bead-Format (Luminex) zur Verfügung
- Assays stehen für Screening von Fragment-, Substanz- und Naturproduktbibliotheken bereit
- Marktstellung von zwei KMUs (Proteros und Mikrogen) durch Erweiterung der Produktpalette gefestigt

Strukturprojekt SP5 - m4 eAcademy

LMU, München



Projektziele

Entwicklung des Studiengangs Executive MBA Life Sciences

- Thematische Schwerpunkte: Management, Wirtschaft, Finanzen, Recht und Unternehmertum
- Branchen-spezifischer Fokus: Biotechnologie- und Pharma-Industrie
- Praxisorientiert, enge Vernetzung von Wissenschaft und Wirtschaft im Life Science Bereich
- eLearning-basiert, innovative Blended Learning-Konzepte
- Berufsbegleitend, Studiendauer 4 Semester inkl. Masterarbeit
- internationale Ausrichtung, Vorträge und Lehrmaterialien englischsprachig



Enge Interaktion mit Industrie-Partnern

Gestaltung der Modulinhalte

- Themenauswahl
- Inhaltliche Schwerpunkte
- Fallstudien

Lehrbeiträge aus der Praxis

- Expertenvorträge
- Interviews
- Fallstudien

Advisory Board

Zielgruppe:

Naturwissenschaftler, Mediziner, Pharmazeuten in F&E und Management in Industrie oder akademischem Umfeld

Ergebnisse

1. Curriculum: Module, Studieninhalte, Produktionen

Module	Lehrinhalte und -materialien inkl. Industriebeiträge finalisiert	Video/Audioproduktionen finalisiert	Implementierung in Lehrplattform
1. Semester	100%	80%	50%
2. Semester	30%	5%	ongoing
3. Semester	30%	15%	ongoing
4. Semester Auslandsexkursion	Kontakte sind aufgenommen, Zusagen für Unterstützung und Gastvorträge vor Ort bestehen		
Präsenzphasen	Vorläufige Programmgestaltung liegt vor		

2. Universitäre Gremien

- Fakultätsratsbeschluss (einstimmig) liegt vor
- Unterlagen werden durch die Rechtsabteilung der LMU geprüft

Ergebnisse

3. Industriekollaborationen

- Hoher Anteil an Lehrbeiträgen aus der Industrie
 - Expertenvorträge, Interviews, Fallstudien
 - Modulbetreuung
- Nutzungsrechte geklärt durch Kollaborationsverträge und Vereinbarungen
- Mitwirkung von US Unternehmen, interaktive Sessions
- Internationale Gastvorträge

4. Teilnehnergewinnung

- Gespräche mit Industrievertretern und HR Verantwortlichen
- Bereitstellen von Flyern auf verschiedenen Konferenzen (BioM)
- Präsenz auf einschlägigen Messen
- Infoveranstaltung in Martinsried

Innovationsleistung

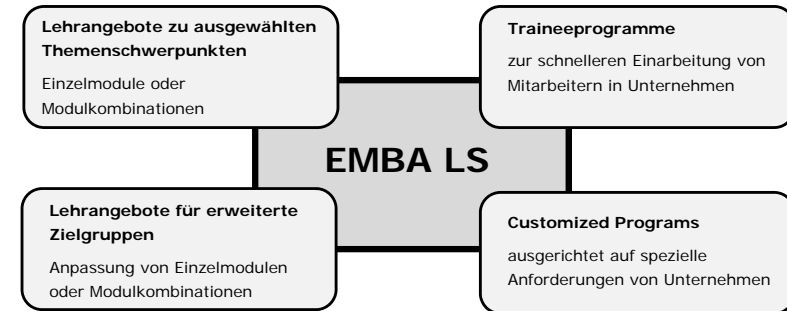
- Blended-Learning Format
- Branchen-spezifische Ausrichtung auf Pharma und Biotech
- General-Management Perspektive

Wertschöpfung für

- | | |
|---|--|
| <p>Biotech- und Pharma-Industrie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Berufsbegleitende Weiterbildung mit Branchenspezifischer Ausrichtung ➤ Minimale Abwesenheitszeiten der Arbeitnehmer aufgrund Blended Learning ➤ Hochrangige Ausbildung mit MBA Abschluss ➤ Aktualisierte Curricula, neueste Entwicklungen in Life Sciences ➤ Internationales Programm, Lehrbeiträge und -materialien in Englisch | <p>Arbeitnehmer, Gründungsinteressierte, Gründer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Praxis-orientierte Weiterbildung ➤ State-of-the art Inhalte mit Fokus auf Pharma und Biotech ➤ Netzwerk zu Experten aus Industrie und Akademia auf internationaler Ebene ➤ Maximale Flexibilität durch Blended Learning ➤ Persönliche Weiterentwicklung durch Optimierung der Management Skills |
|---|--|

Nachhaltigkeit

Optionen zur Weiterentwicklung und Erweiterung des Studienangebots (Zertifikate/Teilnahmebescheinigungen)



- **Steigert Attraktivität des Industriestandorts München**
- **Stärkt Exzellenz des akademischen Ausbildungs- und Lehrstandorts München**
- **Steigert Karrierechancen von Life Science Professionals**

T14a: Targeting von Biotherapeutika in die Lunge zur Therapie chronischer Lungenerkrankungen

Projektpartner

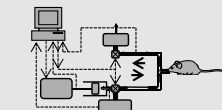
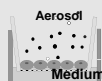


Projektziele

- Identifikation eines Modellwirkstoffs, Nachweis der Wirksamkeit im Mausmodell, Bewertung für klinische Weiterentwicklung
- Inhalationssystem zum Einsatz in präklinischen Studien
- Entwicklung eines computerbasierten Depositionsmodells zur Dosisabschätzung in der Mauslunge
- Entwicklung einer Biomonitoringmethode zur Bestimmung der applizierten und biologisch aktiven Wirkstoffdosis

Entwicklungsprogramme mit inhalativen Wirkstoffen

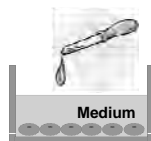
Research (POC) → Präklinische Entwicklung → Klinische Entwicklung



Novel in vitro Cell Lung Cell Exposure System for POC Studies with Inhalation Products

Traditional drug testing method:

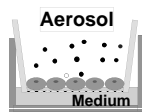
Submerged cell culture



Inhalation drug testing method:

Air-liquid interface cell culture

Physiologically realistic:
 - Epithelial cells cultured at air-liquid interface
 - Aerosolized drug application

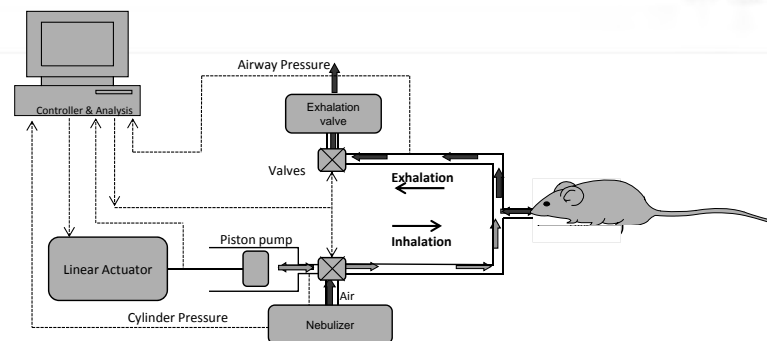


Advantages of the ALICE-CLOUD system

- ✓ High drug-cell delivery efficiency
- ✓ Clinically relevance
- ✓ Exact dosimetry
- ✓ Short exposure time
- ✓ Easy-to-use
- ✓ Compact: Operable under clean-bench conditions



Preclinical Inhalation System



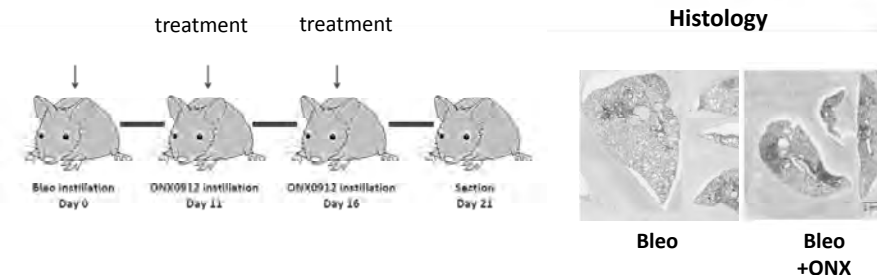
Advantages of COALA-MOUSE system over existing devices

- ✓ High drug-cell delivery efficiency
- ✓ All clinically relevant nebulizers can be used
- ✓ Exact dosimetry
- ✓ Short exposure time
- ✓ Easy-to-use

Preclinical Inhalation System



Local Application of Proteasom Inhibitors does not alleviate Experimental Pulmonary Fibrosis



- Fibrotic markers (Collagen-1 mRNA) did not respond on proteasome inhibitors (ONX0912)

Alternative Disease Model: Acute Lung Injury (ALI)



Rationale for Disease Model

- Clinical Relevance: Pneumonia, Acute Respiratory Distress Syndrome, Chronic Lung Inflammation
- Animal Model: Endotoxin (LPS Lipopolysacharid) induces experimental ALI (3h – 1 day)

Rationale for Inhalation Therapy with Proteasome Inhibitors

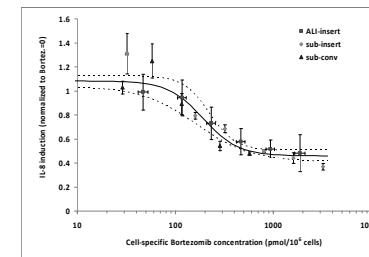
- Systemic PI delivery → acute liver failure
- Inhalation of PI → high local concentrations without systemic side effects

Alternative Disease Model: Acute Lung Injury (ALI)



Rationale for Using Proteasome Inhibitor (PI)

- Lung Injury is mainly caused by the accumulation of inflammatory cells (neutrophilic granulocytes PMN) attracted by IL-8 cytokines released from lung epithelial cells.
- **Aerosolized PI (Bortezomib) inhibits inflammatory IL-8 expression in lung epithelial cells (A549) without toxicological side effects**



Innovationsleistung



- Mit dem ALICE-CLOUD Zell-Expositionssystem steht erstmalig ein hocheffizientes, präzises Applikationssystem zur Verfügung
- Mit dem Inhalationssystem für Mäuse steht weltweit erstmalig ein System zur Verfügung, das eine kontrollierte Inhalation bei der Maus ermöglicht.
- Ein Modell zur Berechnung der Partikeldeposition in der Mauslunge wurde entwickelt
- Die Wirksamkeit von Proteasom Inhibitoren (PI) auf inflammatorische Parameter konnte im invitro nachgewiesen werden.
- Weiterführende Prüfung von PI zur Therapie von inflammatorischen respiratorischen Erkrankungen (z.B. Acute Lung Injury) wird noch durchgeführt.

