

Robert Josef Weindl
Dr. med.

Immunmodulatorische Wirkungen von rekombinantem Interleukin 4 und Interferon α sowie Interleukin-2-Transfektanten auf ein experimentelles murines Nierenzellkarzinom.

- Eine in vivo und in vitro Studie -

Geboren am 19.03.1969 in Augsburg
Reifeprüfung am 29.06.1988 in Augsburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis WS 1997/98
Physikum am 23.03.1993 an der Universität Heidelberg.
Klinisches Studium in Heidelberg.
Praktisches Jahr in Heidelberg, Südafrika und Köln.
Staatsexamen am 01.12.1997 an der Universität zu Köln.

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Pomer

Die immunmodulatorischen Therapien beim Nierenzellkarzinom wurden angesichts des chemo- und radiorefraktären Charakters dieses Tumors in den letzten Jahren im Rahmen von Studien erprobt. Da mit systemischer IL-2- bzw. IFN- α -Gabe kein Durchbruch erzielt werden konnte, wird nun versucht, die eher bescheidenen Ansprechraten der Immuntherapie mit neuen Konzepten zu verbessern und die limitierenden Nebenwirkungen zu reduzieren.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Versuchsuntereinheiten (In Vitro/ In Vivo) mit unterschiedlichen Ausgangsintensitionen.

Zielsetzung der In-Vitro-Pilot-Studie war es, zu überprüfen, ob und in welchem Maße IFN α und IL 4 eine direkte zelltoxische Wirkung auf kultivierte murine Nierenkarzinomzellen besitzen. Es wurde eine signifikante konzentrationsunabhängige In-Vitro-Zytotoxizität von IFN α und eine konzentrationsabhängige wachstumshemmende Wirkung von IL 4 nachgewiesen. Die IFN- α /IL-4-Kombinationstherapie hemmt ebenfalls das Zellwachstum. Die Datenlage läßt allenfalls Grund zur Annahme, daß bezüglich der direkten Wirkung auf Nierenkarzinomzellen keine Summation der Einzeleffekte auftritt.

Der tierexperimentelle Versuchsansatz, der im Mittelpunkt der Arbeit steht, galt der Frage nach der antimetastatischen Potenz von IFN α , IL 4 und IL-2-Transfektanten beim fortgeschrittenen metastasierenden Nierenzellkarzinom. Das standardisierte Balb-C-RENCA-Mausmodell ergab eine deutliche Überlegenheit der IFN- α /IL-4-Kombinationstherapie gegenüber der IFN- α - bzw. IL-4-Monotherapie, sowohl in Bezug auf die Überlebensrate der Tiere, als auch in Bezug auf die Hemmung der Lungenmetastasierung. Das Gleiche gilt für die Kombination von IL-2-Transfektanten und IFN α , wobei hier ein Wirkmaximum im Stadium der „minimal disease“ (7. Tag) besteht. In fortgeschrittenen Stadien (21. Tag) ließ sich ein Therapievorteil bei der Lungenmetastasierung nicht zweifelsfrei nachweisen.

Obwohl die genaue Art und Spezifität der parakrin induzierten Effektorzellen im RENCA-Modell noch unzureichend entschlüsselt ist, lassen unsere Daten vermuten, daß zumindest teilweise ein Synergismus immunmodulatorischer und direkt zelltoxischer Wirkungen vorliegt. Dies gilt zumindest bei IFN α und IL 4.

Der Trend, der sich in unserem Modell abzeichnet, lenkt das Augenmerk, vor allem unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, auf eine transfektantengestützte Kombinationstherapie. Sie gewährleistet eine optimale lokale Wirkstoffkonzentration bei Minimierung der systemischen, dosislimitierenden unerwünschten Nebenwirkungen.

Weiterführende Aussagen, auch in Verbindung mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Humantherapien, bedürfen jedoch einer Verbesserung der Vektorsysteme, die eine direkte In-Vivo-Gentherapie erlauben.