



## PRESSEMITTEILUNG

PRESSE- UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

### Internationale Spitzenforschung: Baden-Württemberg Stiftung fördert Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern aus Mannheim und Santa Cruz

Wissenschaftskommunikation  
Dr. Eva Maria Wellnitz  
Telefon: +49 621 383-71115  
Telefax: +49 621 383-71103  
eva.wellnitz@medma.uni-heidelberg.de

19. Dezember 2020

#### Das Ziel: Ein Workflow für die Entwicklung personalisierter adoptiver T-Zelltherapien

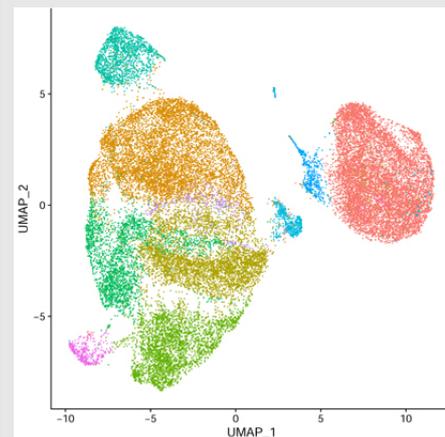
Professor Dr. med. Michael Platten, Direktor der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim und Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie am Deutschen Krebsforschungszentrum, will gemeinsam mit seinem Team und dem Datenanalytiker und Softwareentwickler Dr. Maximilian Häussler vom Genomzentrum der University of California, Santa Cruz, USA, eine Plattform entwickeln, mit deren Hilfe personalisierte tumorspezifische T-Zellrezeptoren für die adoptive T-Zelltherapie von Krebs identifiziert werden können. Die Baden-Württemberg Stiftung fördert das Projekt RE-IGNITE\* im Rahmen ihrer Förderlinie „Internationale Spitzenforschung“ über einen Zeitraum von drei Jahren mit insgesamt 595.000 Euro.

Das Immunsystem hat eigentlich die Fähigkeit, auch Tumore aufzuspüren und zu zerstören. Doch viele Krebszellen tricksen das körpereigene Abwehrsystem aus, etwa indem sie sich tarnen oder den Immunzellen vortäuschen, sie seien gesund. Moderne Krebsimmuntherapien unterstützen den Körper im Kampf gegen den Tumor, indem sie das Immunsystem mobilisieren. Immun-Checkpoint-Inhibitoren beispielsweise lösen die

#### \*Projekt RE-IGNITE

REsolvInG ImmuNITy to targEt Brain Tumors

#### Foto



Ergebnis einer Einzelzellsequenzierung von Immunzellen, die aus einem Hirntumor isoliert wurden. Die einzelnen Zellen wurden mithilfe bioinformatischer Methoden unterschiedlichen farbkodierten Clustern zugeordnet.

#### Programm Internationale Spitzenforschung der Baden-Württemberg Stiftung

Mit dem Programm Internationale Spitzenforschung möchte die Baden-Württemberg Stiftung die internationale Vernetzung von Forschungsgruppen aus Baden-Württemberg vorantreiben. Die Stiftung fördert daher gezielt exzellente, international sichtbare und konkurrenzfähige Forschungsprojekte, bei der im Land ansässige Forschergruppen mit internationalen, herausragenden Spitzenwissenschaftlern kooperieren.

Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

krebsbedingte Blockade von T-Zellen auf und ermöglichen auf diese Weise die Aktivierung von tumorspezifischen T-Zellen.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind jedoch bei einigen Krebsformen, wie Gliomen – bösartigen Hirntumoren –, nur begrenzt wirksam und besitzen zum Teil erhebliche Nebenwirkungen, da das Immunsystem unspezifisch aktiviert wird und so nicht selten auch gesunde Organe angegriffen werden. Die Wissenschaftler wollen daher eine Methode entwickeln, mit der sie für einzelne Krebspatienten genau die T-Zellen identifizieren können, die ganz gezielt gegen deren Tumor vorgehen. Nach deren Vorbild können anschließend T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren für die personalisierte adoptive T-Zelltherapie hergestellt werden.

„Aus der Masse der tumorinfiltrierenden Lymphozyten, die sowohl hinsichtlich ihres Phänotyps als auch ihrer Funktion und Spezifität sehr heterogen sind, diejenigen ausfindig zu machen, deren Rezeptoren sich gegen die tumorspezifischen Mutationen richten, gleicht der Suche nach einer Nadel im Heuhaufen“, sagt Dr. Edward Green aus dem Team von Professor Platten.

Bislang gibt es keine analytische Methode, um aus Einzelzell-Sequenzierungsdaten von T-Zellrezeptoren (TCR) darauf schließen zu können, welche T-Zellen sich gegen den Tumor richten. Hier setzt das Projekt RE-IGNITE an. „Wir wollen auf der Grundlage der kombinierten RNA/TCR-Einzelzellsequenzierung Signaturen tumorreaktiver T-Zellen etablieren, die zur Identifizierung der relevanten T-Zellrezeptoren verwendet werden können“, erläutert Dr. Green.

Die Wissenschaftler können sich dabei auf ihre Expertise in den verschiedenen Methoden zur Selektion,

Klonierung und Validierung antigenspezifischer T-Zellrezeptoren stützen – und auf einen einzigartigen Datensatz von antigenspezifischen T-Zellrezeptor-Sequenzen. Die Daten stammen aus dem Material von Patienten mit Gliomen, die im Rahmen von drei klinischen Impfversuchen mit innovativen Impfstoffen gegen spezifische Tumorantigene behandelt wurden. In Vorarbeiten wurden aus 250 dieser Proben 15 Mio. T-Zellrezeptor-Beta-Sequenzen ermittelt.

Die Daten der Einzelzellsequenzierungen der tumorinfiltrierenden Lymphozyten sollen dazu genutzt werden, um bestimmte Muster in Diversität, Phänotyp und Spezifität von T-Zellen zu erfassen. Mit im Boot bei diesem Projekt ist Dr. Maximilian Häussler, ein international anerkannter Softwareentwickler mit den Schwerpunkten Data Mining und Genomvisualisierung, der mit weltweit führenden Einzelzell-RNA-Sequenzierungsgruppen zusammenarbeitet.

Seine Aufgabe besteht darin, bioinformatische Werkzeuge zu entwickeln, mit deren Hilfe tumorreaktive T-Zellen auf der Basis von RNA-Einzelzellsequenzierungen identifiziert, visualisiert und vorhergesagt werden können. Ziel des Projektes ist es, einen Workflow und eine Open-Source-Plattform zu entwickeln, die Forscher nutzen können, um aus großen Datensätzen von Einzelzell-TCR-Analysen spezifisch auf den Tumor gerichtete T-Zell-Antworten identifizieren zu können, um diese für die personalisierte Immuntherapie mit Rezeptor-modifizierten T-Zellen zu nutzen.