

Guzi Li
Dr. med.

Identifizierung und Charakterisierung von immunogenen HLA Klasse I restringierten T-Zell Epitopen in den tumorassoziierten Antigenen P21 aktivierter Serin Kinase 2 (PAK2) und Cyclin abhängiger Kinase Inhibitor 1A (CDKN1A)

Geboren am 03.04.1977 in Huangshi, China
Reifeprüfung am 07.07.1995 in Huangshi, China
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/1996 bis WS 2005/2006
Vorklinisches Studium an der Tongji-Medizinischen Universität Wuhan, China
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwäbisch Hall
3.Staatsexamen am 11.10.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Witzens-Harig

Serin Kinasen spielen in der Cytoskeleton-Reorganisation, der Regulation der Transkription und der nukleären Signalübertragung eine sehr wichtige Rolle. Manche Mitglieder der Kinasefamilie, z.B. PBK/TOPK, werden bei Burkitt-Lymphom, akuter lymphatischer Leukämie und multiplen Myelom überexprimiert. Der Cyclin abhängige Kinase Inhibitor 1A (CDKN1A) ist in Plasmazellen bei Patienten mit MM im Vergleich zu normalen Plasmazellen sehr stark überexprimiert. Deshalb kann man PAK2 und CDKN1A als Tumorantigene vom multiplen Myelom bezeichnen. Wir haben zum erstmal HLA Klasse I restringierte T-Zell Epitope in den tumorassoziierten Antigenen P21 aktivierter Serin Kinase 2 (PAK2) und Cyclin abhängiger Kinase Inhibitor 1A (CDKN1A) identifiziert. Anhand zwei voneinander unabhängiger Algorithmen „SYFPEITHI“ und „BIMAS“ (www.syfpeithi.de, http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/) wurden 5 Peptide aus der Sequenz von PAK2 und CDKN1A ausgewählt, die die höchste Bindungswahrscheinlichkeit an HLA-A2 Moleküle haben. Peptid U544 (K L A K P L S S L) und U546 (V L L G M E G S V) stammten aus PAK2, während Peptid U582 (G L G L P K L Y L), U583 (L M A G C I Q E A) und U584 (F A W E R V R G L) von CDKN1A abgeleitet wurden.

Mit der Standardtechnik wurden CD8⁺ T-Zellen Linien und dendritische Zellen aus PBMCs von verschiedenen gesunden Spendern in vitro generiert. Nach zweiwöchiger Stimulation mit Peptide präsentierenden Zellen wurden die CD8⁺ T-Zellen Linien, die für die Peptide spezifisch waren, in Elispot-Assays eingesetzt. In 3/6 Experimenten zeigten die Expansionen von U544 spezifischen CD8⁺ T-Zellen und in 4/8 Experimenten die Expansionen von U546 spezifischen CD8⁺ T-Zellen. In 7/10 Experimenten zeigten die Expansionen von U582

spezifischen CD8⁺ T-Zellen, in 5/10 Experimenten die Expansionen von U583 spezifischen CD8⁺ T-Zellen und in 8/13 Experimenten die Expansionen von U584 spezifischen CD8⁺ T-Zellen. Um die HLA-A2 restringierte Präsentation von Peptiden aus PAK2 und CDKN1A zu beweisen, wurden die Elispot-assays mit peptidspezifischen CD8⁺ T-Zellen und HLA-A2 blockierenden Antikörper durchgeführt. Das an HLA-A2 Moleküle bindende Influenza Matrixpeptid „GILG“ (G I L G F V F T L) wurde als positive Kontrolle benutzt, während das aus HIV stammende Peptid „HIV“ (S L Y N T V A T L) in allen Experimenten die negative Kontrolle war. Wir beschreiben hier zum erstmal neue T-Zell Epitopen in der Aminosäuresequenz von PAK2 und CDKN1A Molekülen. Peptide, die von PAK2 und CDKN1A abgeleitet sind, können durch CD8⁺ T-Zellen spezifisch erkannt werden. Obwohl weitere Forschungen in diesem Bereich erforderlich sind, könnten die aus PAK2 und CDKN1A stammenden Peptide eine Rolle im Prozess der T-Zell Erkennung von Myelomzellen spielen und in der zukünftigen Immuntherapie gegen das multiple Myelom nützlich sein.