



Pressemitteilung, 12. Dezember 2016

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

menzfeld@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/news

Die Nadel im Heuhaufen

Krebs-Immuntherapie: Geeignete Antigene mit Massenspektrometrie identifizieren

Das Immunsystem kann mittels T-Zellen Tumoren gezielt bekämpfen, obwohl das Wissen über geeignete veränderte Erkennungsstrukturen auf den Tumorzellen derzeit noch gering ist. Einem Team des Max-Planck-Instituts für Biochemie und der Technischen Universität München (TUM) ist es erstmals gelungen geeignete Proteinstrukturen auf Tumorproben mittels Massenspektrometrie direkt zu identifizieren, die vom Immunsystem erkannt werden können. Das eröffnet neue Möglichkeiten für individuell abgestimmte Krebsbehandlungen.

Das Immunsystem hat im Laufe der Evolution raffinierte Mechanismen entwickelt, um Virus- und Tumorerkrankungen zu bekämpfen. Ein wichtiger Akteur sind die sogenannten T-Zellen. Sie können Peptide, kleine Proteinstrukturen, auf der Außenwand anderer Zellen erkennen, die von den körpereigenen Zellen präsentiert werden und die darauf hindeuten, dass diese beispielsweise von einem Virus befallen sind oder dass ihr Erbgut mutiert ist – ein Merkmal von Tumorzellen. Peptide, die von Immunzellen identifiziert werden, werden Antigene genannt. T-Zellen, die Antigene erkennen, können eine Reaktion in Gang setzen, bei der die betroffenen Zellen zerstört werden. In den vergangenen Jahren konnten Forschungsteams, auch an der TUM, diese Eigenschaft erfolgreich für Krebsbehandlungen nutzen. Dafür gibt es verschiedene Ansätze. Eine Impfung mit einem Antigen kann den Körper anregen, verstärkt T-Zellen zu produzieren. Eine andere Möglichkeit ist, T-Zellen anzureichern, die auf bestimmte Antigene „trainiert“ sind, und sie zu übertragen.

Ein Team um Angela M. Krackhardt, Professorin für Translationale Immuntherapie in der III. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der TUM, und Professor Matthias Mann vom Department of Proteomics and Signal Transduction des Max-Planck-Instituts für Biochemie hat eine Methode entwickelt, die personalisiert Antigene identifiziert, die auf Krebszellen eines bestimmten Patienten präsentiert werden. Im Fachmagazin „Nature Communications“ schildern Krackhardt und Mann ihren Ansatz. Anders als bisherige Methoden beruht er nicht auf Vorhersagemodellen, sondern darauf, die tatsächlich auf der Tumeroberfläche präsentierten Antigene mithilfe eines Massenspektrometers zu identifizieren.





Für die Therapie ist es wichtig zu wissen, anhand welcher Antigene die T-Zellen Viren oder Tumore identifizieren können. Die Zahl der Peptide, die auf körpereigenen Zellen und Krebszellen zu finden sind, ist hoch. Entsprechend groß ist auch die Zahl der potentiellen Kandidaten bei der Suche nach geeigneten Antigenen. Die Autorinnen und Autoren der aktuellen Studie identifizierten allein in Tumorgewebeproben von 25 Hautkrebspatienten rund 100.000 unterschiedliche Peptide. Besonders gut erkennen die T-Zellen Peptide auf Tumoren, die Mutationen aufweisen, also in ihrer Struktur verändert sind. Welche Peptide mutiert sind und auf welche Weise sie verändert sind, unterscheidet sich zumeist von erkrankter Person zu erkrankter Person.

Suche nach Antigenen zeitintensiv und fehleranfällig

Bislang war die Suche nach den mutierten Peptiden, die tatsächlich auf Tumorzellen präsentiert werden, ein aufwendiger und fehleranfälliger Prozess. Es musste zunächst das Erbgut aus Tumorzellen aufgeschlüsselt werden, ein Prozess der schon für sich genommen ein bis zwei Wochen in Anspruch nimmt. Anhand der gewonnenen Daten kann mit Hilfe von Computer-gestützten Vorhersageprogrammen berechnet werden, welche Peptide mit entsprechenden Veränderungen auf der Zelloberfläche auftreten könnten. Ob diese Moleküle wirklich existieren und auf der Oberfläche präsentiert werden, musste erst in langwierigen Laborversuchen herausgefunden werden.

