

Jessica Kaufmann  
Dr. sc. hum.

## **Systematische in silico Identifikation tumor-spezifischer Antigene zur zielgerichteten Immuntherapie im triple-negativen Mammakarzinom**

Fach/Einrichtung: NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)  
Doktorvater: Prof. Dr. Niels Grabe

Zahlreiche bereits zugelassene Wirkstoffe zeigen das vielversprechende Potential immuntherapeutischer Ansätze bei der Behandlung von Tumorerkrankungen. Hauptziel dieser Therapieform ist die hohe selektive Wirkung gegen Tumorzellen und damit einhergehend die Vermeidung von toxischen Nebenwirkungen für den Patienten. Wichtige Grundvoraussetzung für den Einsatz einer Immuntherapie ist das Vorhandensein geeigneter, molekularer Zielstrukturen, gegen die eine Therapie gerichtet werden kann. Daher ist die Identifikation von molekularen Zielstrukturen von entscheidender Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode zur systematischen in silico Identifikation potenzieller Zielstrukturen (Targets) für Immuntherapien am Beispiel des triple-negativen Mammakarzinoms entwickelt. Ein besonderer Fokus der Arbeit lag dabei auf der Modellierung von möglichen toxischen Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Organen und Geweben des Körpers, um eine hohe selektive Wirkung gegen Tumorzellen zu erzielen. Aus unterschiedlichen Quellen herangezogene RNA Sequenzierungsdaten bildeten dabei die Grundlage der Analyse. Die aus den RNA Sequenzierungsdaten ermittelten Genexpressionswerte wurden im ersten Schritt auf ihre Qualität und Homogenität hin untersucht, wobei insbesondere die Auswirkungen unterschiedlicher Normalisierungsverfahren auf die Streuung des Medians, den Interquartilsabstand sowie des Maximums betrachtet wurden. Darüber hinaus wurden mittels hierarchischem Clustering die Ähnlichkeiten von Proben desselben Gewebes ausgewertet. Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen wurde die Normalisierungsmethode von DESeq ausgewählt, da sie zur höchsten Homogenität der Daten führte. Die folgenden Schritte wurden entsprechend darauf aufgebaut.

Zur Identifikation der potenziellen Zielstrukturen wurde anschließend eine Definition zur Beschreibung eines optimalen Tumortargets formuliert. Dabei wurden zusätzlich Randbedingungen für die unterschiedlichen immuntherapeutischen Ansätze festgelegt. Ausgehend von diesen Bedingungen wurde mittels des mathematischen Gradientenverfahrens und zusätzlicher, visueller Inspektion ein optimaler Parametervektor zur Maximierung der Anzahl potenzieller Tumorantigene bestimmt. Der optimale Wert für die Anzahl der potenziellen Nebenwirkungen ( $t_a$ ) lag bei 6, für den Schwellwert in den essenziellen Geweben Herz, Hirn und Lunge ( $t_e$ ) bei 10. Für den optimalen Schwellwert im Tumor ( $t_t$ ) ergab sich im Fall einer Antikörpertherapie ein Wert von 50, im Fall einer Vakzinierung ein Wert von 80. Durch die Anwendung der ermittelten Parameter konnten mehr als 400 potenzielle Targets im triple-negativen Mammakarzinom ermittelt werden. Anschließend wurde eine Priorisierung der identifizierten Targets basierend auf dem entwickelten digitalen Target-Priorisierungsfaktor (DTPF), der eine Kombination zweier quantitativer Indizes für

vorhergesagte potenzielle Nebenwirkungen und das Verhältnis der Tumorproben-abdeckung darstellt, durchgeführt. Ein höherer Wert des digitalen Target-Priorisierungsfaktor ging hierbei mit einer höheren Priorisierung einher. Hieraus konnten die vielversprechendsten Kandidaten ermittelt werden. Darunter befanden sich auch Kandidaten, die bereits im Zusammenhang mit triple-negativen Mammakarzinomen oder auch anderen Tumorentitäten in der Fachliteratur beschrieben wurden.

Die *in silico* Validierung der ermittelten Targets hat damit gezeigt, dass die vorgestellte Methode in der Lage ist, geeignete Zielstrukturen zu identifizieren. Damit bildet die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Vorgehensweise einen guten Ausgangspunkt für die Entwicklung verbesserter Immuntherapien im triple-negativen Mammakarzinom mit minimalen Nebenwirkungen in anderen Organen und Geweben der Patienten.