Forschungsvorhaben: 01KI2013, AGEnTS – Nachwuchsgruppen in der Infektionsforschung

Ausführende Stelle: Universitätsklinikum Erlangen, Mikrobiologisches Institut

Projektleitung: Herr Prof. Dr. Kilian Schober

Teil I – Kurzbericht

Kurzbericht

Das Forschungsprojekt „AGEnTS“ hatte zum Ziel, genetisch modifizierte T-Zellen für die Therapie von Infektionserkrankungen zu entwickeln, die zentrale Eigenschaften natürlicher Immunantworten möglichst weitgehend erhalten („physiological advanced genetically engineered T cells“). Hierfür wurden Strategien zur Verbesserung der Funktionalität, Sicherheit und breiten Anwendbarkeit von T-Zell-Produkten untersucht. Das Projekt gliederte sich in drei zentrale Arbeitsbereiche: (i) physiologisches T-Zell-Rezeptor-(TCR)-Engineering, (ii) funktionelle Charakterisierung von T-Zell-Antworten sowie (iii) Modifikation von HLA-Molekülen zur Verbesserung der Verträglichkeit.

Arbeitspaket 1: Physiologisches TCR-Engineering

Im ersten Arbeitspaket wurde der orthotope TCR-Austausch (orthotopic TCR replacement, OTR) mittels CRISPR/Cas9 weiterentwickelt. Ziel war eine möglichst physiologische Expression transgener TCR. Es konnten robuste Protokolle etabliert und standardisiert werden (Moosmann et al., STAR Protocols 2022). Aufbauend darauf wurden Determinanten der TCR-Expression, einschließlich V-Segmenten sowie α- und β-Ketten, systematisch untersucht. Die entwickelten Ansätze wurden zudem in erweiterten Kontexten angewendet, unter anderem in Kombination mit CAR-basierten Strategien.

Arbeitspaket 2: Funktionelle Qualität von T-Zell-Antworten

Im zweiten Arbeitspaket wurde die funktionelle Qualität von T-Zell-Antworten untersucht. Ein Schwerpunkt lag auf metabolischen Programmen und deren Zusammenhang mit TCR-Signalstärke und Differenzierung. In humanimmunologischen Studien, insbesondere im Kontext von Impfantworten, konnten metabolische Zustände antigen-spezifischer T-Zellen *in vivo* charakterisiert werden (Irrgang et al., Science Immunology 2023; Kocher et al., The Lancet Infectious Diseases; Kocher et al., Science Immunology 2025; Frischholz et al., Nature Immunology 2026). Ergänzend wurde ein CRISPR/Cas9-basierter Screening-Ansatz in primären humanen T-Zellen etabliert, um regulatorische Faktoren dieser Prozesse systematisch zu identifizieren (Benz et al. unpubliziert). Die Ergebnisse zeigen, dass die Qualität von T-Zell-Antworten wesentlich durch deren Polyklonalität und funktionelle Organisation bestimmt wird.

Arbeitspaket 3: HLA-Engineering

Im dritten Arbeitspaket wurden Strategien zur Verbesserung der immunologischen Verträglichkeit von T-Zell-Produkten entwickelt. Hierfür wurden CRISPR/Cas9-basierte Ansätze zur gezielten Reduktion der HLA-Expression in primären humanen T-Zellen etabliert und funktionell untersucht. Die Arbeiten zeigen, dass eine differenzierte Modifikation von HLA-

Molekülen ein vielversprechender Ansatz zur Verbesserung der breiten Anwendbarkeit von T-Zell-Therapien ist (Winterhalter et al., Blood Advances 2024).

Zusammenfassung und Ausblick

Das Projekt „AGEnTS“ hat wesentliche methodische und konzeptionelle Fortschritte im Bereich des genetischen T-Zell-Engineerings erzielt. Besonders hervorzuheben sind:

- die Etablierung physiologischer TCR-Engineering-Strategien,
- neue Erkenntnisse zur funktionellen Qualität und Polyklonalität von T-Zell-Antworten,
- sowie Ansätze zur Verbesserung der immunologischen Verträglichkeit.

