

Qian Chen

Dr. med.

Superior Anti-tumor Efficacy of CD4⁺ CAR-T Cells in Hematological Malignancies

Fach/Einrichtung: **Innere Medizin**

Doktorvater: **Prof. Dr. med. Michael Schmitt**

Die Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T) hat eine vielversprechende therapeutische Wirksamkeit bei vielen malignen hämatologischen Erkrankungen gezeigt. Bei der Behandlung mit aktuellen CAR-T-Zell-Therapien gibt es jedoch immer noch erhebliche Schwierigkeiten, die zur Ausbildung einer primären oder sekundären Resistenz und einem Rückfall der Erkrankung führen können. Zur Optimierung von CAR-T-Zelltherapien wird ein besseres Verständnis der idealen Eigenschaften des Zellproduktes benötigt und dies betrifft auch ein geeignetes Verhältnis der CD4⁺ und CD8⁺ T-Zell Subpopulationen in der Produktzusammensetzung. In den meisten Studien enthalten CAR-T-Produkte eine zufällige, spenderbedingte Zusammensetzung von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen. In wenigen klinischen Studien wurden Produkte mit einem festgelegten CD4⁺- zu CD8⁺ T-Zell-Verhältnis von 1:1 verwendet und es wurde angenommen, dass dieses Verhältnis die vorteilhafteste Zusammensetzung darstellt. Das Ziel dieser Studie war , die Funktionalität von CD4- und CD8-exprimierenden CAR-T-Zellen zu untersuchen, die gegen verschiedene hämatologische Malignitäten gerichtet waren.

In einem sequenziellen Ko-Kulturscreening-Ansatz haben wir eine Steigerung der antitumoralen Wirksamkeit aller CAR-T-Zell-Produkte mit einem zunehmenden CD4⁺/CD8⁺-Verhältnis beobachtet, die vor allem mit einer gesteigerten Proliferationskapazität der CAR-T-Zell-Produkte einherging, die einen höheren Anteil an CD4⁺ T-Zellen aufwiesen. Tatsächlich wiesen reine CD4⁺ CAR-T-Zellprodukte selbst bei einer geringeren Gesamtzahl an T-Zellen eine deutlich größere antitumorale Wirksamkeit als reine CD8⁺ CAR-T-Zellprodukte auf. Dies deutet darauf hin, dass vorhandene CD8⁺ CAR-T-Zellen die Funktion der CD4⁺ CAR-T-Zellen vermindern. In

der Messung der Zytokin-Freisetzung stellte zeigte sich, dass CAR-T-Zellprodukte mit ansteigendem CD4⁺ Anteil höhere Mengen an Th1- und Th2-Zytokinen im Vergleich zu Produkten mit höherem CD8⁺ T-Zell-Anteil freisetzten, insbesondere bei den Zytokinen IL-2, TNF- α , IL-4, IL-6 und IL-10. Weitere funktionelle Analysen ergaben, dass von CD4⁺ CAR-T-Zellen sezernierte Faktoren die Funktionalität von CD8⁺ CAR-T-Zellen verbessern konnten. Die Anwesenheit von CD8⁺ CAR-T-Zellen minderte das zytolytische und proliferative Potenzial von CD4⁺ CAR-T-Zellen durch Konkurrenz um Nährstoffe, und in Folge direkter Zell-Zell-Interaktionen. *In vitro* Versuche zeigten, dass die vorherige Depletion von CD8⁺ CAR-T-Zellen zu einer signifikanten Verbesserung der Funktionalität von CD19-CAR-T-Zellen führte, die von Patienten aus der HD-CAR-1-Studie stammten. Darüber hinaus zeigten reine CD4⁺ CAR-T-Zellprodukte eine überlegene antitumorale Wirksamkeit in verschiedenen murinen Tumormodellen, für maligne hämatologische Erkrankungen.

Meine Ergebnisse deuten darauf hin, dass das CD4/CD8-Verhältnis von CAR-T-Zellprodukten entscheidend für die Funktionalität ist und, dass Produkte mit einem höheren Anteil an CD4⁺ CAR-T-Zellen eine deutlich höhere antitumorale Wirksamkeit aufweisen. Die Funktionalität von CD4⁺ CAR-T-Zellen erschien in Anwesenheit von CD8⁺ CAR-T-Zellen verringert zu sein. Auf Basis meiner Ergebnisse sollten weitere Untersuchungen zur Effektivität reiner CD4⁺ CAR-T-Zellprodukte im Rahmen zukünftiger klinischer Studien durchgeführt werden.