Nachhaltigkeit



- ALICE CLOUD und das Inhalationssystem für Mäuse stellen eine neue präklinische Plattformen für die Entwicklung von Inhalationsprodukten dar
 - Reduktion des Medikamenteneinsatzes für präklinische Studien
 - Verbesserte Aussagekraft der Testergebnisse (Reduktion der Dosisvariabilität)
 - Kostenreduktion für präklinische POC Studien
- Weiterführende Prüfung von PI zur Therapie von inflammatorischen respiratorischen Erkrankungen (z.B. Acute Lung Injury) wird noch durchgeführt.

T17: Strukturbasierte Antikörpercharakterisierung

Projektpartner: Proteros biostructures GmbH & MorphoSys AG



Projektziele

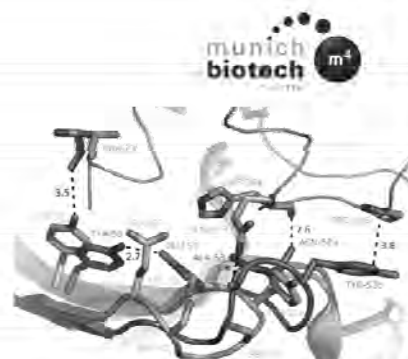
- Entwicklung einer effizienten, auf Antikörper zugeschnittenen Produktions- und Kristallisationsplattform
- Effiziente Generierung von Strukturdaten
- Erschließung komplexer Proteine (IgG, Membranproteine) für die Strukturanalyse
- Integration der Strukturanalyse in den (frühen) Antikörperentwicklungsprozess
 - Zugang zu strukturellen Informationen, die es erlauben, den Wirkmechanismus und die Epitope zu beschreiben, bereits während der Selektion der therapeutischen Kandidaten
 - Möglichkeit zur Entwicklung verbesserter Antikörper durch rationales Design

Notwendige Projektarbeiten:

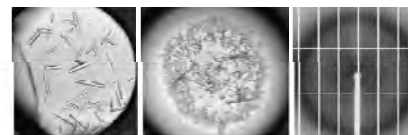
- Entwicklung & Testung von Expressionsplattformen für komplexe Antigenmoleküle
- Herstellung von Antikörper-Antigen-Komplexen für die Kristallisation/Strukturanalyse
- Entwicklung innovativer Kristallisationskonzepte
- Ermittlung der Kristallstrukturen der Antikörper-Antigen-Komplexe
- Kontinuierliche Steigerung der Komplexität (Fab → IgG / Einzeldomänenantigen → Membranproteine)
- Zusammenführung der Ergebnisse zur Etablierung einer Technologieplattform

Ergebnisse - Highlights

- Erfolgreiche Herstellung, Kristallisation und Strukturaufklärung von Einzel- und Multidomänenantigen/Fab-Komplexen
- Erfolgreiche Herstellung und Kristallisation von komplexen Rezeptordomänen (CD19) im Komplex mit Fab-Fragmenten
- Erfolgreiche Kristallisation von stabilisierten, vollständigen IgG-Molekülen
- Erfolgreiche Etablierung von Expressions- und Reinigungsmethoden für GPCR-Antigene zur Kristallisation im Komplex mit Fab-Fragmenten

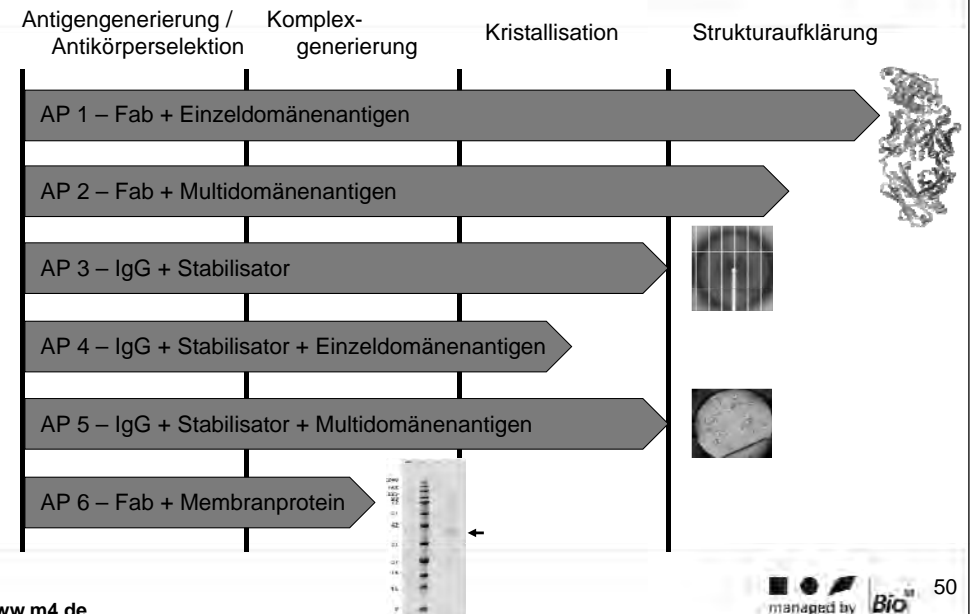


Comparison between VH-CDR2 contacting amino acids of the parental Fab (green) and the lead candidate (blue) of the MOR103 program bound to human GM-CSF (orange).



CD19 / Fab complexes Stabilized whole IgG

Ergebnisse - Übersicht



Innovationsleistung



- Entwicklung / Etablierung neuer, innovativer Herstellungsstrategien für komplexe Antigen-/Zielproteine durch:
 - Optimierung der Zellkultivierung → Erhöhung der Ausbeute
 - Etablierung neuer Strategien zur Proteinreinigung und -stabilisierung
 - Entwicklung analytischer Methoden zur Charakterisierung
- Entwicklung / Etablierung innovativer Kristallisationskonzepte
- Aufbau / Etablierung einer integrierten Produktions- und Kristallisationsplattform

➡ Effizientere Generierung von Strukturdaten

➡ Möglichkeit zur Integration von Strukturanalysen in (frühe) Antikörper-Entwicklungsphase

➡ Erschließung schwierig zu kristallisierender Proteine (IgG, Membranproteine) für die Strukturanalyse

www.m4.de



Nachhaltigkeit



- Integration in MorphoSys' therapeutische Antikörperentwicklung
 - Kombination der Plattform mit weiteren Methoden zur strukturellen und Epitop-Charakterisierung (HDX/MS, Kompetitions-Assays)
 - Unterstützung der therapeutischen Antikörperentwicklung durch frühen Zugang zu strukturellen Informationen
 - Möglichkeit der Nutzung von Strukturdaten zur gezielten Veränderung und Verbesserung von therapeutischen Lead-Antikörpern

➡ Weitere Verbesserung der zielgerichteten Antikörpertherapie

- Erweiterung von Proteros' Serviceportfolio → Nutzungsmöglichkeit auf Dienstleistungsbasis

www.m4.de



PASylation®: Entwicklung von Biopharmazeutika mit optimierter Pharmakokinetik

Projektpartner: XL-protein GmbH & TUM Lehrstuhl für Biologische Chemie

München, 19. März 2014

Uli Binder

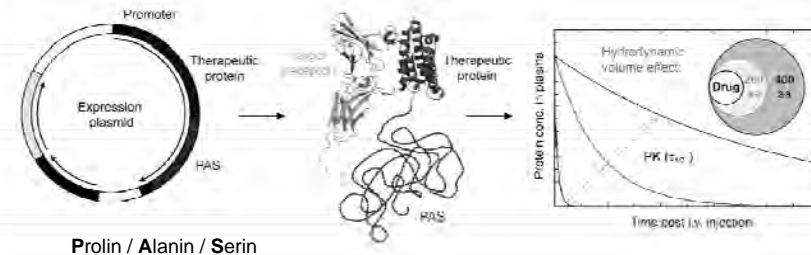
XL-protein GmbH
Lise-Meitner-Str. 30
85354 Freising • Germany
www.xl-protein.com



www.m4.de



PASylation®: Die biologische Alternative zur PEGylierung



Prolin / Alanin / Serin

```
gcccctccagctgcacctgctccagcagccctgctgcaccagctcggctcctcctcct
agaggctcgactggaccgaggtcgttcgggaccgctgctgagccagaccgagcagcgg
AlaSerProAlaAlaProAlaProAlaSerProAlaAlaProAlaProSerAlaProAla
```

- | | |
|--------------------------------------|--|
| ✓ Kostengünstige Herstellung: | Keine In-vitro Kopplungsschritte nötig |
| ✓ Homogenes Produkt: | Keine Polydispersität des PAS-Anhängsels |
| ✓ Biologisch abbaubar: | Effizienter Abbau durch zelluläre Enzyme |
| ✓ Biologische Aktivität: | Hohe Bindungsaktivität bleibt erhalten |
| ✓ Keine Immunogenität: | Keine Immunogenität im Tier |
| ✓ Verlängerte Halbwertszeit: | Einstellbar von 10x bis 100x |

www.m4.de



Projektziele: Kooperation TUM Biologische Chemie & XL-protein GmbH

- Präklinischer Proof-of-Concept für verschiedene Klassen von PASylierten Therapeutika
- Bereitstellung einer präklinisch validierten Plattform-Technologie zur Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit von Biopharmazeutika für die Personalisierte Medizin