Die Ergebnisse wurden in mehreren hochrangigen internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht (u.a. The Lancet Infectious Diseases; Science Immunology; Blood Advances; Nature Immunology) und belegen die erfolgreiche Umsetzung der Projektziele. Zukünftige Arbeiten werden sich auf die Weiterentwicklung dieser Ansätze in Richtung klinischer Anwendungen konzentrieren, insbesondere hinsichtlich Standardisierung, Skalierbarkeit und Sicherheit von T-Zell-Produkten.

.

Forschungsvorhaben: 01KI2013, AGEnTS – Nachwuchsgruppen in der Infektionsforschung

Ausführende Stelle: Universitätsklinikum Erlangen, Mikrobiologisches Institut

Projektleitung: Herr Prof. Dr. Kilian Schober

Teil II – Eingehende Darstellung

1. Zusammenfassung der durchgeführten Arbeiten:

Im Rahmen des Projekts „AGEnTS“ wurden experimentelle und konzeptionelle Arbeiten durchgeführt, die darauf abzielten, genetisch modifizierte T-Zellen mit möglichst physiologischen Eigenschaften zu entwickeln und deren Funktion im Kontext von Infektionskrankheiten zu untersuchen. Ziel war es, zentrale Determinanten der T-Zell-Funktion – insbesondere Antigenspezifität, Aktivierungsdynamik und funktionelle Qualität – systematisch zu analysieren und für das genetische Engineering nutzbar zu machen.

Die Arbeiten umfassten sowohl methodische Entwicklungen im Bereich des CRISPR/Cas9-basierten T-Zell-Engineerings als auch funktionelle Untersuchungen in primären humanen T-Zellen. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Etablierung und Anwendung von Technologien, die eine Analyse von T-Zell-Antworten unter Bedingungen ermöglichen, die der physiologischen Situation im Menschen möglichst nahekommen. Hierzu zählten insbesondere Einzelzell-basierte Analysen, funktionelle Assays sowie genomweite Screening-Ansätze.

Die im Projekt generierten Daten wurden in mehreren unabhängigen experimentellen Systemen erhoben und integrativ ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass neben der reinen Antigenspezifität insbesondere die Regulation der TCR-Expression, die funktionelle Differenzierung sowie metabolische Programme entscheidende Faktoren für die Qualität von T-Zell-Antworten darstellen.

Im Folgenden werden die durchgeführten Arbeiten und erzielten Ergebnisse entlang der drei Arbeitspakete dargestellt.

Arbeitspaket 1: Physiologisches TCR-Engineering

Im ersten Arbeitspaket wurde der orthotope T-Zell-Rezeptor-(TCR)-Austausch (orthotopic TCR replacement, OTR) mittels CRISPR/Cas9 weiterentwickelt mit dem Ziel, eine möglichst physiologische Expression und Regulation transgener TCR in primären humanen T-Zellen zu erreichen.
Zu Beginn des Projekts wurden die grundlegenden experimentellen Verfahren für das genetische Engineering primärer humaner T-Zellen erfolgreich etabliert. Darauf aufbauend konnte ein robustes und reproduzierbares Protokoll für den orthotopen TCR-Austausch entwickelt und standardisiert werden, welches früh im Projektverlauf publiziert wurde (Moosmann et al., STAR Protocols 2022). Dieses Protokoll bildete die methodische Grundlage für die weiteren Arbeiten im Rahmen des Arbeitspakets.

Im weiteren Verlauf wurden zentrale Determinanten der TCR-Expression systematisch untersucht. Hierzu zählten insbesondere der Einfluss unterschiedlicher V-Segmente sowie die Rolle individueller TCR-α- und -β-Ketten im Kontext des orthotopen Knock-ins. Durch gezielte Variationen der genetischen Konstrukte und deren Integration in die endogenen Loci konnte gezeigt werden, dass diese Parameter einen relevanten Einfluss auf die resultierende TCR-Expression und Funktionalität haben. Diese Arbeiten ermöglichten es, grundlegende Prinzipien der Regulation transgener TCR unter physiologischen Bedingungen besser zu

verstehen und die zugrundeliegenden Engineering-Strategien entsprechend zu verfeinern (Moosmann et al., unpubliziert).

