

Sebastian Belle
Dr. med.

Identifikation von immunogenen T- Zellepitopen aus der schweren Kette der Immunglobuline beim Multiplen Myelom

Geboren am 09.02.1976 in Mannheim
3. Staatsexamen am 27.05.03 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Goldschmidt

Das Multiple Myelom ist für die meisten Patienten immer noch eine nicht heilbare Erkrankung. Die Hochdosismethode mit autologer Transplantation verlängert das Überleben gegenüber konventioneller Therapie zwar signifikant, molekulare Remissionen sind aber selten, nahezu alle Patienten erleiden ein Rezidiv. Eine Heilung ist nur durch die allogene TPL und nur bei einem kleinen Teil der Patienten möglich.

Das macht die Entwicklung von neuen Therapien notwendig. Eine viel versprechende Therapiestrategie beim Multiplen Myelom ist die DC basierte Immuntherapie.

Diese Arbeit ist die Vorarbeit zu einer klinischen Vakzinationsstudie beim Multiplen Myelom mit dem Ziel, Epitope in der schweren Kette des IgG zu identifizieren, die für eine Vakzination mit peptidgepulsten DC geeignet sind.

Die meisten mit den bioinformatischen Programmen vorhergesagten Epitope aus dem variablen Teil der schweren Kette des Immunglobulins stammen aus den FR. Die Peptide aus den hypervariablen Regionen, den CDR, die oft als die eigentlichen immunogenen Ziele beschrieben sind, stellen nicht den Hauptanteil der durch die bioinformatischen Programme als immunogen eingestuft Peptide dar.

Dadurch, dass es gelungen ist, eine spezifische T- Zellantwort gegen Peptide aus der FR und, ergänzend dazu, aus der Grenze der variablen zur konstanten Region der Immunglobulin schweren Kette zu generieren, konnte gezeigt werden, dass es grundsätzlich möglich ist, eine spezifische T- Zellantwort gegen diese Peptide aus konservierten Regionen zu generieren. Damit bietet sich die Möglichkeit, die Peptide patientenübergreifend einzusetzen und es entfällt der kostspielige und zeitaufwendige Vorgang, für jeden Patienten eigene Peptide herzustellen. Häufig vorkommende Peptide aus den konservierten Regionen können kombiniert werden, um eine möglichst breite Immunantwort zu erhalten.

Durch die Kombination von molekularbiologischer Methodik, Bioinformatik und der Zellkultur ist es gelungen, ein erfolgreiches System zur Identifizierung und funktionellen Testung von immunogenen Peptiden zu etablieren. Durch dieses System konnten neue

Ansatzpunkte für die Vakzination mit DC, die gegen Peptide aus konservierten Bereichen gerichtet sind, aufgezeigt werden. Durch die gezielte Suche nach Peptiden mit bioinformatischen Programmen konnten neue immunogene Peptide gefunden und getestet werden, die bei der Verwendung von dem Idiotypprotein zur Identifizierung von Epitopen nicht detektiert wurden. In den funktionellen Elispot konnte gezeigt werden, dass bei der Verwendung von DC als APC keine Anergie gegen Peptide aus der konservierten Region der variablen und der konstanten Region des Immunglobulins besteht. Die gefundenen neuen Peptide in der FR und aus der konstanten Region des Immunglobulins haben als gewebespezifische Antigene beim Multiplen Myelom für die klinische Anwendung den Vorteil, dass sie patientenübergreifend eingesetzt werden können.