Innerhalb des M⁴-Projekts bearbeitete Modellproteine:

Peptide:

- **Exendin-4** (Diabetes Mellitus Typ 2)
- **Exendin-4 / PYY** (Adipositas)

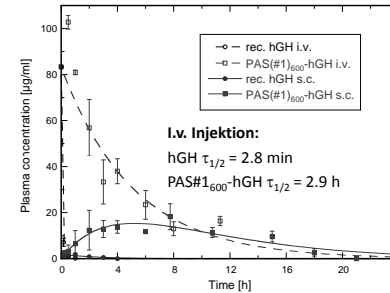
Antikörperfragmente:

- **αHer2-Fab** (Tumor Imaging)
- **αCD40L-Fab** (Autoimmunerkrankungen / Transplantatabstoßung)

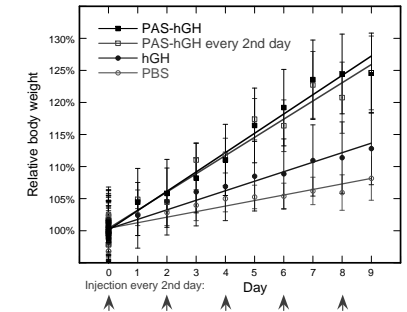
Globuläre Proteine:

- **hGH** (Kleinwuchs etc.)
- **OmCI** (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)
- **IFN Agonisten** (Autoimmunerkrankungen)
- **IFN Antagonisten** (HIV Palliativtherapie)

Pharmakokinetik von hGH und PAS-hGH in C57BL/6J-Mäusen:



Pharmakodynamik (PD) von hGH und PAS-hGH in "Little"-Mäusen:



- ☞ Die Fusion mit einer PAS Sequenz aus 600 Resten verlängert die Plasma-Halbwertszeit um mehr als den Faktor 60
- ☞ Hohe Bioverfügbarkeit von PAS-hGH nach s.c. Injektion
- ☞ PAS-hGH führt zu einer 3-fachen höheren Gewichtszunahme verglichen mit nicht modifiziertem hGH und dies sogar bei Injektion nur alle zwei Tage.

Innovative, validierte Technologie zur Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit

Drastische Verlängerung der Wirkdauer diverser Therapeutika durch PASylierung
Proof-of-Concept im Tiermodell wurde für mehrere Biotherapeutika erbracht:

- PASyliertes αCD40L-Fab
- PASyliertes αHer2-Fab
- PASyliertes hGH
- PASyliertes Exendin-4

Kostengünstige und biologisch abbaubare Alternative zur PEGylierung!

Patentanmeldung:

- EP2011/058307 Biosynthetic proline/alanine random coil polypeptides and their uses

Publikationen:

- Schlapschy M. et al. (2013) PASylation: A biological alternative to PEGylation for extending the plasma half-life of pharmaceutically active proteins. *Protein Eng. Des. Sel.* **26**, 489-501.
- Di Cesare S. et al. (2013) High-yield production of PASylated human growth hormone using secretory *E. coli* technology. *BioProcess Int.* **11**, 30–38.

Nachhaltige Erhöhung der internationalen Sichtbarkeit der PAS-Technologie

- a) **Neue Kooperationen & Partnerschaften (z.B. Wacker Chemie, Helmholtz Zentrum)**
- b) **Fortführung / Ausweitung bestehender m⁴-Projekte:**

- PASyliertes αCD40LFab-Fragment (**Transplantatabstoßung**)
 ⇒ *In-vivo* Studie in der Maus (Dr. Jäckel / Medizinische Hochschule Hannover)
 ⇒ Herztransplantations-Studie in Pavianen (Prof. Bruno Reichart / Klinikum LMU)
- Interferon-α Antagonist zur **Behandlung von HIV** Patienten
 ⇒ *In-vivo* Studie in der Maus (Prof. Gideon Schreiber, Weizmann Institut, Israel)
 ⇒ *In-vivo* Studie in Rhesusaffen (National Institutes of Health, USA)

Nachhaltige Effekte auf die Kommerzialisierung der PAS-Technologie

- Produktion von hGH & Fab im industriellen Maßstab (Wacker Chemie AG)
 ⇒ Langfristige Vermarktungspartnerschaft
- Datenbasis als Grundlage für Auslizenzierungen

Nicht-invasives Monitoring molekularer Therapien in der Onkologie: Bench-to-Bedside Etablierung von Biomarkern in der Therapieresponse (PM7)

Klinikum der Universität München
 Institut für Klinische Radiologie
 Priv. Doz. Dr. med. Clemens Cyran

Projektpartner: Siemens Healthcare



Projektziele und Partner

Gesamtziel

- Entwicklung nicht-invasiver Imaging Biomarker der Therapieresponse zum frühzeitigen Monitoring molekularer Tumortherapien (z.B. Anti-Angiogenese) mit Methoden der funktionellen und molekularen Bildgebung im experimentellen Tumormodell mit klinischer Translation
- Entwicklung prädiktiver und prognostischer Biomarker zur nicht-invasiven Charakterisierung von Tumoren mit funktioneller und molekularer Bildgebung zur prä-therapeutischen Stratifizierung von Tumoren für eine individualisierte Therapie

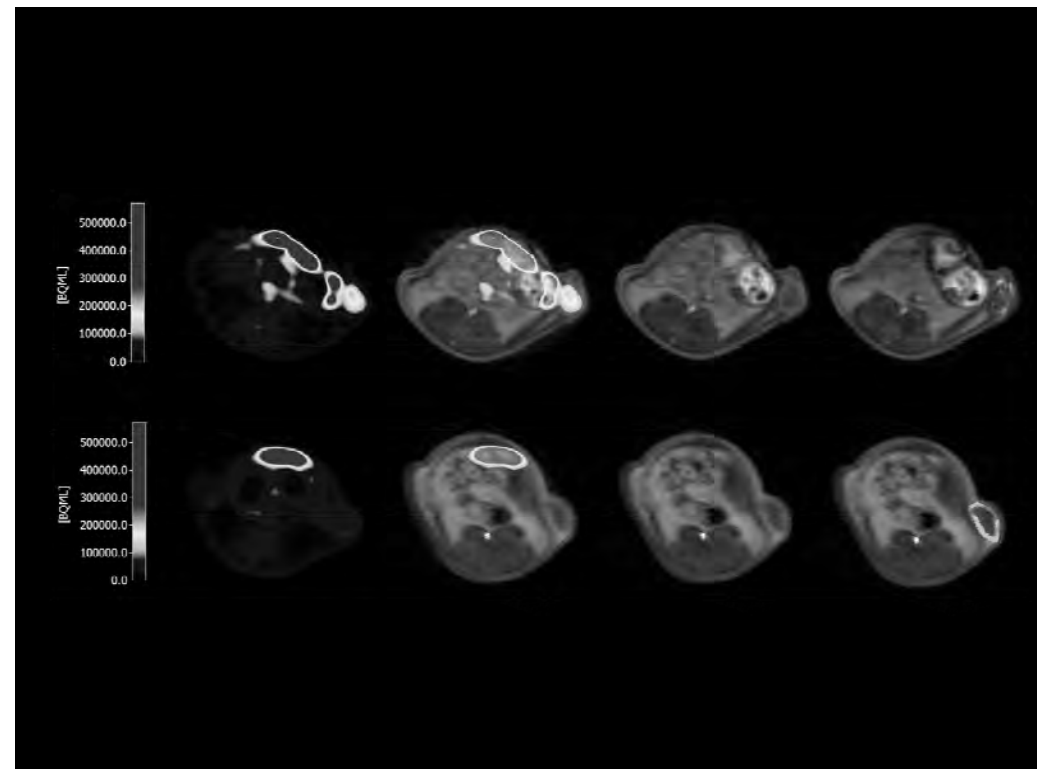
Partner

- Siemens Healthcare, Geschäftsgebiete Computertomographie und Magnetresonanztomographie (Industrial Sponsoring Partner m⁴)
- Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein)

Was haben wir erreicht?

Präklinisch

- Etablierung verschiedener, sozio-ökonomisch relevanter Tumormodelle (Colon-Ca, Mamma-Ca, Prostata-Ca) im Kleintier
- Evaluation verschiedener molekularer, onkologischer Therapeutika mit anti-angiogenen, anti-proliferativen und pro-apoptischen Effekten im experimentellen Tumormodell mit multimodaler MRT (Morphologie, DCE, DWI), funktioneller CT, Hybridbildgebung MR/PET
- Etablierung von Methoden der funktionellen Bildgebung (DCE-/DWI-MRI, Perfusions-CT) zum nicht-invasiven und frühzeitigen Monitoring der Therapie als Response Imaging Biomarker am Tiermodell
- Bildfusion: Kooperation mit Helmholtz Zentrum (Prof. Dr. K.-H. Englmeier), Entwicklung Programm zur automatisierten Fusion separat akquirierter MRT- und PET-Bilder



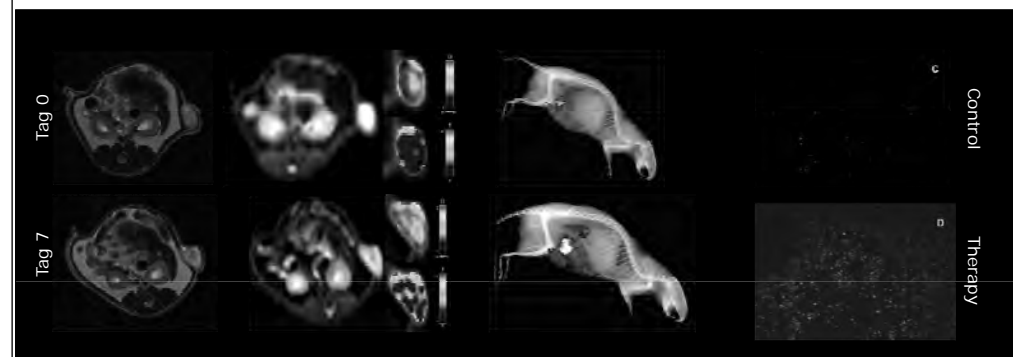
Was haben wir erreicht?

