

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Adoptive Immuntherapie ist eine vielversprechende Option in der Behandlung schwerer viraler Infekte und Tumoren. Eine breite Anwendbarkeit ist durch die Grenzen bisher etablierter Herstellungsstrategien limitiert. Dazu gehören insbesondere eine Abhängigkeit von HLA-Typen und von Detailwissen über immunrelevante Epitope, sowie eine problematische Übertragbarkeit unter die strengen GMP-Richtlinien. Weitere Nachteile liegen in oft fehlender Multispezifität der T-Zellen und fehlender T-Zellhilfe bzw. einseitigen Immunphänotypen. In dieser Arbeit wurde ein neues HLA-Typ unabhängiges Protokoll entwickelt, welches auf überlappenden Peptidbibliotheken (OPPs) basiert. Diese Peptidbibliotheken bestehen aus vielen Einzelpeptiden mit einer Länge von 15 Aminosäuren (AS), die sich um je 11 AS überlappen. Dadurch können sie CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen stimulieren, ohne einzelne immunrelevante Epitope oder den HLA-Typ des Patienten kennen zu müssen. Am Beispiel von HCMV generierten wir pp65-spezifische T-Zellen, indem wir PBMCs kurzzeitig mit dem OPP von pp65 stimulierten, die aktivierten Zellen basierend auf ihrer IFN- $\gamma$ -Sekretion magnetisch selektierten, und anschließend unspezifisch expandierten. Die Charakterisierung der generierten T-Zelllinien ergab insbesondere im Vergleich mit bisher etablierten Methoden eine gegen multiple Epitope gerichtete und selektive pp65-spezifische Aktivität, die auch nach der unspezifischen Expansion erhalten blieb. Die Immunphänotypen umfassten CD8<sup>+</sup> sowie CD4<sup>+</sup> T-Zellen. Ein Transfer unter GMP-Richtlinien ist möglich, da alle erforderlichen Bausteine bereits für eine GMP-Produktion erhältlich sind. Damit ist dieses Protokoll in der Praktikabilität und breiten Anwendbarkeit bisherigen T-Zellgenerierungsstrategien überlegen, und kann zu einem bedeutenden Fortschritt adoptiver Immuntherapie beitragen.