

## **Adoptiv transferierte T-Zellen mit FAP (fibroblast activation protein)-Spezifität verhindern die Tumoretablierung**

Die Tumorprogression ist abhängig vom Tumorstroma, in dem Tumor-assoziierte Fibroblasten (TAF) eine wesentliche Rolle übernehmen. In über 90% der Karzinome wird „Fibroblast activation protein- $\alpha$ “ (FAP) bevorzugt von Tumor-assoziierten Fibroblasten exprimiert. Dabei geht eine hohe FAP Expression mit steigender Aggressivität und erhöhter Metastasierung der Tumore einher.

In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob durch Eliminierung der FAP<sup>+</sup> Stromazellen die Tumorprogression beeinflusst wird. Dazu verwenden wir zytotoxische T-Zellen, die durch Ausstattung mit einem chimären Antigen-Rezeptor (CAR) Spezifität für FAP gewinnen.

Wir haben gezeigt, dass anti-FAP CAR T-Zellen gegen FAP<sup>+</sup> Zellen aktiviert werden und diese lysieren. Anti-FAP CAR T-Zellen persistieren mindestens fünf Monate in der Maus und erhöhen die T-Zell Infiltration in subkutan transplantierte Tumore. Die Tumorigenität durch FAP-negative Melanom-, Pankreaskarzinom- und Kolonkarzinomzellen wurde in Gegenwart von anti-FAP CAR T-Zellen gehemmt. Dieses geschieht unabhängig vom jeweiligen Tumorantigen. Die Kombination des Angriffs der FAP<sup>+</sup> Stromazellen und CEA<sup>+</sup> Tumorzellen durch T-Zellen mit anti-FAP CAR und anti-CEA CAR hemmt die Tumorigenität wirksamer als der alleinige Angriff der Tumorzellen mit anti-CEA CAR T-Zellen. Die Absiedlung von Tumorkolonien nach i.v. Injektion FAP-negativer Tumorzellen wird durch anti-FAP CAR T-Zellen in einem generalisierten Modell reduziert. Dabei zeigen anti-FAP CAR T-Zellen keine apparente Toxizität, was die Translation der Strategie in die Klinik ermöglicht.

Unsere Daten belegen, dass anti-FAP CAR T-Zellen die Etablierung von Tumorkolonien verschiedener Entitäten verhindern. Die spezifische Stromaeliminierung stellt eine generalisierte Strategie in der Tumorbehandlung dar. Die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse erweitern dadurch das bisherige Konzept der CAR T-Zell Therapie, die gegen ein Tumorantigen gerichtet und bei soliden Tumoren nur begrenzt effektiv ist. Insbesondere könnte die anti-FAP CAR T-Zell Therapie nach Entfernung des Primärtumors das Überleben der Patienten durch Verhinderung der Absiedlung neuer Tumore wesentlich verbessern.