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Integration des orthotopen TCR-Austauschs in komplexere therapeutische Zellkonzepte. Hierbei wurde insbesondere die Kombination mit chimären Antigenrezeptoren (CAR; chimeric antigen receptor) untersucht, die in der Onkologie und zunehmend auch bei Autoimmunerkrankungen klinisch etabliert sind. In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass Signale über den endogenen TCR die Funktion von CAR-T-Zellen beeinflussen können, insbesondere wenn beide Rezeptorsysteme gleichzeitig oder in unterschiedlichen Zielzellen aktiviert werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Koordination von TCR- und CAR-Signalen ein bislang unterschätzter Parameter für die Funktionalität genetisch modifizierter T-Zellen ist (Moosmann et al., bioRxiv 2025). Diese Arbeiten erweitern das Anwendungsspektrum des physiologischen TCR-Engineerings und liefern wichtige Hinweise für die zukünftige Entwicklung kombinierter T-Zell-Therapien, auch im Kontext von Infektionskrankheiten.

Arbeitspaket 2: Funktionelle Qualität von T-Zell-Antworten im Kontext von Infektionskrankheiten

Im zweiten Arbeitspaket wurde die funktionelle Qualität von T-Zell-Antworten im Kontext von Impfungen untersucht. Ziel war es, zentrale Determinanten einer effektiven und langlebigen Immunantwort zu identifizieren und diese für das genetische Engineering von T-Zellen bei Infektionserkrankungen nutzbar zu machen sowie zur Verbesserung von Impfantworten beizutragen.

Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Analyse humaner T-Zell-Antworten *in vivo*, insbesondere im Kontext standardisierter Impfmodelle als Surrogat für Infektionskrankheiten. Durch die longitudinale Untersuchung antigenspezifischer T-Zellen nach Impfung konnten Differenzierungszustände, funktionelle Eigenschaften und metabolische Programme mit hoher Auflösung charakterisiert werden (Irrgang et al., Science Immunology 2023; Kocher et al., The Lancet Infectious Diseases 2024; Kocher et al., Science Immunology 2025; Frischholz et al., Nature Immunology 2026).

Dabei zeigte sich, dass metabolische Programme eng mit der funktionellen Differenzierung von T-Zellen verknüpft sind und einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität und Langlebigkeit von Immunantworten gegen Infektionserreger haben. Insbesondere konnten Zustände metabolischer Aktivität und Quieszenz identifiziert werden, die mit unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften und der Persistenz von T-Zell-Klonen assoziiert sind (Frischholz et al., Nature Immunology 2026).

Ein weiterer zentraler Aspekt war die Analyse der klonalen Zusammensetzung von T-Zell-Antworten. Hierbei konnte gezeigt werden, dass effektive Immunantworten gegen Infektionserreger nicht primär durch einzelne hochaffine T-Zell-Klone getragen werden, sondern durch eine polyklonale Zusammensetzung funktionell komplementärer Klone. Diese Polyklonalität trägt wesentlich zur Robustheit von T-Zell-Antworten gegenüber variablen oder mutierenden Pathogenen bei (Kocher et al., The Lancet Infectious Diseases 2024; Kocher et al., Science Immunology 2025).

Ergänzend zu diesen in-vivo-Analysen wurden experimentelle Plattformen etabliert, um funktionelle Determinanten von T-Zell-Antworten gezielt zu untersuchen. Hierzu zählt insbesondere die Etablierung eines CRISPR/Cas9-basierten Screening-Ansatzes in primären humanen T-Zellen, der es ermöglicht, genetische Regulatoren von Aktivierung,

Differenzierung und metabolischer Programmierung systematisch zu identifizieren (Benz et al., unpubliziert).

Insgesamt zeigen die Arbeiten des zweiten Arbeitspakets, dass die funktionelle Qualität von T-Zell-Antworten gegen Infektionserreger nicht allein durch deren Antigenspezifität bestimmt wird, sondern maßgeblich durch die Integration von Signalstärke, Differenzierungsdynamik und metabolischer Organisation. Diese Erkenntnisse bilden eine wichtige Grundlage für die Entwicklung genetisch modifizierter T-Zellen mit verbesserten funktionellen Eigenschaften für die Therapie von Infektionskrankheiten sowie für die Weiterentwicklung von Impfstrategien.

