



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Immunogenomische Charakterisierung Neoepitop-spezifischer T-Zell-Immunität in seltenen Tumorentitäten

Autor: Niklas Kehl
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Platten

Gegenstand dieser Arbeit ist die Identifizierung und Charakterisierung von Neoepitopen und der gegen diese gerichteten Immunantwort, insbesondere in seltenen Tumorentitäten. Im Vergleich zu häufig auftretenden Tumorerkrankungen profitieren diese seltenen Formen bisher weniger umfassend von Neuerungen in molekularer Diagnostik und innovativen Therapiestudien.

Neoepitope rücken Entitäten-übergreifend immer mehr in den Fokus onkologischer Therapien. Ihre Bedeutung wurde wiederholt für das Ansprechen auf die immer häufiger angewendete Immun-Checkpoint-Therapie nachgewiesen. Allerdings werden auch direkte Therapieansätze, die spezifisch auf Neoepitope abzielen, wie beispielsweise anti-Tumor-Vakzinierungen oder T-Zell-Rezeptor-transgene T-Zell-Therapien, vermehrt in klinischen Studien erforscht.

Zunächst wurde in dieser Arbeit die für das Ependyom als klonal und häufig beschriebene onkogene Genfusion *Zinc Finger Translocation Associated (ZFTA) - RELA Proto-Oncogene, NF-KB Subunit (RELA) Typ 1* gezielt auf ihr Potenzial zur Auslösung einer Immunreaktion in Form eines tumorspezifischen Neoepitopes untersucht. Hierzu wurde ein präklinisches Modellsystem verwendet, das HLA-A*0201 HLA-DRA*0101 HLA-DRB1*0101 transgene Mausmodell ohne murines MHC (A2.DR1 Modell). Durch diese Untersuchung konnte erfolgreich ein Haupt-Histokompatibilitätskomplex-II-restringiertes, die Fusion überspannendes Neoepitop identifiziert werden. Die daraufhin ausgelöste CD4 T-Zellantwort wurde bis zu den zugehörigen T-Zell-Rezeptor-Sequenzen charakterisiert.

In einem zweiten Ansatz wurde eine Methode direkt im Kontext des humanen Immunsystems zur Testung von Neoepitopen gewählt. Durch die individuelle Vorhersage und Testung von Neoepitopen mittels autologer T-Zellen aus dem peripheren Blut konnten funktionelle MHC-I-Neoepitope im Multiplem Myelom identifiziert werden.

Zusätzlich konnten durch eine umfassende immunogenomische Charakterisierung mittels Einzelzellsequenzierungen von Tumor und Mikromilieu Zusammenhänge zwischen dem hypermutierten Tumorphänotyp und einer klonal expandierten Population von Effektor-CD8-T-Zellen identifiziert werden. Diese Zusammenhänge wurden durch den Nachweis distinkter Tumor-Neoepitope weiter untermauert.

Die Bedeutung von Tumor-Neoepitopen für eine sich zunehmend verbreitende Immuntherapie mit bi-spezifischen Antikörpern wurde abschließend mittels eines *in vitro* Experiments zur Untersuchung des Einflusses der MHC-Blockade auf die bi-spezifische Antikörper-spezifische T-Zell-Expansion untersucht.

Darüber hinaus wurde die Identifikation und insbesondere die immunogenomische Charakterisierung von direkt tumorreaktiven T-Zellen erreicht. Dies ermöglichte nicht nur die Untersuchung bestehender Gensignaturen reaktiver T-Zellen und deren Validierung für Myelom-Fälle, sondern auch die Identifikation weiterer potenziell Entität-spezifischer Marker-Gene. Diese könnten perspektivisch eine Entität-spezifische Transkriptom-basierte Vorhersage tumorreaktiver T-Zellen ermöglichen.