Erste klinische Translation

- Prospektiven Studie n=38 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom
- DCE-CT: Identifizierung möglicher prädiktiver Imaging Biomarkers für das Ansprechen auf anti-angiogene Therapien.
- Multityrosinkinase Inhibitoren: entweder Sunitinib (n=28) oder Pazopanib (n=19)
- DCE-CT vor Therapiebeginn und nach 8 Wochen Therapie
- Perfusionsparameter wurden mit den RECIST Kriterien und dem progressionsfreien Überleben korreliert
- Relative Änderungen von Blutfluss und Blutvolumen nach 8 Wochen anti-angiogener Therapie zur frühzeitigen prognostischen Einschätzung von einem fehlenden Therapieansprechen bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Sunitinib/Pazopanib Therapie genutzt werden können. (Publikation in Vorbereitung, Graser A et al)

Was haben wir erreicht?

- Nicht-invasive Tumorcharakterisierung in vivo: Multiparametrische MRT, Fluoreszenzbildgebung: Apoptosis Imaging (Annexin), Immunohistochemie (TUNEL)



Subkutane Kolonkarzinom Xenografts (HT-29), 1 Woche Regorafenib Therapie

Innovationsleistung

- Strategischer Beitrag zur Umsetzung des Konzepts einer personalisierten onkologischen Therapie durch die Entwicklung nicht-invasiver Imaging Biomarker *in vivo* mit hohem translationalem Potential
- Weiterbildung akademischer Wissenschaftler im akademischen Umfeld und in enger Kooperation mit wirtschaftlichen Unternehmen (Industrial Partner)
- Vernetzung ausgewiesener Experten der nicht-invasiven Bildgebung des Klinikums der Universität München mit industriellen Partnern
- Komplementäre Etablierung innovativer molekularer Bildgebungsverfahren (Optical Imaging, PET) in bereits erforschte morphologische und funktionelle Methoden (Hybridbildgebung)

Nachhaltigkeit

- Querschnittsfach Imaging: Etablierung einer translationalen, experimentell – klinischen Forschungsstruktur im akademischen Umfeld mit strategischer Vernetzung von Radiologie und Nuklearmedizin
- Komplementäre Integration morphologischer, funktioneller und molekularer Bildinformation zur nicht-invasiven Charakterisierung von Tumorgewebe
- Entwicklung und klinische Translation von Imaging Biomarker im Monitoring von Krebstherapien

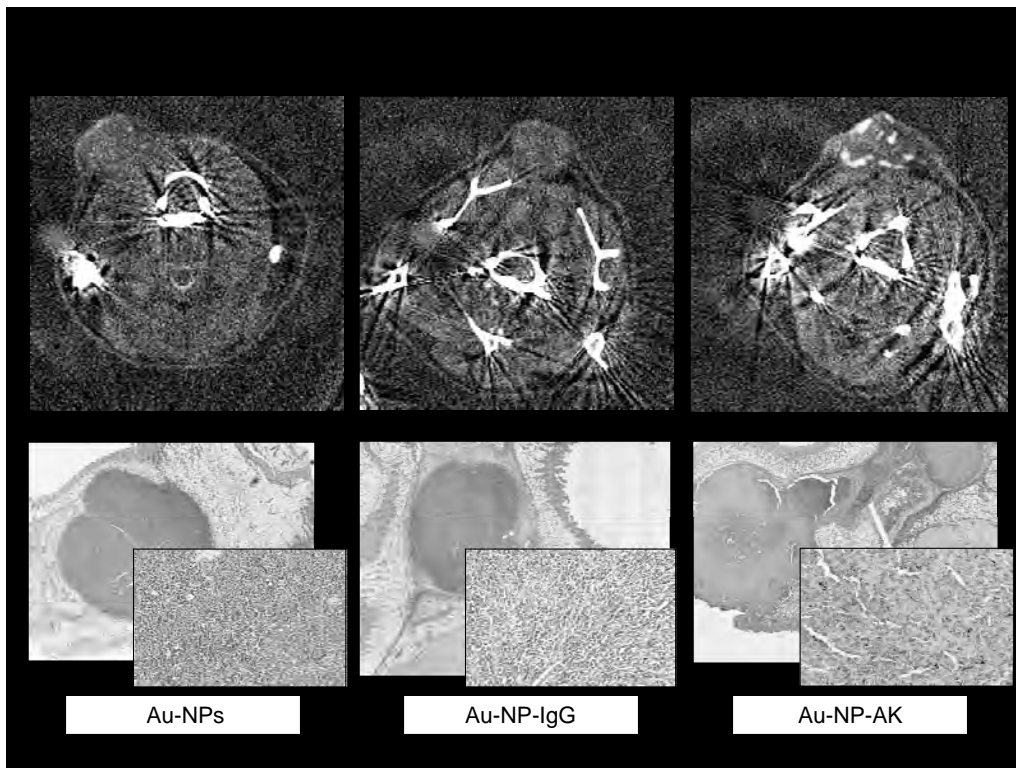
PM 8: Entwicklung und Evaluation neuer CT und MRT-Techniken als Biomarker für die Beurteilung eines medikamentösen Therapieerfolgs.

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Institut für Radiologie, Technische Universität München



Projektziele in PM8

- **AP1:** Entwicklung neuer CT-Verfahren zur Detektion spezifischer Materialien.
- **AP2:** Weiterentwicklung von Zellmarkierungstechniken zum Therapiemonitoring mittels MRT, und Optischer Bildgebung (OI).
- **AP3:** Therapiekontrolle von experimentellen Entzündungsprozessen mittels eines integrierten Bildgebungsverfahrens mit Röntgen und optischer Bildgebung.
- **AP4:** Entwicklung von magnetischem Virus Targeting zur Tumorthherapie.



Au-NPs

Au-NP-IgG

Au-NP-AK

Ergebnisse AP2: Zellmarkierung

Eisen-Nanopartikel als Kontrastmittel

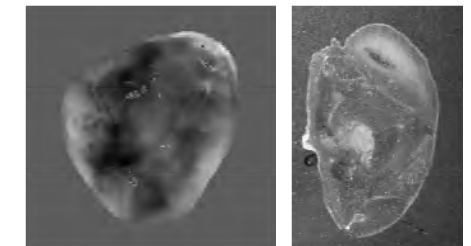
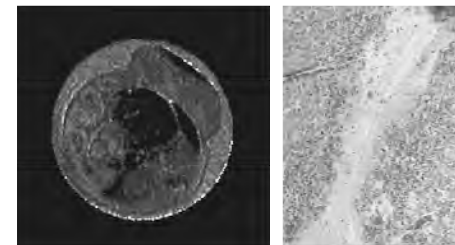
NIR-Farbstoff als Kontrastmittel

Axial, T2 map, 3T
clinical MRI (Philips)

IHC - Berliner
Blau (Fe)

Axial, MSOT

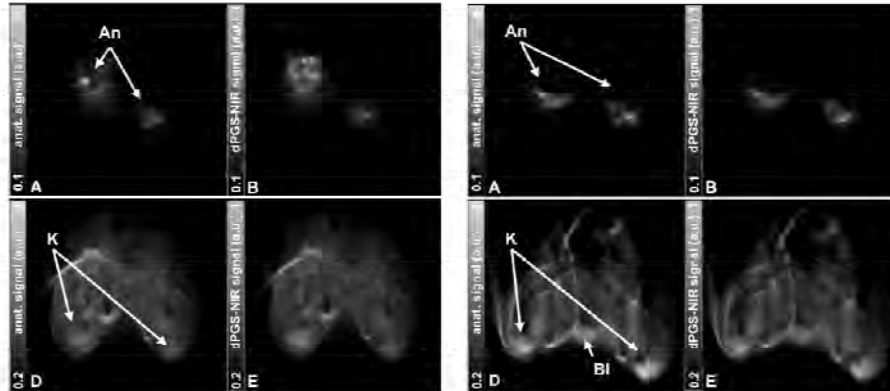
Epifluorescence



Ergebnisse AP3: OI mit NIR Kontrastmittel (MSOT)

Arthritis-Maus: dPGS-NIR: 72%
Signalunterschied zwischen linken
und rechten Knie / Gelenk

Kontrol Maus: dPGS-NIR: < 30%
Signalunterschied zwischen linken
und rechten Knie / Gelenk

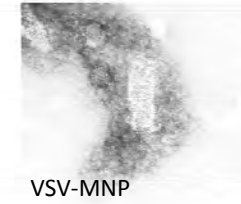


Ergebnisse AP4: Oncolytic VSV MNP-Sheelding

Electron Microscopy



VSV

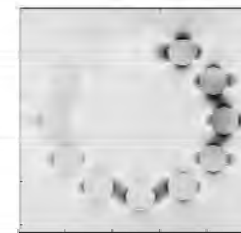


VSV-MNP

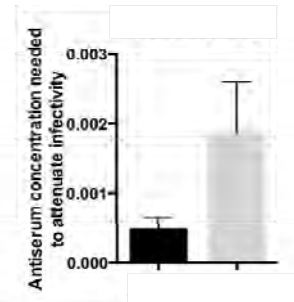
Magnet Targeting



Magnetic Field Map



Neutralization



PM10: Mikrofluidische Syntheseapparatur zur Produktion von 18-Fluorid markierten Kontrastmitteln für die radiopharmazeutische Forschung und personalisierte Medizin

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München
GE Global Research Europe



Projektziele

Wirtschaftliche Herstellung etablierter und neuartiger PET Tracer für eine zukünftige Routine-Diagnostik in der Klinik und Forschung.