Arbeitspaket 3: HLA-Engineering zur Verbesserung der Anwendbarkeit von T-Zell-Therapien bei Infektionskrankheiten

Im dritten Arbeitspaket wurden Strategien zur Verbesserung der immunologischen Verträglichkeit genetisch modifizierter T-Zellen entwickelt. Ziel war es, durch gezielte Modifikation von HLA-Molekülen die Kompatibilität zwischen Spender- und Empfängerzellen zu erhöhen und damit die Anwendbarkeit von T-Zell-Therapien bei Infektionskrankheiten zu erweitern.

Hierfür wurden CRISPR/Cas9-basierte Ansätze zur gezielten Modifikation der HLA-Expression in primären humanen T-Zellen etabliert. Im Fokus stand dabei die Reduktion, nicht die vollständige Eliminierung von HLA-Molekülen, um einerseits die Erkennung durch allogene Immunantworten zu verringern und gleichzeitig zentrale immunologische Funktionen der T-Zellen zu erhalten.

Die funktionellen Auswirkungen dieser Modifikationen wurden *in vitro* systematisch untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass HLA-modifizierte T-Zellen ihre grundlegenden funktionellen Eigenschaften, insbesondere Zytokinproduktion und zytotoxische Aktivität, weitgehend beibehalten. Gleichzeitig weisen die Daten darauf hin, dass eine differenzierte Reduktion der HLA-Expression ein geeigneter Ansatz ist, um die immunologische Kompatibilität zwischen Spender- und Empfängerzellen zu verbessern.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden veröffentlicht (Winterhalter et al., Blood Advances 2024) und stellen eine wichtige Grundlage für die Weiterentwicklung breit anwendbarer T-Zell-Produkte dar.

Insgesamt zeigen die Arbeiten des dritten Arbeitspakets, dass gezielte Eingriffe in die HLA-Expression ein vielversprechender Ansatz sind, um die Translation genetisch modifizierter T-Zellen für die Therapie von Infektionskrankheiten zu ermöglichen und deren Anwendung über individualisierte Ansätze hinaus zu erweitern.

2. Notwendigkeit und Angemessenheit der Projektarbeiten:

Die im Rahmen des Projekts „AGEnTS“ durchgeführten Arbeiten waren notwendig, um zentrale Fragestellungen der Entwicklung genetisch modifizierter T-Zellen für die Therapie von Infektionskrankheiten zu adressieren. Dabei zielte das Vorhaben darauf ab, funktionelle Eigenschaften natürlicher T-Zell-Antworten systematisch zu analysieren und in das Design von T-Zell-Produkten zu übertragen.

Arbeitspaket 1: Die Weiterentwicklung des orthotopen TCR-Austauschs war erforderlich, um transgene T-Zell-Rezeptoren unter Bedingungen zu exprimieren, die der physiologischen Regulation natürlicher T-Zellen möglichst nahekommen. Konventionelle Engineering-Ansätze führen häufig zu nicht-physiologischer Rezeptorexpression und variabler Funktionalität. Die im

Projekt etablierten Strategien ermöglichen dagegen eine kontrollierte und reproduzierbare TCR-Expression und schaffen damit eine wesentliche Voraussetzung für die funktionelle Stabilität genetisch modifizierter T-Zellen.

Arbeitspaket 2: Die detaillierte Analyse funktioneller T-Zell-Eigenschaften im Kontext von Impfungen war notwendig, um Determinanten effektiver Immunantworten gegen Infektionserreger zu identifizieren. Insbesondere die Kombination aus longitudinalen humanimmunologischen Studien und hochauflösenden Einzelzell-Analysen ermöglichte es, Differenzierungsprozesse, klonale Dynamiken und metabolische Programme *in vivo* zu charakterisieren. Diese Arbeiten tragen wesentlich dazu bei, funktionelle Qualitätsmerkmale von T-Zellen zu definieren, die über die reine Antigenspezifität hinausgehen, und sind damit von zentraler Bedeutung für die Entwicklung verbesserter T-Zell-Therapien sowie für die Optimierung von Impfstrategien.

