

„Adapter CAR T-Zellen (AdCAR-T) zur Behandlung von Weichteilsarkomen“

Christian Seitz, Dr. med.
Peter Lang, Prof. Dr. med.
Jörg Fuchs, Prof. Dr. med.

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Die Prognose von Patienten*innen mit bereits metastasierten und/oder rezidivierten Weichteilsarkomen ist weiterhin unbefriedigend. Es besteht ein großer Bedarf für neuartige Behandlungsstrategien, die sowohl das Gesamtüberleben verbessern als auch die therapiebedingte Belastung reduzieren. Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz sind sogenannte Chimäre Antigen Rezeptor (CAR) exprimierende T-Zellen (CAR-T). CAR-T sind spezialisierte Immunzellen, die durch genetische Veränderung Tumorzellen gezielt erkennen und zerstören können. Um die Funktion dieser Zellen besser kontrollieren zu können wurde ein neuartiges System, AdCAR-T, entwickelt, welches erlaubt, CAR-T ein und aus zu schalten sowie zeitgleich mehrere Zielstrukturen auf Krebszellen anzugreifen. Ziel des Forschungsvorhabens ist die präklinische Entwicklung von AdCAR-T zur gezielten Behandlung von Weichteilsarkomen, in Vorbereitung einer klinischen Studie. Dabei sollen Weichteilsarkom-assoziierte Zielantigene untersucht sowie Kombinationstherapien gegen diese mittels AdCAR-T getestet werden. Darüber hinaus sollen Weichteilsarkome mittels hochdimensionaler Fluoreszenzmikroskopie, so genanntem Ultra-High Content Imaging, umfassend immunologisch charakterisiert werden, um Resistenzmechanismen zu verstehen und die Therapie weiter zu verbessern. Diese neuartigen Behandlungsstrategien, welche gezielt sowohl gegen die Tumorzellen als auch gegen die zu erwartenden Resistenzmechanismen, z.B. immunologische Unterdrückung der Funktion von CAR-T, gerichtet sind, sollen an relevanten Tiermodellen untersucht werden.

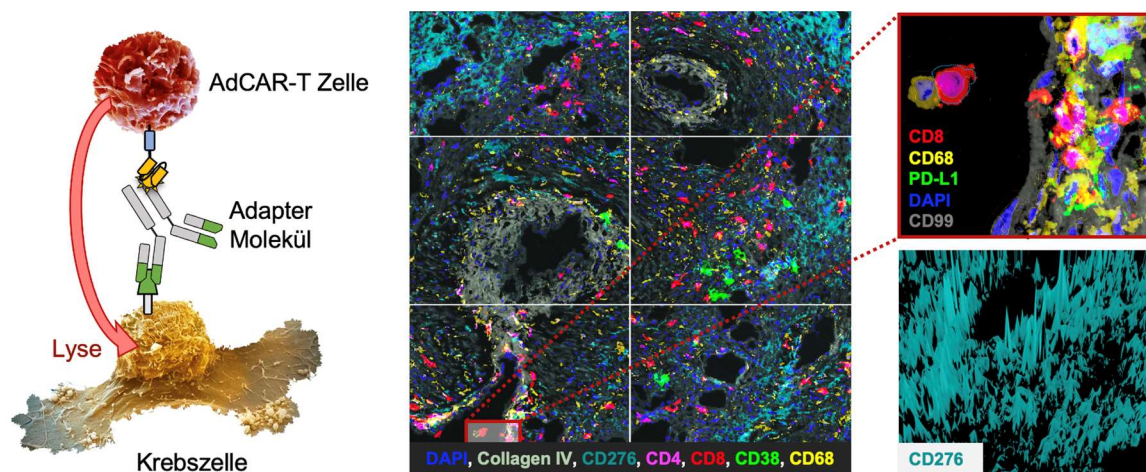


Abbildung 1: links: Schematische Darstellung des AdCAR-T Systems; mittig: Ultra-High Content Imaging Aufnahme eines Rhabdomyosarkoms zur Darstellung infiltrierender Immunzellen; rechts-oben: Blutgefäßnahe Unterdrückung von T-Zellen durch PD-L1 exprimierende Makrophagen; rechts-unten: Expressionsdichte des Weichteilsarkom-assoziierte Zielantigens CD276.

Zusammengefasst erwarten wir entscheidenden Erkenntnisse zur zeitnahen Umsetzung einer klinischen Studie sowie zur evidenzbasierten Optimierung von CAR-T Therapien zur Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität von Patienten*innen die an Weichteilsarkomen erkrankt sind.