Evaluierung der mikrofluidischen Apparatur anhand neuartiger Markierungsvorläufer



Entwicklung einer mikrofluidischen Syntheseapparatur zur effizienten Synthese von PET Tracern

m⁴ Scouting & Incubation: Innovationen und Gründungen für die Medizin der Zukunft

Christina Enke-Stolle
Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

m⁴ Strategieworkshop, 19. März 2014



www.m4.de



Starke Partner für Innovationen

- Akademische Innovationen bleiben wichtige Basis für die Zukunftsfähigkeit des Clusters
- Stetiger Rückgang von Gründungen im Bereich der Medikamentenentwicklung
- Pre-Seed- (und Seed-) Finanzierung nicht ausreichend
- Mangelndes Kommerzialisierungswissen im akademischen Umfeld
- Komplexe, intransparente Forschungslandschaft

Optimierung des Technologietransfers in der Personalisierten Medizin:

- Erhöhung der Zahl von Spin-Offs bei gleichzeitiger Steigerung ihrer Qualität
- Technologietransfer auch in bestehende Industrie, Nachschub an Innovationen
- Impulse und Handreichung in Richtung marktorientierter Forschung
- Sichtbarmachen der Forschungslandschaft für die Industrie



www.m4.de



Ergebnisse



www.m4.de



Ergebnisse

m ⁴ Scouting	m ⁴ Award	m ⁴ Incubation	m ⁴ Mentor Circle
The best way to have a good idea is to have a lot of good ideas	Create the future of medicine		Inspired by experience
<ul style="list-style-type: none"> • m⁴ Scouts an LMU/TUM • 170 relev. Arbeitsgr. (LMU:100; TUM:70) • 100 Beratungen zu Gründung, Fördermitteln, Kooperationen (LMU: 59; TUM: 41) • 24 Erf.meldungen/ 6 Patentanmeldungen • 8 Förderzusagen 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Ausschreibungen in 2011 und 2013 • 114 Projektskizzen • 51 Projektanträge • 10 Gewinnerprojekte • je 500.000 € für 2 Jahre Beratungsleistungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Inkubation der Münchner Projekte • aktuell 5 Projekte (3 aus 2011, 2 aus 2013) • planmäßige Entwicklung • erste Ausgründung 10/2013! • ein zweites Team plant die Seedfinanzierung für 2014! 	<ul style="list-style-type: none"> • ehrenamtliches Engagement von aktuell 31 Mentoren • 17 davon bereits aktiv • Kultur des Mentoring bei Wissenschaftlern, Gründungswilligen und Gründern ausbaufähig

www.m4.de



Projekt / Geschäftsidee	Kategorie	Ursprung
DCVac - Tumorimpfstoffe aus patienteneigenen dendritischen Zellen gegen Prostatakrebs	Immunzelltherapie	HMGU (Mu)
TABS - Eliminierung von pathogenen T-Zellen bei T-Zell-Leukämie und Autoimmunerkrankungen durch den gezielten Einsatz von T-Zellrezeptor-spezifischen Antikörpern	Monoklonale Antikörper	HMGU (Mu)
SpectraMab - Trispezifische Antikörper gegen AML	Monoklonale Antikörper	Universität Erlangen
FlipeD - selektive FKBP51 Liganden als personalisierte Therapie gegen Depression	Niedermolekulare Wirkstoffe	Max-Planck Institut für Psychiatrie (Mu)
RosCue - innovative Wirkstoffe zur Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen	Niedermolekulare Wirkstoffe	HMGU (Mu)
DarmADB - Neues lokal im Dünndarm wirkendes orales Antidiabetikum	Peptide	Universität Würzburg
BiAtak - neuartige bimolekulare T-Zell aktivierende Antikörper zur zielgerichteten, kombinatorischen Tumor-Immuntherapie	Monoklonale Antikörper	Universität Würzburg
Massenspektrometrie-basierte Proteom-Diagnostik	Plattform-Technologie	Max-Planck Institut für Biochemie (Mu)
MetaHeps® - ein neuartiger Ansatz zur Vermeidung wirkstoffinduzierter Lebertoxizität in der Klinik	Plattform-Technologie	LMU (Mu)

Free release

Medigene acquires Inanta Immunotherapies

Medigene acquires Inanta Immunotherapies, a leading provider of innovative immunotherapy products, through this acquisition. Inanta Immunotherapies is a leading provider of innovative immunotherapy products, through this acquisition. Inanta Immunotherapies is a leading provider of innovative immunotherapy products, through this acquisition.

Medigene acquires Inanta Immunotherapies

Medigene acquires Inanta Immunotherapies, a leading provider of innovative immunotherapy products, through this acquisition. Inanta Immunotherapies is a leading provider of innovative immunotherapy products, through this acquisition. Inanta Immunotherapies is a leading provider of innovative immunotherapy products, through this acquisition.

Validierungsfonds Bayern ?

- TT-Allianz für medizinische Life Sciences in Bayern
- gemeinsame Strategie; Einbindung aller bayerischen TTOs

med2Bridge Bayern

- TT-Allianz für medizinische Life Sciences in Bayern
- gemeinsame Strategie; Einbindung aller bayerischen TTOs

medEntrepreneur Bayern
knowledge capital network

- Gründerwissen, Beratung, Mentoring
- PreSeed /Seedkapital
- Vernetzung für Gründer in den medizinischen Life Sciences

medScout Bayern
research tech-offers capabilities

- Proaktive medScouts
- Forschungsportal
- Technologie(angebots)börse für medizinische Life Sciences

m4 Scouting & Incubation

m4 Award 2020

Mentor Circle

femtoMST

MicroScale Thermophoresis im femtomolaren Bereich

NanoTemper Technologies GmbH

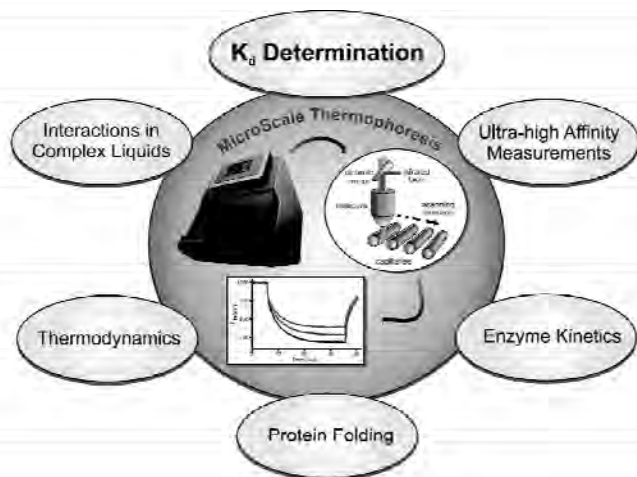


Ziele des Projektes

- Reduktion des Materialverbrauchs bei Screenings: 100 µg Protein ausreichend für > 1.000.000 Messungen
- Detektion femtomolarer Konzentrationen
- Quantifizierung von Affinitäten mit einer Kd < 1pM
- Messung in biologischen Flüssigkeiten wie Lysaten und Serum

Was bringen wir in den Cluster ein?

MicroScale Thermophoresis als biophysikalische Technologieplattform



Notizen

Korrelation der chemotaktischen Zellmobilität mit spezifischen Biomarkern (T25)

ibidi GmbH

Ziele des Projektes

Neuartiges in vitro Assay

- Zellbasiertes in vitro Assay für vereinzelte Tumorzellen: Korrelation von chemotaktischem Potential mit der Existenz von spezifischen Oberflächenmarker
- Assay basiert auf μ -Slide Chemotaxis 3D von ibidi: Migration von Zellen wie z.B. Tumorzellen kann in 3D Gel Matrices untersucht werden



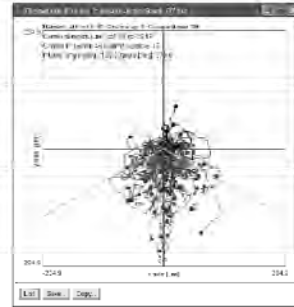
↓ Querschnitt



Ziele des Projektes

Quantitative Analyse

- Es lassen sich die migratorisch besonders aktiven, d.h. malignen Zellen von den restlichen Tumorzellen separieren und anschließend an ihrer Position fixieren und histologisch färben
- Mit einem entsprechenden Analysegerät können die quantitativen Daten (chemotaktisches Potential, Sensitivität bezüglich spezifischer Marker) bestimmt werden



Was bringen wir in den Cluster ein?

Strategischer Beitrag des Vorhabens zur Clusterentwicklung

- Weitere Grundlage zur personalisierten Medizin:
Neuartiges Diagnosewerkzeug, das auf das in vivo Verhalten von einzelnen Tumorzellen abgestimmt ist
- Technologieplattform für die Identifizierung, Entwicklung und Validierung von Biomarkern: Wertvolles Werkzeug für Wissenschaft und Pharmaindustrie
- Standort Martinsried mehrfach unterstützt:
 - Zuwachs an grundlegenden Wissen über phänotypische Zellanalytik
 - Etablierung eines neuen schlagkräftigen Forschungswerkzeuge
 - Schaffung weiterer Arbeitsplätze vor Ort

EPINIB

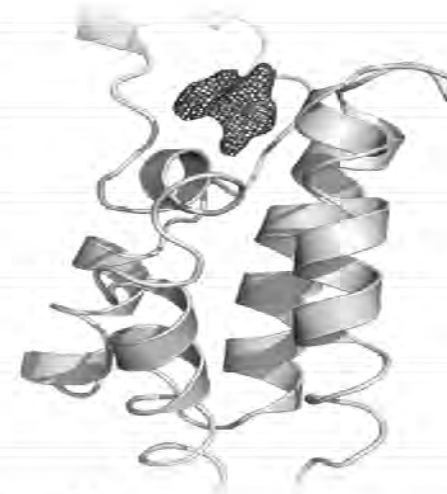
Entwicklung innovativer Bromo (BET)- Domänen Inhibitoren

CRELUX & 4SC Discovery

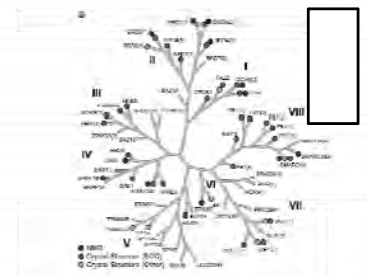


Ziele des Projektes

- Project: Develop small molecule inhibitors into lead stage.
- Business: Initiate licensing discussions with existing client network.
- Strategic: Accelerate the transformation into a product generating cluster.