Arbeitspaket 3: Die Entwicklung von Strategien zur gezielten Modifikation der HLA-Expression war notwendig, um die breite Anwendbarkeit genetisch modifizierter T-Zellen zu verbessern. HLA-Inkompatibilitäten stellen eine zentrale Limitation für den Einsatz allogener Zellprodukte dar. Die im Projekt verfolgte Strategie einer differenzierten HLA-Reduktion ermöglicht es, diese Limitation zu adressieren, ohne grundlegende immunologische Funktionen der T-Zellen vollständig aufzuheben.

Insgesamt waren die durchgeführten Arbeiten angemessen, um die Ziele des Vorhabens zu erreichen. Insbesondere die Fokussierung auf humanimmunologische Systeme ermöglichte es, die gewonnenen Erkenntnisse direkt im Kontext menschlicher Immunantworten zu validieren und ihre Relevanz für Infektionskrankheiten und deren Therapie zu erhöhen. Die Kombination aus methodischer Entwicklung und funktioneller Analyse stellt dabei einen integrativen Ansatz dar, der sowohl grundlegende als auch translationale Fragestellungen adressiert.

3. Verwertungsplan und wirtschaftliche Erfolgsaussichten:

Die im Projekt „AGEnTS“ erzielten Ergebnisse wurden erfolgreich wissenschaftlich verwertet. Insbesondere führten die Arbeiten zu mehreren Publikationen in hochrangigen internationalen Fachzeitschriften, die eine breite Sichtbarkeit in der wissenschaftlichen Gemeinschaft erreicht haben (u.a. The Lancet Infectious Diseases 2024; Science Immunology 2023, 2025; Blood Advances 2024; Nature Immunology 2026). Diese Veröffentlichungen dokumentieren die Relevanz der erzielten Ergebnisse für das Verständnis und die Weiterentwicklung von T-Zell-Antworten im Kontext von Infektionskrankheiten.

Die entwickelten methodischen Ansätze, insbesondere im Bereich des CRISPR/Cas9-basierten T-Zell-Engineerings, stellen eine wichtige Grundlage für die weitere wissenschaftliche Nutzung dar. Sie ermöglichen eine standardisierte und reproduzierbare Modifikation primärer humaner T-Zellen und können in zukünftigen Projekten sowohl für grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen als auch für translationale Anwendungen eingesetzt werden.

Wirtschaftliche Erfolgsaussichten ergeben sich insbesondere aus der Weiterentwicklung genetisch modifizierter T-Zell-Produkte für therapeutische Anwendungen. Die im Projekt etablierten Strategien zur physiologischen TCR-Expression sowie zur Modifikation der HLA-Kompatibilität adressieren zentrale Herausforderungen bei der Entwicklung standardisierter und breit anwendbarer Zelltherapien. Diese Ansätze sind daher grundsätzlich geeignet, in zukünftige Entwicklungsprozesse im Bereich der biomedizinischen Forschung und Therapieentwicklung einzugehen. Im Rahmen der Arbeiten zur Modifikation der HLA-

Expression wurden zudem erfindungsrelevante Ergebnisse erzielt. Eine entsprechende Erfindungsmeldung wurde während der Projektlaufzeit an der damaligen institutionellen Anbindung des Projektleiters (Technische Universität München) eingereicht. Seitens der Einrichtung wurde keine Schutzrechtsanmeldung vorgenommen; die Erfindung wurde jedoch zur weiteren Verwertung freigegeben. In der Folge wurde die Erfindung von einem externen Unternehmen (Matchmakers) aufgegriffen, das derzeit die Anmeldung und Prüfung entsprechender Schutzrechte verfolgt. Zum Zeitpunkt der Berichterstellung liegen noch keine erteilten Schutzrechte vor.

Darüber hinaus tragen die im Projekt gewonnenen Erkenntnisse zur funktionellen Qualität von T-Zell-Antworten dazu bei, Impfstrategien gezielt zu verbessern und neue Ansätze zur Prävention und Therapie von Infektionskrankheiten zu entwickeln. Damit ergeben sich mittel- bis langfristig sowohl wissenschaftliche als auch potenzielle wirtschaftliche Verwertungsperspektiven.

4. Wissenschaftliche und technische Erfolgsaussichten:

Die im Projekt „AGEnTS“ erzielten Ergebnisse bilden eine belastbare Grundlage für weiterführende wissenschaftliche und technologische Entwicklungen im Bereich der T-Zell-Immunologie und des genetischen Zell-Engineerings im Kontext von Infektionskrankheiten.

