

Fang Han
Dr. med.

Identifikation von immunogenen Peptiden aus der konstanten Region der Immunglobulin-G-Schwerketten

Geboren am 22.03.1977 in Hubei, VR China

(Staats-)Examen am 12.05.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Goldschmidt

Ziel dieser Studie war es, die Immunogenität von 2 Epitopen in vier neuen Peptiden in der konstanten Region der Immunglobulin-G-Schwerketten (IgGH) zu analysieren, die von CD8+ T-Zellen erkannt werden. Diese Arbeit ist als Vorarbeit für die klinische Anwendung dieser Peptide gedacht, die eine Immunantwort gegen Zellen des multiplen Myeloms (MMs) auslösen sollen, die zu einer gezielten Lyse dieser Tumorzellen führt.

In unserer Arbeit wurde das MHC-Bindungsvermögen der Aminosäuresequenz aus konstanten Regionen der Immunglobulin-G-Schwerketten mithilfe der HLA-Bindungs-Vorhersage-Programme „Syfpeithi“ (<http://www.syfpeithi.de>) und „BIMAS“ (http://bimas.dcert.nih.gov/molbio/hla_bind) untersucht. Anhand der Bindungshalbwertszeit am MHC-Komplex wurden die vier Peptide TLVTVSSAS, QGTLVTVSSASTKGP, KDTLMISRTPEVTCV sowie LMISRTPEV ausgewählt.

Die isolierten PBMC der HLA-A2-positiven gesunden Spender und Myelompatienten wurden zunächst mit jeweils einem Peptid stimuliert. Die dadurch entstehenden zytotoxischen CD8+ T-Zellen wurden mittels Elispot- sowie Chromium-Release-Assay untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die PBMC von 6/7 gesunden Spendern und 0/3 Myelompatienten nach Stimulation mit dem Peptid TLVTVSSAS eine effektive Immunantwort haben, und die PBMC von 5/7 gesunden Spendern und 1/3 Myelompatienten nach Stimulation mit dem Peptid QGTLVTVSSASTKGP tumorspezifische Immunogenität haben. Die Peptid(KDTLMISRTPEVTCV)-spezifischen T-Zellen von 1/3 gesunden Spendern und 3/5 Myelompatienten sind erwiesenermaßen immunkompetent. Die Peptid(LMISRTPEV)-spezifischen T-Zellen von 2/3 gesunden Spendern und 4/16 Myelompatienten ergaben spezifische

Immunreaktionen. Außerdem zeigten alle Peptide HLA-A2+-restringierte Eigenschaften, die anhand von Anti-HLA-A2-Antikörpern geprüft wurden. Im Chromium-Release-Assay konnte gezeigt werden, dass Peptid(LMISRTPEV)-spezifische CD8+ T-Zellen die HLA-A2+ IgG - Myelomzelllinien XG-6 und XG-19 lysieren werden können.

Wir konnten zeigen, dass durch unserer Peptide sowohl zytotoxische als auch antigenspezifische T-Zellen in vivo induziert werden können.