BET/bromodomains are epigenetic readers and act as docking stations acetylated Lysine on Histones



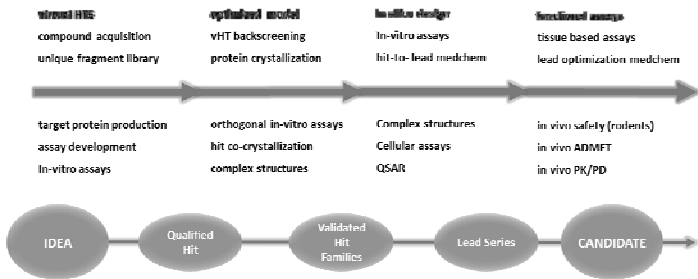
P. Filippakopoulos et. al., Cell 149, 214–231, March 30, 2012

Was bringen wir in den Cluster ein?



- a integrated small molecule drug discovery engine

idea-to-candidate



BEYOND RESEARCH

Transforming Research into Products

Develop early stage public research projects into a preclinical partnering position

www.m4.de



Notizen



www.m4.de



Entwicklung eines ELISpot-basierten Testformats zur Identifizierung von Biomarkern für die Früherkennung, Risikostratifizierung und Verlaufskontrolle EBV-assoziierter Erkrankungen

PD Dr. Ludwig Deml, Lophius Biosciences GmbH

Prof. Dr. Behrends / PD Dr. Mautner, Klinikum Rechts der Isar (AöR) der TUM, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin

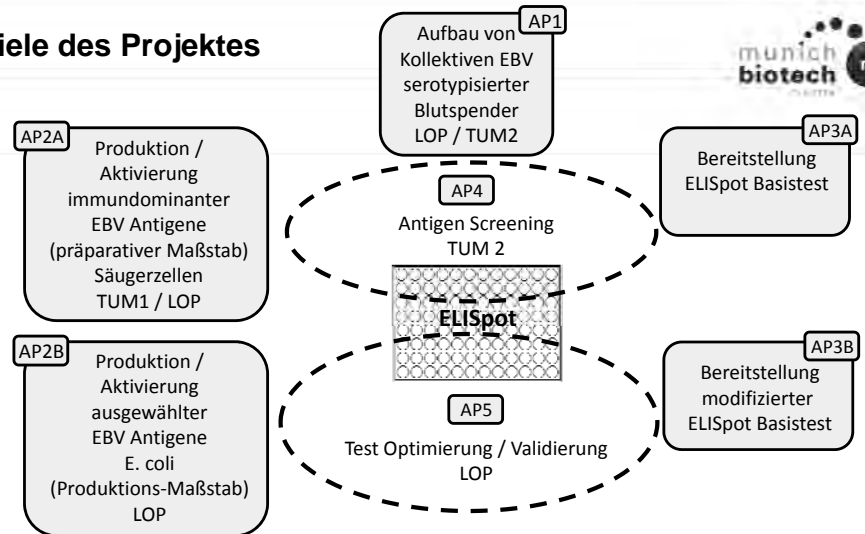
Prof. Dr. Protzer / Dr. Bauer, Institut für Virologie, TUM, Helmholtz Zentrum München



www.m4.de



Ziele des Projektes



Neue IVDs

- Risikostratifizierung - PTLD
- - Chronische IM
- Monitoring



Biomarker



ELISpot-basierter Biomarker Screening Assay

- hochsensitiv, automatisierbar
- geringe Probenvolumina
- breites Spektrum immundominanter aktivierter EBV Antigene

Was bringen wir in den Cluster ein?



www.m4.de



Notizen



www.m4.de



Titel:



HolsboerMaschmeyer
NeuroChemie GmbH

Ermittlung von Interaktionseffekten zwischen einem Vasopressin-Rezeptor Antagonisten und einem Antidepressivum, für die Implementierung einer individualisierten Therapie von Depression in die klinische Praxis

Projektpartner:

Sanofi,
Dr. M. Ising, Prof. B. Müller-Myhsok (MPIP)



www.m4.de



Ziele des Projektes



- Gezielte Behandlung von Patienten mit Depression und Vasopressin (AVP) Überaktivität:
 - Identifizierung dieser Patienten mittels Biomarker: Genchip und Copeptin
 - Kombiniertes Therapieansatz: Antidepressivum + V1B-Rezeptor Antagonist
- Drug-Drug-Interaction Study: Interaktion zwischen Antidepressiva und V1B-Rezeptor Antagonisten wurde noch nie überprüft

www.m4.de



Was bringen wir in den Cluster ein?



- Kompetenz und Know-How hinsichtlich personalisierte Medizin für den Bereich Depression und Angsterkrankungen in München
- Neue Forschungsergebnisse und Therapieansätze
- Neue Kooperationsmöglichkeiten mit Clustermitgliedern oder Serviceeinrichtungen des Clusters (m4 Trial Service Center)

www.m4.de



Notizen



www.m4.de



TZR/HLA-Seq: Personalisiertes und zeitaufgelöstes Immunoprofilung



Antragsteller: AptalT GmbH
Netzwerk: Prof. H. Schmetzer ¹; Dr. A. Dick ¹; Prof. C. Wendtner ²

1: LMU, Klinikum der Univ. München
2: Klinikum Schwabing



www.m4.de



Company Profile AptalT



Focus:

Bioinformatic solutions for NGS-data driven biomedical research for

- Geno- phenotype linked in vitro evolution schemes e.g. phage display and SELEX as well as for
- In vivo systems like the adaptive immune response

Founders and Management:

- Dr. Raymund Buhmann
- Dr. Michael Blank
- Dr. Carsten Gröber

www.m4.de

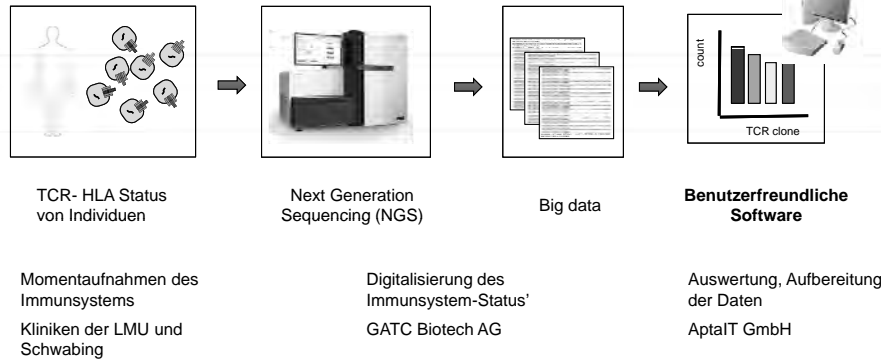


Ziele des Projektes

Software zur Erfassung und Analyse von Immunsignaturen

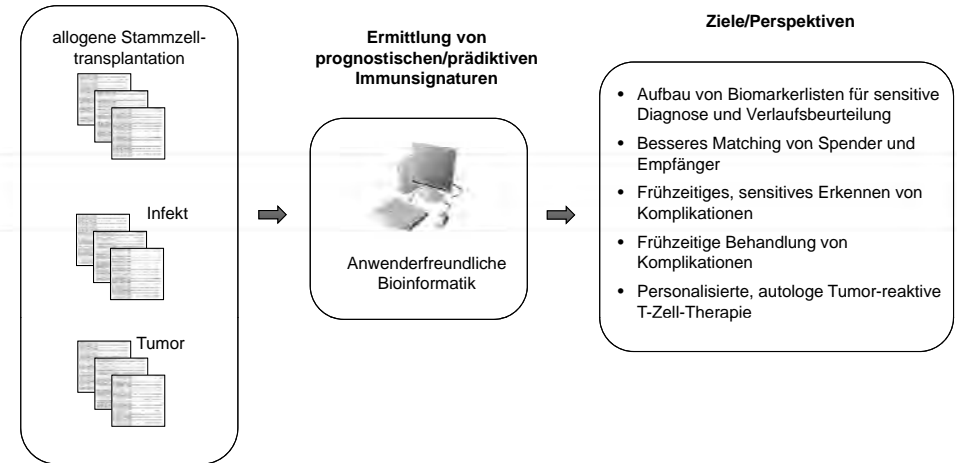
(auf der Ebene T-Zell-Rezeptor-Repertoires im Kontext des humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-Musters)

Software im Kontext des Workflows:



Ziele des Projektes

NGS-Daten von klinischen Ereignissen, z.B.



Was bringen wir in den Cluster ein?

CLUSTER:

- Generischer Ansatz als Plattformtechnologie für weitere Indikationsgebiete wie Infektions-, Autoimmun-, Tumorerkrankungen.
 - Erstellung von Immunsignaturen und Identifizierung von TZR-Biomarkern in der adaptiven Immunantwort für personalisierte Behandlungsstrategien.
 - "Big Data-Analyse" kann im Cluster für unterschiedlichste Fragestellungen eingesetzt werden (leichte Übertragung auf Gebiete wie z.B. B-Zellrezeptoren).

PROJEKT:

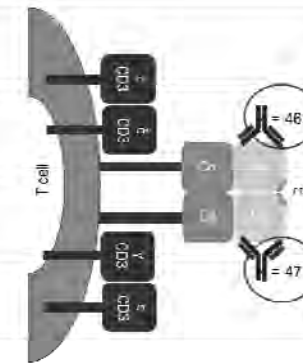
- Lokale, klinischen Partner profitieren von den im Laufe des Projektes durchgeführten NGS-Auswertungen:
 - Generierung von Immunsignaturen sowie Identifizierung von Markern (i) für eine bessere Spenderauswahl sowie (ii) für die Vorhersage des Verlaufs von allogenen Stammzelltransplantationen.
 - Entwicklung von besser auf den individuellen Patienten abgestimmten Spendersuch- und Behandlungsstrategien.

