



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchungen zur Expression tumorassoziierter Antigene beim Nierenzellkarzinom

Autor: Lira Toktomambetova
Institut / Klinik: Urologische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Siegsmund

Das Nierenzellkarzinom ist mit einer hohen Metastasierungsrate und schlechten Therapieergebnissen verbunden. Behandlungsmethoden wie Strahlen- oder Chemotherapie haben bislang kaum therapeutische Auswirkungen auf das Nierenzellkarzinom.

Der Einsatz der Immuntherapie brachte erste Therapieerfolge: Interleukin-2 und Interferon- α oder deren Kombination erreichten Ansprechraten von bis zu 27%. Allerdings ist die Behandlung mit Zytokinen mit einer relativ hohen Toxizität verbunden.

Weitere Entwicklungen in der Immuntherapie führten zum Einsatz dendritischer Zellen. Die Beladung autologer dendritischer Zellen brachte erste erfolgversprechende Ergebnisse, wobei allerdings keine komplette Aktivierung der T-Lymphozyten möglich ist. Um dies zu erreichen müßten die dendritischen Zellen mit definierten tumorassozierten Antigenen beladen werden.

Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Expression tumorspezifischer Antigene in Nierenzellkarzinomen. Diese wurden mittels RT-PCR in Nierenzellkarzinom- und korrespondierendem Nierennormalgewebe analysiert.

Die mRNA-Expression folgender tumorassoziierter Antigene wurde untersucht:

- MN/CA IX
- PRAME
- RAGE-1
- gp75

Eine Expression von MN/CA IX fand sich in 86,5% der untersuchten Nierenzellkarzinome und von PRAME in 71,4%. In den korrespondierenden Normalgeweben konnte keine Expression nachgewiesen werden. RAGE-1 und gp75 wurden von keinem der untersuchten Nierenzellkarzinome exprimiert. Es fand sich keine Korrelation zu Tumorstadium und Tumordifferenzierung für MN, noch für PRAME. Die Expression von MN/CA IX wurde in verschiedenen anderen Tumorproben und korrespondierenden Normalgeweben untersucht. Es zeigte sich dabei eine Expression in einem von 11 untersuchten Hodentumoren und einem von 8 untersuchten Urothelkarzinomen der Harnblase. Sechs Prostatakarzinome zeigten keine Expression, ebenso wie alle untersuchten Normalgewebe.

Als Quelle zur Gewinnung tumorassoziierter Antigene wurden insgesamt 16 Primärkulturen von Nierenzellkarzinomen angelegt. In 10 von 16 Primärkulturen wurde die Cytokeratin 18-Expression untersucht und wurde bei allen nachgewiesen. Elf Primärkulturen wurden mit RT-PCR auf die Expression von MN/CA IX untersucht, welche bei allen nachweisbar war.

Schlußfolgerung

Die tumorassozierten Antigene MN/CA IX und PRAME werden in einem großen Prozentsatz der Nierenzellkarzinome exprimiert. Expressionsanalysen an Tumoren anderer Organe belegen die organspezifische Expression von MN/CA IX in Nierenzellkarzinomen. Die vorliegende Arbeit bietet damit eine Grundlage zur antigenspezifischen Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms und liefert durch die Bereitstellung mehrerer charakterisierter Nierenzellkarzinomprimärkulturen die Basis für weiterführende Arbeiten.