Die entwickelten experimentellen Plattformen, insbesondere im Bereich des CRISPR/Cas9-basierten Engineerings primärer humaner T-Zellen sowie der hochauflösenden funktionellen Charakterisierung von T-Zell-Antworten, ermöglichen eine systematische Weiterentwicklung der im Projekt adressierten Fragestellungen. Dies umfasst insbesondere die gezielte Untersuchung von Struktur-Funktions-Beziehungen von T-Zell-Rezeptoren, die Identifikation funktioneller Determinanten von T-Zell-Qualität sowie die Optimierung genetisch modifizierter T-Zell-Produkte.

Die wissenschaftliche Anschlussfähigkeit der Arbeiten wird durch eine Vielzahl an Folgeprojekten und Drittmittelaktivitäten unterstrichen. Insbesondere konnten auf Basis der im Projekt generierten Vorarbeiten weitere Fördermittel, unter anderem im Rahmen europäischer Forschungsprogramme, eingeworben werden, die eine Ausweitung der Analysen auf zusätzliche Infektionsmodelle ermöglichen. Diese Projekte tragen dazu bei, die im AGEnTS-Projekt entwickelten Konzepte auf ein breiteres Spektrum von Infektionserregern zu übertragen und weiter zu validieren.

Darüber hinaus haben die erzielten Ergebnisse zu einer hohen internationalen Sichtbarkeit geführt, die sich in Publikationen in hochrangigen Fachzeitschriften sowie in der Einbindung in internationale wissenschaftliche Netzwerke widerspiegelt. Dies schafft eine günstige Ausgangsbasis für die Fortführung der Arbeiten im Rahmen zukünftiger Forschungsinitiativen.

Technisch eröffnen die im Projekt entwickelten Ansätze neue Möglichkeiten für die standardisierte und skalierbare Herstellung genetisch modifizierter T-Zellen. Insbesondere die Kombination aus physiologischem TCR-Engineering, funktioneller Charakterisierung und gezielter Modifikation von HLA-Molekülen stellt einen integrativen Ansatz dar, der sowohl für die Grundlagenforschung als auch für translationale Anwendungen relevant ist.

Insgesamt sind die wissenschaftlichen und technischen Erfolgsaussichten als sehr gut zu bewerten. Die im Projekt etablierten Konzepte und Methoden werden auch über die Laufzeit des Vorhabens hinaus einen nachhaltigen Beitrag zur Weiterentwicklung von T-Zell-basierten Therapiestrategien gegen Infektionskrankheiten leisten.

5. Ergebnisse und Impact der Publikationen:

Die im Rahmen des Projekts „AGEnTS“ erzielten wissenschaftlichen Ergebnisse wurden in mehreren hochrangigen internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht und haben zu einer hohen Sichtbarkeit in der wissenschaftlichen Gemeinschaft geführt.

Besonders hervorzuheben sind Arbeiten zur funktionellen Charakterisierung von T-Zell-Antworten im Kontext von Infektionskrankheiten und Impfungen, die unter anderem in The Lancet Infectious Diseases (Kocher et al., 2024), Science Immunology (Irrgang et al., 2023; Kocher et al., 2025) sowie Nature Immunology (Frischholz et al., 2026) publiziert wurden. Diese Studien liefern grundlegende Erkenntnisse zur Differenzierung, Polyklonalität und metabolischen Organisation antigen-spezifischer T-Zell-Antworten und tragen wesentlich zum Verständnis effektiver Immunität gegenüber Infektionserregern bei.

Im Bereich des genetischen T-Zell-Engineerings wurde ein standardisiertes Protokoll für den orthotopen TCR-Austausch etabliert und veröffentlicht (Moosmann et al., STAR Protocols 2022). Darüber hinaus wurden Strategien zur Modifikation der HLA-Expression in primären humanen T-Zellen entwickelt und publiziert (Winterhalter et al., Blood Advances 2024), die wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung breit anwendbarer Zelltherapien schaffen.