Notizen

TABS

T cell antibodies

An antibody therapy platform
for personalized treatment and cure of
T cell leukemia & autoimmune diseases



Pan-specific antibodies

1 mAb for all Vβ chains*

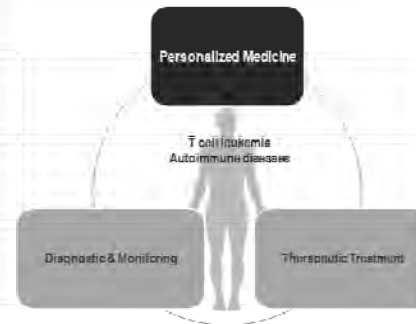
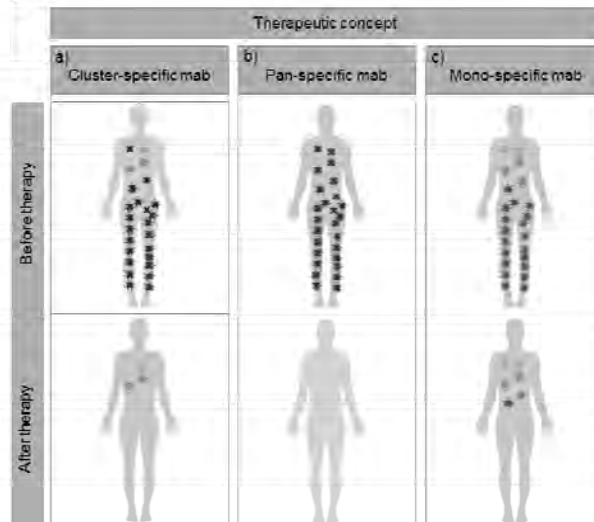
Cluster-specific antibodies

2-3 mAbs each covering 30-50% of Vβ chains*

Mono-specific antibodies

1 mAb for each Vβ chain*

*same scheme for Vβ



TABS cluster-specific antibodies	<p>T Cell Leukemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Survival rate above year is less than 5% 5,000-6,000 T cell lymphomas per year in USA Effective niche indications within front-line studies <p>Autoimmune Diseases</p> <ul style="list-style-type: none"> More than 300 million patients worldwide Current treatments are highly immunosuppressive No curative treatment to date
TABS pan-specific antibodies	<p>Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)</p> <ul style="list-style-type: none"> One million HSCT performed worldwide More than 50,000 patients/year HSCT use is increasing
TABS mono-specific antibodies	<p>Current Use and Future Vision</p> <ul style="list-style-type: none"> Research and development ongoing today Potential for highly individual TCR therapeutics - tomorrow

Verbesserte Nachsorge für Krebspatienten: Eine technologische und menschliche Herausforderung

Projektpartner: humediQ GmbH, LMU Klinik
Strahlentherapie & Frauenheilkunde

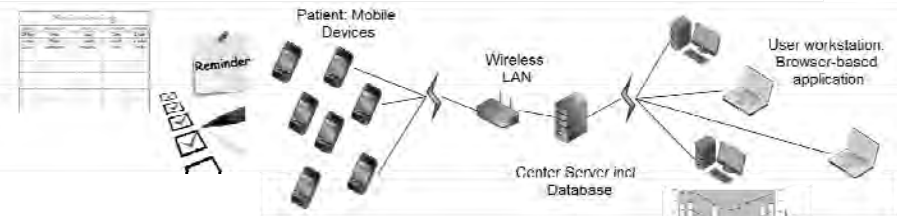


www.m4.de

Ziele des Projektes

- Ausgangszustand / Problembeschreibung:
Personalisierte Nachsorge => persönliches Gespräch
Schmerzen, (Zusatz)-Medikation, Nebenwirkungen, Psychische Belastung

Zeitdruck
Punktuell
Kosten



- Produktziel:
Technische Lösung (Patienten, behandelnden Arzt, Einrichtung)
Definition der interessanten Werte

- Analyse und Erwartungen:
Akzeptanz der Lösung bei Patienten
1. relevante Werte f. Arzt



www.m4.de

Was bringen wir in den Cluster ein?

- Industrie:
 - Junges Unternehmen 2012
 - 7 Mitarbeiter (davon 1 QM) alle mit Medizin-technischem Hintergrund
 - Hochqualifiziert (MSc – Dr.)
 - Sitz bei München
- Personalisierte Medizin
- Patientensicherheit
- Prozessoptimierung
- Kooperationspartner für Medizinprodukte und Softwareentwicklung
- Partner mit Elekta, Extend3D, ART
- Zusammenarbeit mit TILAK, Großhadern, Universitätsklinikum Würzburg

www.m4.de

Notizen

www.m4.de

Titel	Vorname	Nachname	Position	Firma
Dr.	Franz	Aberl	Managing Director	abf diagnostics GmbH
Prof. Dr. Dr.	Ernst-Günter	Afting		
Dr.	Michaela	Angermayr	Regulatory Affairs Expert	
Dr.	Susanne	Arbogast	Head Innovation & External Affairs	Roche Diagnostics GmbH
Dr.	Matthias	Auer	Assistenzarzt	Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Dr.	Martin	Augustin	Projektleiter	Proteros biostructures GmbH
Dr.	Philipp	Baaske	CEO	NanoTemper Technologies GmbH
	Regina	Bach	Project Manager m ⁴	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
Prof. Dr.	Karl-Friedrich	Becker	Pathologie Lab Head	TU München Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Dr.	Frank	Becker	Geschäftsführer	Intana Bioscience GmbH
Dr.	Andreas	Benesic	Scientist	LMU München Medizinische Klinik und Poliklinik II
Dr.	Andreas	Berghammer	Project Manager	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
Dr.	Andreas	Bietenbeck	wissenschaftlicher Mitarbeiter	TU München Klinikum rechts der Isar
Dr.	Uli	Binder	CTO	XL-protein GmbH
Dr.	Michael	Blank	CSO	AptaIT GmbH
Dr.	Rainer	Blaser	Wiss. Angest.	TU München Klinikum rechts d. Isar
Dr.	Katja	Bölcker	m ⁴ Project Manager	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
Prof. Dr.	Wolfgang	Büchner	Partner	Jones Day Rechtsanwälte

PD Dr.	Clemens	Cyran	Oberarzt	Klinikum LMU München Institut für Klinische Radiologie
Dr.	Ramanujam	Deepak	Postdoc	TU München Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Dr.	Ludwig	Deml	CSO	Lophius Biosciences GmbH
	Hans	Demski	Systementwickler eHealth	Helmholtz Zentrum München
Dr.	Markus	Dicks		BMBF Bundesministerium für Bildung und Forschung
Prof. Dr.	Horst	Domdey	CEO	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
Dr.	Petra M.	Dorfner	Managing Director	TU München Graduate School of Information Science in Healt
Dr.	Stefan	Dreher	Wiss. Mitarbeiter	TU München Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
	Benjamin	Emans	Regierungsrat	Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie
Dr.	Daniel	Enderle	Scientist	Exosome Diagnostics GmbH
Prof. Dr.	Stefan	Endres	Leiter der Abteilung für Klinische Pharmakologie	Klinikum LMU München Abteilung Klinische Pharmakologie
Prof. Dr. Dr.	Stefan	Engelhardt	Institutsdirektor	TU München Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät
	Christina	Enke-Stolle	Technology Transfer	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
Dr.	Edgar	Fenzl	Managing Director	FGK Clinical Research GmbH
Dr.	Manuela	Fiedler	Wissenschaftliche Mitarbeiterin	Projekträger Jülich Forschungszentrum Jülich GmbH
PD Dr.	Ilona	Funke	Geschäftsführerin	SpheroTec GmbH
	Sebastian	Gaede	Geschäftsführer	SmartPatient GmbH
PD Dr.	Udo	Gaipl	Strahlen-Immunbiologie	FAU Erlangen-Nürnberg
	Doriana	Gatta	m ⁴ Scout	LMU München Kontaktstelle für Forschungs- und Technologietransfer
Dr.	Andrey	Gavryushin	F&E Manager	NanoScape AG

	Sabine	Gerber		TU München Klinikum rechts der Isar
Prof. Dr.	Markus	Gerhard	Internist	TU München Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
	Hannelore	Gießen	Fachjournalistin	Redaktionsbüro Medizin
	Gereon	Göttner	Diol. Biol.	MIKROGEN GmbH
Dr.	Roswitha	Gropp	Principal	Technology Consulting
Dr.	Sibylle	Gündisch	Postdoc	TU München Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Dr.	Hannes	Hahne	Group leader	TU München Wissenschaftszentrum Weihenstephan
Dr.	Stefan	Hannus	Managing Director	Intana Bioscience GmbH
Dr.	Kristina	Hartwig	Seniorberater	VDI/VDE Innovation + Technik GmbH
Dr.	Christian	Haug	Managing Director	Bicoll GmbH
Prof. Dr.	Bernhard	Hemmer	Direktor der Neurologischen Klinik u Poliklinik	TU München Klinikum Rechts der Isar
Dr.	Claudia	Hildebrand	Gruppenleitung	Helmholtz-Zentrum für Umwelt und Gesundheit
Dr.	Rabea	Hinkel		LMU München Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Dr.	Heidrun	Hirner		LMU München Institut für Klinische Radiologie
Dr.	Kaimo	Hirv	Abteilungsleiter Immungenetik	Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin
Dr.	Falk	Hlubek	Arbeitsgruppenleiter	LMU München Medizinische Fakultät, Pathologisches Institut
Prof. Dr.	Heinz	Höfler	Direktor	Helmholtz-Zentrum für Umwelt und Gesundheit Institut für Pathologie
Prof. Dr. Dr. Dr. h.c.	Florian	Holsboer	Aufsichtsrat	HolsboerMaschmeyer NeuroChemie GmbH
	Andreas	Huber	Scientific Director Life Science	Bayern Kapital GmbH
	Grit	Hutter	Postdoc	LMU München Medizinische Klinik III

