

IMMUNTHERAPIE

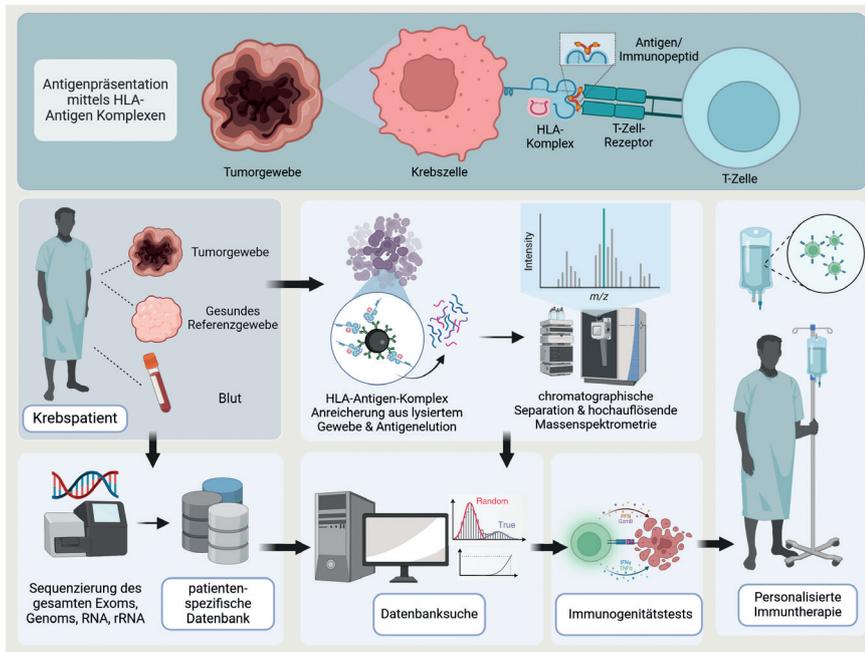
# PROTEOMISCHE VERFAHREN IDENTIFIZIEREN NEOEPITOPE

T-Zellen unterscheiden zwischen „eigenen“ und „fremden“ Zellen, indem sie spezifische Peptidantigene erkennen, die auf Humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-Komplexen den Zellen des Immunsystems präsentiert werden. Wird ein präsentiertes Peptidantigen von T-Zellen als „fremdartig“ eingestuft, führt dies in der Regel zur Zerstörung der präsentierenden Zelle. Dieses Prinzip der Antigenpräsentation ist ein zentrales Element des Immunsystems und essenziell zur Bekämpfung infizierter oder entarteter Zellen.[1, 2]

Moderne Ansätze zur personalisierten Immuntherapie nutzen dieses Prinzip der Immunabwehr aus, um beispielsweise mit Peptidvakzinen oder T-Zelltherapien gezielt tumor-assoziierte oder tumor-spezifische Antigene, auch Neoepitope genannt, zu erkennen und entartete Zellen zu eliminieren. [1–4] Diese Neoepitope können durch die Anhäufung genetischer Veränderungen

in entarteten Zellen entstehen, weisen aber eine hohe Variabilität von Tumor zu Tumor und Individuum zu Individuum auf. [2–4] Dies verlangt einen personalisierten Therapieansatz, der Tumormutationen innerhalb des Genoms schnell identifiziert, Neo-epitop- und Vakzintargets eingrenzt und die bedarfsgerechte Herstellung der auf den Patienten zugeschnittenen Therapeutika ermöglicht. [3, 4]

Während Genom- oder Transkriptom-Sequenzierungsdaten die Vorhersage von potentiellen Neoepitopen ermöglichen, gewährleistet dies nicht, dass vorhergesagte Neoepitope auch tatsächlich auf der Zelloberfläche präsentiert werden. [2,4] Mittels Massenspektrometrie lässt die Zusammensetzung und Dynamik der tatsächlich präsentierten Peptidantigene, einschließlich der Tumorantigene, detailliert charakterisieren. Hierzu wird Tumorgewebe lysiert und die darin enthaltenen HLA-Peptid-Kom-



Strategie der Identifizierung von Neoepitopen mittels Massenspektrometrie zur Entwicklung personalisierter Immuntherapien



Deutsche Gesellschaft für Proteomforschung e.V.

TERMINE

**20.–24. Oktober 2024, Dresden**  
23<sup>rd</sup> Human Proteome Organisation World Congress

plexe üblicherweise mittels anti-HLA-Antikörpern durch Immunpräzipitation angereichert, gefolgt von der Elution der HLA-gebundenen Antigene. [2, 5] Um die Tumorspezifität potentieller Neoepitope zu gewährleisten, wird parallel gutartiges Referenzgewebe aufgearbeitet. [5] Die angereicherten und zuvor HLA-gebundenen Antigene werden chromatographisch getrennt und mit hochauflösender Massenspektrometrie detektiert. Daraus erhaltene Peptid-Fragment-Spektren werden dann mit einer personalisierten Patientendatenbank abgeglichen, die durch Sequenzierung derselben Proben gewonnen wird und damit ermöglicht, Neoepitop-Targets einzugrenzen. [2, 4] Mittels optimierter Akquisitionsmethoden und durch die Verwendung von Ionenmobilitätsseparation lassen sich inzwischen über 20.000 HLA-gebundene Antigene aus Zellmaterial reproduzierbar identifizieren. [5] Nach Identifizierung und Priorisierung dieser massenspektrometrisch identifizierten Neoepitope werden diese in Immunogenitätstests auf T-Zell Reaktivität getestet und zur Entwicklung personalisierter Krebsimmuntherapien eingesetzt. [ 2–6]

**Julian Beyrle, Annica Preikschat, Univ.-Prof. Dr. Stefan Tenzer, Helmholtz-Institut für Translationale Onkologie**

Referenzen:

1. Zamora AE et al., 2018;
2. Purcell AW et al., 2019;
3. Sahin U et al., 2018;
4. Xie N et al., 2023;
5. Gomez-Zepeda D et al., 2024;
6. Hoenisch Gravel N et al., 2023