

Kryptischen Peptiden auf der Spur

Mit einer neu entwickelten Methode konnten Forscher der Universität Würzburg in Kooperation mit dem Uniklinikum Würzburg erstmals tausende spezieller Peptide auf der Oberfläche von Zellen identifizieren. Sie konnten zeigen, dass diese sogenannten kryptischen Peptide zu einem bedeutenden Anteil Tumorzellen markieren. Diese Erkenntnisse könnten einen neuen Ansatzpunkt für Krebs-Immuntherapien liefern und wurden in der renommierten Fachzeitschrift *Cancer Immunology Research* veröffentlicht.

Fast alle Zellen des menschlichen Körpers präsentieren auf ihrer Oberfläche Bruchstücke zellulärer Proteine, sogenannte humane Leukozyten-Antigene oder HLA-Peptide, die bei der Immunantwort eine wichtige Rolle spielen. Entdeckt das Immunsystem ihm fremde HLA-Peptide, wie etwa virale Peptide auf einer Virus-infizierten Zelle oder mutierte Peptide auf einer Tumorzelle, eliminieren T-Zellen die entsprechende Zelle. Die Gesamtheit der auf einer Zelle präsentierten HLA-Peptide bezeichnet man als das Immunpeptidom der Zelle.

Neuer Ansatz ermöglicht erstmals umfassende Analyse

Neben den gewöhnlichen HLA-Peptiden gibt es auch kryptische HLA-Peptide. Diese stammen von bestimmten RNA-Sequenzen ab, die nicht wie sonst üblich Informationen für ein bestimmtes Protein enthalten. In den letzten Jahrzehnten wurden lediglich vereinzelt kryptische HLA-Peptide ermittelt, da diese zum einen sehr klein sind und in den Zellen schnell abgebaut werden. Zum anderen fehlten effiziente Computerprogramme für die Analyse.

In einem völlig neuen Ansatz kombinierten die Würzburger Wissenschaftler nun mehrere Analysemethoden, die speziell für kleine Peptide gut geeignet sind. „Mit Hilfe einer von uns entwickelten, neuartigen bioinformatischen Methode konnten wir erstmalig tausende kryptische HLA-Peptide in den Immunpeptidomen unterschiedlichster Tumore wie Melanom und Brustkrebs identifizieren“, erklärt Dr. Andreas Schlosser, Forschungsgruppenleiter am Rudolf-Virchow-Zentrum der Universität Würzburg.

Der neue bioinformatische Ansatz basiert ausschließlich auf Daten der Massenspektrometrie, einer Methode zur Massebestimmung von Molekülen, wie z.B. Peptiden. Dadurch ist es jetzt möglich die kryptischen HLA-Peptide systematisch und umfassend zu ermitteln. Zudem ließ sich klären, auf welchen Zellen und in welchem Ausmaß kryptische Peptide vorkommen: „Wir konnten zeigen, dass kryptische HLA-Peptide einen signifikanten Teil der Immunpeptidome von Tumoren ausmachen“, erläutert Prof. Dr. Florian Erhard, Arbeitsgruppenleiter am Institut für Virologie der Universität Würzburg.

Wirkungsvolle Angriffspunkte für das Immunsystem

Aus einzelnen Studien war bereits bekannt, dass kryptische Peptide sowohl Autoimmunreaktionen wie Diabetes Typ-1 als auch Immunantworten gegen Tumorzellen auslösen können. Die neuen Analysen liefern Hinweise darauf, dass bestimmte kryptische HLA-Peptide ausschließlich auf Tumorzellen zu finden sind. Solche tumorspezifische kryptische HLA-Peptide könnten sich somit als lohnende Zielstrukturen für Krebs-Immuntherapien erweisen. Die Wissenschaftler der Universität Würzburg und des Universitätsklinikums Würzburg untersuchen bereits eine Auswahl der

identifizierten Peptide daraufhin, ob sie sich als Angriffspunkte für die Krebs-Immuntherapie eignen. Auch Virus-infizierte Zellen präsentieren kryptische HLA-Peptide, die als Zielstruktur bei Impfungen eingesetzt werden könnten. Mit ihrer neuen Methode halten die Forscher somit ein wirkungsvolles Werkzeug in der Hand, um mehr über die generelle Funktion und die Entstehung kryptischer Peptide zu erfahren. „Wir hoffen, mit unserem bioinformatischen Ansatz ein besseres Verständnis von Autoimmunreaktionen sowie Immunreaktionen gegen Tumorzellen und Virus-infizierte Zellen zu erhalten“, sagt Schlosser.

Publikation

Florian Erhard, Lars Dölken, Bastian Schilling, Andreas Schlosser: Identification of the cryptic HLA-I immunopeptidome Cancer Immunology Research (Juni 2020) doi: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0886.

Personen

Prof. Dr. Florian Erhard ist Leiter einer Forschungsgruppe am Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg.

Dr. Andreas Schlosser ist Leiter einer Forschungsgruppe am Rudolf-Virchow-Zentrum Center for Integrative and Translational Bioimaging der Universität Würzburg.