Dr.	Igor	Ivanov	Geschäftsführer	OncoLead GmbH & Co. KG
Dr.	Karin	Jacob	Senior Project Manager m ⁴	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
PD Dr.	Klaus-Peter	Janssen	Group Leader	TU München Klinikum rechts der Isar
Dr.	Georg	Kääb	Marketing and Communication	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
	Chris	Kearney	Geschäftsführer	Studio LSC Life Sciences Communication
Dr.	Tatjana	Kharkovets	Associate	TU München Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Prof. Dr.	Thomas	Kirchner	Direktor	LMU München Pathologisches Institut
	Richard	Klar	Postdoc	TU München Klinikum Rechts der Isar
Dr.	Hanns-Georg	Klein	CEO	IMG Laboratories GmbH
Dr.	Andreas	Klostermann	CEO	conoGenetix biosciences GmbH
Dr.	Stefan	Klußmann	Entrepreneur	
Dr.	Sebastian	Kobold	Group Leader	LMU München Abteilung Klinische Pharmakologie
Prof. Dr.	Birgit	Kohleisen	Projektleitung	LMU München INNO-tec-Institut
	Gabriel	Kolar	Media Relations Manager	TU München Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr.	Jörg Peter	Kotthaus	Emeritus professor	LMU München Center For NanoSciences
Prof. Dr.	Angela	Krackhardt	W2 Professorin	BayImmuNet
Prof. Dr.	Klaus A.	Kuhn	Direktor Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie	TU München Klinikum rechts der Isar
Dr.	Christian	Kühnlein		Priaxon AG
Dr.	Hans A.	Küpper	Partner	Global Life Science Ventures GmbH
Dr.	Kai	Lamottke	Managing Director	Bicoll GmbH

Dr	Maria	Lamottke	Unternehmensberatung	
	Julian	Lemke	wissenschaftlicher Mitarbeiter	TU München
Dr.	Xiaoling	Liang	Postdoc	Helmholtz Zentrum München
Dr.	Horst	Lindhofer	CEO	TRION Pharma GmbH
Dr.	Robert	Löwe	CEO	GeneWake GmbH
	Birgit	Magiera-Fermum	Reporterin, Autorin	
Prof. Dr.	Ulrich	Mansmann	Institutsdirektor, Lehrstuhl	LMU München Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
Dr.	Silke	Martin	Leiterin Abteilung Biobank	BIOBANK der Blutspender, Blutspendedienst des BRK
Dr.	Margarete	Martinez	Director R&D	HumediQ
Dr.	Barbara	Mayer	CSO	SpheroTec GmbH
Prof. Dr.	Hans-Werner	Mewes		Helmholtz-Zentrum für Umwelt und Gesundheit
Dr.	Slavoljub	Milosevic	Group Leader	Helmholtz Zentrum München
Dr.	Stefan	Mitterreiter	Grant Manager	MorphoSys AG
	Lena	Mokelke	Projektmitarbeiter	TU München - Klinikum rechts der Isar
Dr.	Hubert	Müller	Technologiemanager	Ascenion GmbH
	Christine	Müller-Haberland	Direktorin	Bayerische Hypo- und Vereinsbank AG Member of UniCredit Group
	Bernhard	Müllinger	CTO Research & Development	Activaero GmbH
Prof. Dr.	Gabriele	Multhoff	Univ. Prof.	Helmholtz-Zentrum für Umwelt und Gesundheit
Dr.	Wolfgang	Nagel	Bereichsleiter Technologietransfer	Helmholtz Zentrum München
	Rolf	Naumann	Regulatory Affairs	Activaero GmbH

	Annette	Neuberger	Projektmanagerin	HolsboerMaschmeyer NeuroChemie GmbH
Dr.	Rüdiger	Neun	Technologietransfer	Helmholtz Zentrum München#
Dr.	Peter	Noel	Forschung	TU München Klinikum Rechts der Isar
Dr.	Brigitte	Obermaier	Geschäftsführerin, PM24	Eurofins Medigenomix GmbH
	Shane	Olwill	Senior Director Pharmacology	Pieris AG
Dr.	Ralf	Ostendorp	Vice President	MorphoSys AG
Dr.	Sabine	Ott	Business Development	GeneWake GmbH
	Per	Paulsen	wissenschaftlicher Mitarbeiter	TU München
Dr.	Ernst	Plefka	Business Development Manager	Biocrates Life Sciences AG
Prof. Dr.	Hans-Ulrich	Prokosch	Head of Research	FAU Erlangen-Nürnberg
	Jacek	Puchalka	PostDoc	LMU München Genzentrum
Dr.	Michael	Quante	Projektleiter	TU München Klinikum rechts der Isar
Dr.	Hannah	Rabenstein	Wiss. Mitarbeiterin	Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin
Dr.	Carsten	Reinhardt	Managing Director	immatics biotechnologies GmbH
Dr.	Veronika	Reiter	Technology Management	
Dr.	Martina	Reiter	Projektmanagerin	HolsboerMaschmeyer NeuroChemie GmbH
Dr.	Holger	Reithinger	General Partner	Forbion Capital Partners Germany
Dr.	Simone	Renner		LMU München Molekulare Tierzucht und Biotechnologie
	Christian	Rensch	Projektleiter	GE Global Research
Prof. Dr.	Franz	Rödel	Head of radiation Biology	Johann Wolfgang Goethe Universität Klinik für Strahlentherapie und Onkologie

Dr.	Joachim	Rothe	Partner	LSP Life Sciences Partners
	Armin	Rubner	Virtuelle Hochschule LMU - eAcademy	LMU München Virtuelle Hochschule
Prof. Dr.	Jürgen	Ruland	Director	TU München Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie
Prof. Dr.	Ernst	Rummeny	Direktor des Instituts für Radiologie	TU München Klinikum Rechts der Isar
Dr.	Andreas	Ruppert	Consultant	Andreas Ruppert Consulting
Dr.	Michael	Schäffer	Managing Director	CRELUX GmbH
Dr.	Christian	Schetter	CEO	NEOVII Biotech
Dr.	Martin	Schlapschy	Akademischer Rat	TU München Wissenschaftszentrum Weihenstephan
Dr.	Wolfgang	Schmalix	Vice President Preclinical R&D	Wilex AG
Dr.	Otmar	Schmid	Principle Investigator	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)
	Steffen	Schmidt	Projekt Manager	Medical Valley EMN e.V.
Dr.	Claudia	Schmidt	Wissenschaftliche Mitarbeiterin	Helmholtz Zentrum München
Dr.	Anneliese	Schneider	Senior Expert Preclinical R & D	LMU München Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
Prof. Dr.	Angelika	Schnieke	Director	TU München Arbeitsgruppe Biotechnologie der Nutztiere
	Christa	Schott	leitende BTA	TU München Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Dr.	Gabriele	Schricker	Project Manager R&D	Wilex AG
Dr.	Axel	Schumacher	Manager	
	Claudia	Schuster	Postdoc	LMU München Pathologisches Institut
	Andre	Schwarzmeier	Wissenschaftlicher Mitarbeiter	FAU Erlangen-Nürnberg
	Brigitte	Seifert	Medical Liaison	Novartis Pharma GmbH

Dr.	Martin	Sippel	Project Manager	m ⁴ Trial Service Center
Dr.	Julia	Slotta-Huspenina	Leiterin Gewebebank	TU München Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Dr.	Erwin	Soutschek	Managing Director	MIKROGEN GmbH
Dr.	Christoph	Späth	Assistenzarzt	TU München Klinikum rechts der Isar
Dr.	Marlies	Sproll	CSO	MorphoSys AG
Dr.	Herbert	Stadler	Vorstand	STAGE Cell Therapeutics GmbH
Dr.	Werner	Stock		
Dr.	Jörg	Stockhaus	Co-Founder & Senior Scientist	conoGenetix biosciences GmbH
Dr.	Tobias	Stöger	Group Leader, Dynamics of Pulmonary Inflammation	Helmholtz-Zentrum für Umwelt und Gesundheit
Dr.	Stefan	Strobl	Geschäftsführer 4SC Discovery	4SC Discovery GmbH
Dr.	Valentina	Sujeva		Helmholtz Zentrum München
Dr.	Marc	Tänzer	Postdoc	TU München Klinikum rechts der Isar
Dr.	Andreas	Tebbe	Director Mass Spectrometry	Evotec Munich GmbH
Prof. Dr.	Daniel	Teupser	Direktor des Instituts	LMU München Klinische Chemie
Dr.	Michael	Thiel	Berater	SANEMUS AG
Dr.	Michael	Thormann	Head of Research	origenis GmbH
	Sascha	Tillmanns	Medical Director	SuppreMol GmbH
	Anna	Ullraum	Wissenschaftlerin	conoGenetix biosciences GmbH
	Jurjen	Velthuis	Director of Research	Kiadis Pharma
	Sylvia	Villain	Stabsstelle Interdisziplinäre Datenbanken	LMU München Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie

	Birgitta	von Glass	Marketing and Communication	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
Dr.	Zeno	von Guttenberg	Gruppenleiter Forschung	ibidi GmbH
	Melanie	Walke	Tech-Scout	LMU München Kontaktstelle für Forschungs- und Technologietransfer
Dr.	Stephanie	Wehnelt	International Affairs & Training	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH
Dr.	Daniel	Weinfurter	Laborleiter Analytik	MorphoSys AG
Dr.	Markus	Weisser	CSO	quattro research GmbH
Dr.	Franz X.	Welser	CEO	EMP Genetech
Dr.	Thomas	Werner		Genomatix Software GmbH
Dr.	Rainer	Wessel	Director Ci3 Management	Cluster für Individualisierte ImmunIntervention (CI3) e.V.
	Thomas	Wilckens	CSO	InnVentis
Dr.	Almut	Windhager	Marketing and Communication	Bio ^M Biotech Cluster Development GmbH

Notizen

4th Munich Biomarker Conference

The European Networking Event for Personalized Medicine

November 25th–26th, 2014 | Hilton Munich Park Hotel

- Interdisciplinary conference programme
- Focus on translational medicine
- Showcase of cutting-edge technologies
- Panel discussions and poster session
- One-2-one partnering
- Sponsoring options and exhibition

Call for Abstracts

Submit a presentation or poster proposal now!

Register now:

www.m4.de/mbc





Competence in Biotechnology

Our Services for you:

- Technology Scouting
- Start-up Consulting
- Coaching & Training
- Finance & Funding Opportunities
- Business Development
- International Networking
- Public Relations & Marketing
- Trade Fairs & Events



www.bio-m.org