Neue T-FINDER-Plattform liefert tiefe Einblicke in T-Zell-Antwort auf neuartigen Krebsimpfstoff

BioMed X und die Universitätsmedizin Mannheim haben heute die Veröffentlichung von zwei Manuskripten im Fachbereich der Krebsimmunologie in der Zeitschrift Science Advances bekanntgegeben. Die Arbeit basiert auf einer Zusammenarbeit zwischen beiden Institutionen und Forschern des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), der Universität Heidelberg und des Helmholtz-Instituts für Translationale Onkologie (HI-TRON). Das Hauptziel der Zusammenarbeit bestand darin, die Rolle spezifischer T-Zell-Antworten bei einem Patienten mit einem aggressiven Subtyp des diffusen Glioms zu verstehen, der nach der Behandlung mit einem Neoepitop-Peptidimpfstoff am Universitätsklinikum Mannheim eine anhaltende Remission zeigte.

T-Zellen sind von entscheidender Bedeutung für die Erhaltung der menschlichen Gesundheit, da sie unter anderem Tumorzellen abtöten. Dieser Prozess wird angetrieben durch die spezifische Interaktion zwischen Rezeptoren auf der Oberfläche von T-Zellen (T-Zell-Rezeptoren oder TCRs) und mutierten Peptiden (Antigenen) auf der Oberfläche von Tumorzellen. Die Identifizierung solcher krebsspezifischer Antigene und der TCRs, die sie binden, bildet die Grundlage für die derzeitigen Bemühungen zur Entwicklung zielgerichteter Krebstherapien. Bislang fehlten hierfür aber funktionell robuste Hochdurchsatzverfahren.

Dr. John M. Lindner und sein Forschungsteam am BioMed X Institute in Heidelberg haben die T-FINDER-Plattform entwickelt, um dieses Problem zu lösen. Die Plattform, die nun in Science Advances veröffentlicht wurde, ist in der Lage, Tausende von potenziellen Wechselwirkungen zwischen TCRs und Antigenen auf der Oberfläche potenzieller Zielzellen schnell auf ihre Fähigkeit zur Aktivierung von T-Zellen zu überprüfen. Unter der Leitung der drei Wissenschaftlerinnen Miray Cetin, Dr. Veronica Pinamonti und Dr. Theresa Schmid entwickelte das Team zunächst eine hochempfindliche Reporterzelllinie für die T-Zell-Aktivierung. Diese Zelllinie ist das Herzstück von T-FINDER, denn sie erlaubt es, die Liganden einer beliebigen Anzahl von T-Zell-aktivierenden Rezeptoren (neben den klassischen TCRs z.B. auch CAR-T-Rezeptoren) mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Für TCRs lieferte Dr. Pinamonti im Rahmen ihrer Doktorarbeit Lösungen zur Erkennung von HLA-Klasse-II-präsentierten Peptiden. Dies führte zur Entwicklung neuer Strategien zur Verbesserung der Antigenprozessierung und -präsentation in den Zielzellen. Diese Klasse von Liganden war bisher experimentell nur sehr schwer zugänglich und stellt zusammen mit der überlegenen Empfindlichkeit ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal der T-FINDER-Plattform dar.

In einem zeitgleich erschienenen zweiten Manuskript arbeitete das Team mit einem Forscherteam unter der Leitung von Dr. Ed Green von der Klinischen Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie (Leiter: Prof. Michael Platten) am DKFZ und Universitätsklinikum Mannheim zusammen. Die Forscher setzten T-FINDER ein, um die Immunantwort von zwei Patienten mit diffusem Mittellinienglіom zu entschlüsseln, die gegen die Krebs verursachende H3-Mutation geimpft worden waren. Patienten, die den H3-Impfstoff erhalten hatten, zeigten vielversprechende, aber sehr unterschiedliche Reaktionen. Mit Hilfe von T-FINDER konnten die beiden Forschergruppen präzise die Verbindung herstellen zwischen der funktionellen Immunantwort eines Patienten in Remission und dessen TCRs, die HLA-Klasse-II-präsentierte Epitope des mutierten H3 erkennen. Diese Arbeit liefert wichtige Einblicke in den Mechanismus der Anti-Tumor-T-Zell-Antworten bei diesen Patienten und wird die laufenden Impfstudien unterstützen.

„Wir freuen uns sehr über die Veröffentlichung der Ergebnisse unserer Zusammenarbeit mit Ed Green, Michael Platten und Kollegen", sagte John Lindner, Leiter der Abteilung Immunology Discovery am BioMed X Institute. "Unsere gemeinsame Forschung hat die einzigartige Sensitivität, Flexibilität und Leistungsfähigkeit unserer neuen T-FINDER-Plattform gezeigt, insbesondere für HLA-Klasse II-präsentierte Zielstrukturen, die in der Vergangenheit eine große Herausforderung darstellten."

„Bisher waren wir in unseren Möglichkeiten zur Untersuchung von Epitopen der Klasse II, wie z.B. der H3-Mutante, sehr eingeschränkt. Die T-FINDER-Plattform hat es uns ermöglicht, Dutzende von H3-reaktiven TCRs zu identifizieren und zu untersuchen. Damit können wir bereits heute die Immunantworten von Patienten auf Tumorimpfstoffe verfolgen und spezifische TCRs für die autologen Zelltherapien von morgen identifizieren", sagt Ed Green, Leiter des ImmunoGenomics-Teams im Labor von Michael Platten am DKFZ.

Publikationen:

Cetin et al. T- FINDER: A highly sensitive, pan- HLA platform for functional T cell receptor and ligand discovery
Science Advances. 2 Feb 2024, Vol 10, Issue 5. DOI: doi.org/10.1126/sciadv.adk3060

Boschert et al. H3K27M neoepitope vaccination in diffuse midline glioma induces B and T cell responses across diverse HLA loci of a recovered patient. Science Advances, 2 Feb 2024, Vol 10, Issue 5. DOI: doi.org/10.1126/sciadv.adi9091.

Pressemitteilung

06.02.2024
Quelle: Universitätsklinikum Mannheim GmbH

Weitere Informationen

- Universitätsmedizin Mannheim
- BioMed X GmbH