Die veröffentlichten Arbeiten wurden in der wissenschaftlichen Gemeinschaft breit rezipiert. Insbesondere einzelne Studien erreichten hohe Aufmerksamkeit, wie sich unter anderem in Altmetric-Analysen widerspiegelt, die eine Einordnung unter den meistbeachteten Publikationen überhaupt zeigen (Ranking in Top 400 von > 28 Millionen Publikationen).

Insgesamt belegen die Publikationen die erfolgreiche Umsetzung der Projektziele und dokumentieren sowohl methodische Fortschritte im Bereich des genetischen T-Zell-Engineerings als auch konzeptionelle Beiträge zum Verständnis von T-Zell-Antworten im Kontext von Infektionskrankheiten. Sie bilden eine zentrale Grundlage für die weitere wissenschaftliche und translationale Entwicklung der im Projekt adressierten Ansätze.

6. Forschungsdatenmanagement

Im Rahmen des Projekts „AGEnTS“ wurden umfangreiche experimentelle Datensätze generiert, insbesondere aus Einzelzell-Analysen (z.B. scRNA-seq und scTCR-seq), funktionellen Assays sowie CRISPR/Cas9-basierten Experimenten in primären humanen T-Zellen. Die Erhebung, Verarbeitung und Speicherung der Daten erfolgte gemäß den am Universitätsklinikum Erlangen etablierten Standards unter Einhaltung datenschutzrechtlicher Vorgaben, einschließlich der Pseudonymisierung humaner Proben.

Das Forschungsdatenmanagement orientierte sich an den FAIR-Prinzipien (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable). Rohdaten und verarbeitete Datensätze wurden strukturiert gespeichert, versioniert und durch geeignete Metadaten dokumentiert, um eine langfristige Nachvollziehbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen. Die Datenspeicherung erfolgte auf gesicherten Servern des Universitätsklinikums Erlangen.

Im Zuge der wissenschaftlichen Verwertung wurden relevante Datensätze öffentlich zugänglich gemacht. Sequenzierungsdaten wurden in geeigneten Repositorien wie Gene Expression Omnibus (GEO) hinterlegt, während Analysecode und zugehörige Auswertungsskripte über offene Plattformen (z.B. Zenodo, GitHub) bereitgestellt wurden. Dies gewährleistet die Transparenz und Nachnutzbarkeit der im Projekt generierten Daten und Analysen.

Die im Projekt etablierten Datenstrukturen und Analysepipelines bilden eine nachhaltige Grundlage für die weitere Nutzung der generierten Datensätze in Folgeprojekten und tragen zur langfristigen Verfügbarkeit der Forschungsergebnisse bei.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick:

Das Projekt „AGEnTS“ hat seine wissenschaftlichen Ziele erfolgreich erreicht und wesentliche Fortschritte im Bereich des genetischen T-Zell-Engineerings im Kontext von Infektionskrankheiten erzielt. Insbesondere konnten methodische Grundlagen für ein physiologisch orientiertes TCR-Engineering etabliert, funktionelle Determinanten effektiver T-Zell-Antworten identifiziert sowie Strategien zur Verbesserung der Anwendbarkeit genetisch modifizierter T-Zellen entwickelt werden.

Ein zentrales Ergebnis des Projekts ist die Erkenntnis, dass die Funktionalität von T-Zell-Antworten gegen Infektionserreger nicht allein durch deren Antigenspezifität bestimmt wird, sondern maßgeblich durch deren Differenzierungsdynamik, Polyklonalität und metabolische Organisation geprägt ist. Diese Aspekte stellen wichtige Ansatzpunkte für die Weiterentwicklung von T-Zell-basierten Therapien und Impfstrategien dar.

Die erzielten Ergebnisse bilden eine belastbare Grundlage für zukünftige Arbeiten, insbesondere im Hinblick auf die translationale Weiterentwicklung genetisch modifizierter T-Zellen. Zukünftige Forschung wird sich darauf konzentrieren, die entwickelten Ansätze weiter zu standardisieren, ihre Skalierbarkeit zu verbessern und ihre Sicherheit im klinischen Kontext zu evaluieren.

Insgesamt leistet das Projekt einen nachhaltigen Beitrag zum Verständnis und zur gezielten Modifikation humaner T-Zell-Antworten und schafft wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien gegen Infektionskrankheiten.