

Georges Bedran

Badanie alternatywnych źródeł antygenów nowotworowych przy użyciu immunopeptydomiki wielkoskalowej

Streszczenie

Identyfikacja antygenów nowotworowych rozpoczyna nową erę szczepionek przeciwnowotworowych i terapii z wykorzystaniem antygenowo-specyficznego limfocytów T. Spektrometria mas jest natomiast obecnie jedyną metodą, która umożliwia scharakteryzowanie fizycznej obecności antygenów nowotworowych.

Wczesne badania prezentacji antygenów wykorzystywały głównie publicznie dostępne dane w celu identyfikacji kanonicznych peptydów prezentowanych przez cząsteczki MHC (MAP). Jednakże profilowanie niekonwencjonalnych antygenów, takich jak peptydy niekanoniczne (np. będące produktem translacji regionów niekodujących) czy peptydy zmodyfikowane potranslacyjnie, pozostaje ograniczone i nie jest w pełni scharakeryzowane.

W rozdziale drugim opisałem zaprojektowany przeze mnie proteogenomiczny system przetwarzania potokowego oparty na spektrometrii mas de novo z głębokim uczeniem, który umożliwia wykrycie niekanonicznych peptydów pochodzących z regionów niekodujących prezentowanych przez cząsteczki MHC (ncMAP). Biorąc pod uwagę, że antygeny nowotworowe mogą również powstawać w wyniku modyfikacji potranslacyjnych, w systemie tym uwzględniono element wyszukiwania otwartego. Wykorzystując szerokie zasoby publicznych baz danych, przeanalizowałem 26 badań, które z zastosowaniem spektrometrii mas identyfikowały peptydy prezentowane przez MHC klasy I w 9 różnych typach nowotworów. Zweryfikowałem zidentyfikowane de novo ncMAP, wraz z najliczniejszymi modyfikacjami potranslacyjnymi, używając dopasowania widmowego i ograniczając oczekiwaną proporcję błędów I rodzaju wśród wyników istotnych statystycznie (ang. false

discovery rate; FDR) do 1%. Warty podkreślenia jest fakt, że niekanoniczna prezentacja była 5-krotnie częstsza w przypadku HLA- A03, przy przewidywanym pokryciu w populacji na poziomie 54,85%. Ponadto, przedstawiłem zbiór 8601 ncMAP o różnych poziomach specyficzności dla nowotworów i wskazałem, zgodnie z rygorystycznym punktem odcięcia, 17 ncMAP specyficznych dla nowotworów, które stanowią potencjalne cele terapeutyczne.

W rozdziale trzecim przedstawiłem nową metodę glikoimmunopeptydomiczną wykorzystującą ultra szybkie wyszukiwanie glikopeptydów za pomocą narzędzia MSFragger oraz przedstawiłem kilka etapów zapewniających ścisłą kontrolę błędów I rodzaju wśród wyników istotnych statystycznie (FDR). Przeprowadziłem zharmonizowaną, zakrojoną na szeroką skalę analizę 8 publicznie dostępnych badań, aby utworzyć zasób zawierający ponad 3400 glikopeptydów prezentowanych przez anygeny HLA klasy II wywodzących się z 1049 różnych regionów glikozylacji białek. Przedstawiłem ponadto cechy charakterystyczne dla glikopeptydów prezentowanych przez HLA, wśród których często obserwuje się skrócone glikany, peptydy z konserwatywnym rdzeniem wiążącym HLA (zidentyfikowane w 72 badanych allelach HLA klasy II) oraz różną swoistość pozycji glikozylacji. Mając na celu wspieranie dalszego rozwoju glikoimmunopeptydomiki, udostępniłem system włączony do pakietu fragpipe umożliwiający powtarzalną analizę glikoimmunopeptydomu. System jest połączony z zasobami internetowymi, co ułatwia dostęp.

W rozdziale czwartym zakończyłem dysertację podsumowaniem wszystkich obserwacji, dyskusją na temat niezaspokojonych potrzeb medycznych w przedstawionej dziedzinie oraz wizją przyszłych badań. Jestem przekonany, że opracowana w ramach niniejszej pracy doktorskiej sygnatura niekanonicznych oraz glikozylowanych peptydów prezentowanych przez cząsteczki MHC stanowi kamień milowy w kierunku zrozumienia złożoności immunopeptydomu oraz toruje drogę do szerszych badań nad terapiami przeciwnowotworowymi.