Treffsicher und zeitsparend

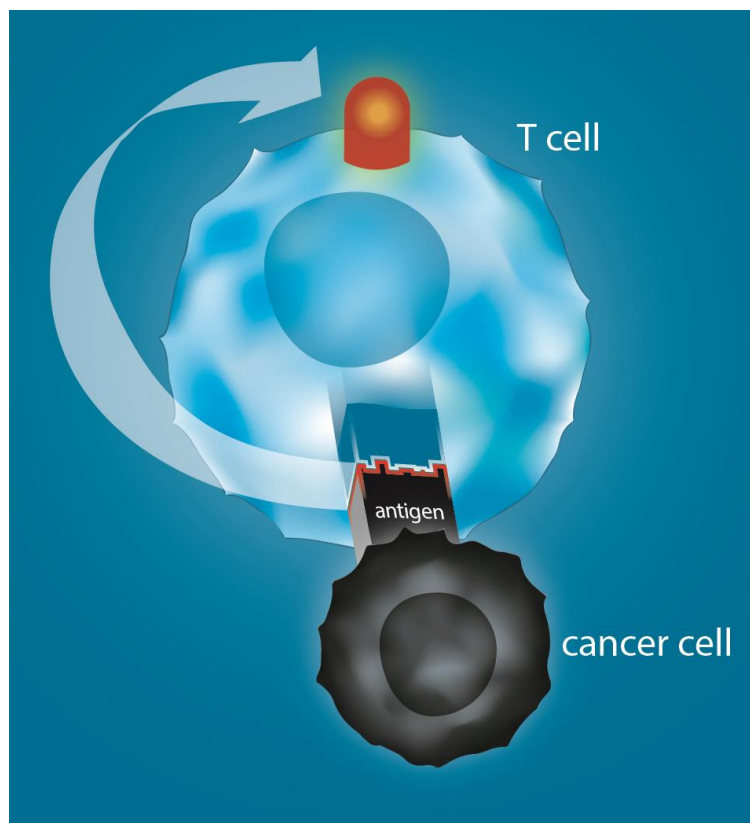
Auch für die neue Methode wird die Gensequenz, das heißt der Bauplan der Tumorzellen aufgeschlüsselt. Parallel dazu werden Oberflächenmoleküle, in diesem Fall die Peptide, direkt von der Oberfläche des Tumorgewebes abgelöst und massenspektrometrisch untersucht. Vereinfacht gesagt schlüsselt das Gerät auf, welche Moleküle als Bauteile auf der Gewebeoberfläche der Tumoren präsentiert werden. Bringt man beide Informationen zusammen, lassen sich mit einer hohen Trefferquote die tatsächlich existierenden Antigene, die Mutationen enthalten, finden. Das Team um Krackhardt und Mann konnte die klinische Relevanz der neuen Methode auch in der Praxis nachweisen: Im Blut von Hautkrebspatienten fanden sie T-Zellen, die Antigene für die Erkennung von Tumorzellen nutzten, die zuvor mithilfe von Massenspektrometrie identifiziert werden konnten.

Der neue Ansatz bietet zahlreiche Vorteile. Dadurch, dass Simulationen und Laborversuche weggelassen, liefert er in deutlich kürzerer Zeit Informationen zu mutierten Peptiden in den Tumorzellen. „Wir haben erstmals nicht nur gezüchtete, klonale Zellen im Massenspektrometer untersucht, sondern inhomogenes Tumorgewebe von realen Patienten“, ergänzt Matthias Mann. „Das erlaubt uns einen viel differenzierteren Blick auf die molekularen Eigenschaften des Tumors.“ Darüber hinaus ist die Methode besonders sensitiv. Dadurch haben sich bereits aus den Daten der aktuellen Studie vielversprechende Forschungsansätze, etwa zur Rolle von phosphorylierten Peptiden ergeben.





Einer klinischen Anwendung der Methode steht Angela Krackhardt zufolge wenig im Wege. Sobald medizinische Einrichtungen über Zugang zu einem geeigneten Massenspektrometer verfügen, würden weit weniger spezialisierte Laborarbeiten benötigt, als bisher. „Unser Ansatz eröffnet neue Möglichkeiten für eine personalisierte Behandlung von Krebserkrankungen“, fügt Krackhardt hinzu. „Durch die beschleunigte Identifizierung geeigneter Antigene könnte man in Zukunft innerhalb eines überschaubaren Zeitraums von Wochen bis wenigen Monaten geeignete Antigene identifizieren und individuelle Impfstoffe oder sogenannte adoptive T-Zellen für unsere Patienten bereitstellen.“



Bildunterschrift:

T-Zellen können Antigene, kleine Proteinstrukturen, auf der Außenwand anderer Zellen erkennen, die darauf hindeuten, dass ihr Erbgut mutiert ist – ein Merkmal von Tumorzellen. Welche Antigene dies genau sind, kann jetzt mittels der Massenspektrometrie analysiert werden.

Sinitcyn, Krause © MPI für Biochemie





Originalpublikation:

M. Bassani-Sternberg, E. Bräunlein, R. Klar, T. Engleitner, P. Sinitcyn, S. Audehm, M. Straub, J. Weber, J. Slotta-Huspenina, K. Sprecht, M. E. Martignoni, A. Werner, R. Hein, D. H. Busch, C. Peschel, R. Rad, J. Cox, M. Mann & A. M. Krackhardt: Direct identification of clinically relevant neoepitopes presented on native human melanoma tissue by mass spectrometry, *Nature Communications*, November 2016

DOI: 10.1038/ncomms13404

Kontakt:

Prof. Dr. Matthias Mann
Proteomics und Signaltransduktion
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de

