

Fuli Fan

Dr. med.

Ibrutinib for improved chimeric antigen receptor T cell production for chronic lymphocytic leukemia patients.

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Schmitt

Die Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T- (CAR-T) Zellen kann bemerkenswerte Ansprechraten bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien erzielen. Intrinsische T-Zell-Defekte bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) stellen jedoch ein signifikantes Hindernis sowohl für eine ausreichende Produktion autologer CAR-T-Zellen als auch für eine effiziente Expansion und eine langanhaltende antileukämische Aktivität *in vivo* dar. Insbesondere weniger differenzierte, naive-like T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der CAR-T-Zell-Expansion und der Langzeitpersistenz *in vivo*. Diese Zellen sind jedoch bei CLL-Patienten nur in geringen Frequenzen vorhanden. Daher können optimierte Produktionsprotokolle, die diese CAR-T-Zellen mit weniger differenziertem Phänotyp anreichern, für eine effiziente CAR-T-Zell-Therapie bei der CLL von Vorteil sein.

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung von Patienten mit CLL zugelassen. Neben der Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalweges in CLL-Zellen hat er einen klinisch relevanten Einfluss auf T-Zellen durch zusätzliche Hemmung von ITK. Es wurde berichtet, dass CAR-T-Zellen, die von CLL-Patienten nach Langzeitexposition mit Ibrutinib generiert wurden, eine bessere T-Zellen-Fitness aufweisen und eine überlegene klinische Aktivität erzielen können. Eine Langzeitbehandlung mit Ibrutinib ist jedoch nicht immer möglich. Aus diesem Grund sind andere Strategien zur Verbesserung der von CLL-Patienten stammenden CAR-T-Zellen wünschenswert. In der aktuellen Studie haben wir die Wirkung von Ibrutinib untersucht, wenn es zum CAR-T-Zell-Produktionsprozess hinzugefügt wird. Hierfür wurden die Einflüsse von Ibrutinib im Kulturmedium auf Immunphänotyp, Zellexpansion, Expression von Erschöpfungsmarkern sowie die funktionelle Aktivität von CAR-T-Zellen ermittelt.

Unsere Ergebnisse zeigten folgendes: (1) Die Produktion von CAR-T-Zellen mit Ibrutinib führt sowohl zu einer erhöhten Viabilität als auch zu einer besseren Expansion der CAR-T-Zellen von CLL-Patienten. (2) Die Produktion mit Ibrutinib kann CAR-T-Zellen mit weniger differenziertem naive-like Phänotyp anreichern, die eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit und Langzeitpersistenz *in vivo* gewährleisten können. (3) Ibrutinib reduziert die Expression von Erschöpfungsmarkern, einschließlich PD-1, TIM-3 und LAG-3, auf CAR-T-Zellen. (4) Die Ibrutinib-basierte Produktion erhöht die Kapazität der Zytokinfreisetzung von CAR-T-Zellen.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass eine Ibrutinib-basierte BTK/ITK-Hemmung während der CAR-T-Zell-Produktion CAR-T-Zell-Produkte von CLL-Patienten deutlich verbessern kann.