

ImmunoProteomics

Biomedizinische Proteomik zur Charakterisierung der humanen Immunantwort für die gezielte Entwicklung von Therapeutika

Programm / Ausschreibung	Kooperationsstrukturen, Kooperationsstrukturen, FH - Forschung für die Wirtschaft (COIN-Aufbau) Ausschreibung 2022	Status	laufend
Projektstart	01.05.2023	Projektende	30.04.2027
Zeitraum	2023 - 2027	Projektlaufzeit	48 Monate
Keywords	mass spectrometry, chemical crosslinking, immunology, antibody, immunopeptidomics, top-down		

Projektbeschreibung

Die Herstellung von Impfstoffen und Biotherapeutika hat im Zuge der COVID-19 Pandemie einen außergewöhnlich hohen Stellenwert in der pharmazeutischen Industrie und der öffentlichen Wahrnehmung erlangt. Fragen nach dem Impfstofftyp, der Bereitstellung der Antigene sowie deren Immunogenität und Epitope spielen eine zentrale Rolle in der Impfstoffentwicklung. Der Aufbau einer immunmedizinischen Proteomikplattform an der IMC FH Krems soll eine detaillierte Charakterisierung von Immunantworten auf molekularer Ebene ermöglichen und dadurch die Basis für die zielgerichtete Entwicklung von effizienten und sicheren Impfstoffen und Therapien liefern.

Durch den Erwerb eines Orbitrap Eclipse Tribrid Systems wurde bereits ein exzellentes Massenspektrometer am Institut Krems Bioanalytik etabliert. Der Forschungsschwerpunkt des Instituts liegt auf der Untersuchung der Immunogenität von Biotherapeutika und bietet daher ein ideales wissenschaftliches Umfeld mit zahlreichen Kontakten in die pharmazeutische Industrie.

Der Fokus des Projektantrages liegt auf der Entwicklung von neuen und innovativen Methoden zur Charakterisierung von Immunantworten sowie deren Anwendung bei der Impfstoffentwicklung im Zuge von Industriekooperationen. Welche Proteinspaltprodukte eines Erregers, einer Tumorzelle oder eines Biotherapeutikums eine Immunantwort auslösen, kann mittels Massenspektrometrie untersucht werden. Die Analyse der Zusammensetzung und Dynamik der Peptide, die von Haupthistokompatibilitätskomplexen an der Zelloberfläche präsentiert werden, bestimmen. Die molekularen Grundlagen der Immunogenität sind diese präsentierten Proteinabschnitte, deren quantitative Analyse die molekulare Diagnostik spezifischer Infektions- und Krebserkrankungen oder auch Allergien ermöglicht und die Basis für die Entwicklung von verbesserten Impfstoffen oder Therapeutika darstellt.

Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Bestimmung der Aminosäuresequenz von Antikörpern in einer polyklonalen Immunantwort mittels neuester massenspektrometrischer und bioinformatischer Analysestrategien, die Bottom-up und Top-down Methoden integrieren und dadurch die Identifizierung komplexer Antikörper-Entitäten aus einer niedrigkonzentrierten Mischung wie dem Blutserum erlauben.

Weiters soll durch Charakterisierung der Antigen-Antikörper Bindung mittels chemischer Quervernetzung und quantitativer

Massenspektrometrie die Eingrenzung struktureller Epitope als auch die Abschätzungen von Affinitäten beziehungsweise deren relative Unterschiede erreicht werden. Die Beschreibung der Wirkungsweise von Antikörpern mit Massenspektrometrie hat das Potenzial die Selektion von Antikörpern für die pharmazeutische Entwicklung und die industrielle Herstellung zu revolutionieren.

Die im Rahmen dieses Projektes entwickelte Technologieplattform wird zu zahlreichen Kooperationen mit Unternehmen führen und den praxisorientierten Lehrbetrieb an der IMC FH Krems substantiell verbessern.

Abstract

A Biomedical Proteomics Platform for the Characterization of Human Immune Responses for the Development of Targeted Therapeutics

In the wake of the COVID-19 pandemic, the production of vaccines and biotherapeutics has taken on an exceptionally high profile in the pharmaceutical industry and public perception. Concerns about vaccine type, antigen delivery, and their immunogenicity and epitopes have a key role in vaccine development. The establishment of an immunomedical proteomics platform at the IMC FH Krems is expected to enable the detailed characterization of immune responses at the molecular level, thereby providing the basis for the targeted development of efficient and safe vaccines and therapies.

With the acquisition of an Orbitrap Eclipse Tribrid system, an excellent mass spectrometer has already been established at the Institute Krems Bioanalytics. The research focus of the institute is on the investigation of the immunogenicity of biotherapeutics and thus offers an ideal scientific environment with numerous contacts to the pharmaceutical industry.

The project proposal focuses on the development of new and innovative methods for the characterization of immune responses and their application in vaccine development in the course of industrial collaborations. Which protein cleavage products of a pathogen, a tumor cell or a biotherapeutic trigger an immune response can be investigated by mass spectrometry. The analytical method of immunopeptidomics determines the composition and dynamics of peptides presented by major histocompatibility complexes at the cell surface. The molecular basis of immunogenicity is represented by these protein segments, their quantitative analysis enables the molecular diagnostics of specific infectious diseases, cancers, or allergies, and provides the basis for the development of improved vaccines or therapeutics.

Another important goal is to determine the amino acid sequence of antibodies in a polyclonal immune response using state-of-the-art mass spectrometric and bioinformatic analysis strategies that integrate bottom-up and top-down methods and thereby facilitating the identification of complex antibody entities from low-concentration mixtures such as blood serum. Furthermore, the characterization of the antigen-antibody binding by chemical crosslinking and quantitative mass spectrometry will allow the delineation of structural epitopes as well as the estimation of affinities and their relative differences. The description of the mode of action of antibodies by mass spectrometry has the potential to revolutionize the selection of antibodies for the pharmaceutical development and industrial production.

The mass spectrometry technology platform developed in the course of this project will lead to numerous collaborations with companies and will substantially improve the practice-oriented teaching at the IMC FH Krems.

Projektpartner

- IMC Fachhochschule Krems GmbH