



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

Humorale Immunantwort gegen Tumorantigene des Melanoms im Vergleich vor und nach einer Impftherapie mit Zytokin-Gen-modifizierten autologen Tumorzellen

Autor: Hanno Ehlken
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinische Kooperationseinheit für Dermato-Onkologie, dkfz
Doktorvater: Prof. Dr. D. Schadendorf

Obwohl die Existenz einer humoralen Antwort gegen tumor-assoziierte Antigene mittlerweile anerkannt ist, fehlt eine systematische Untersuchung einer möglichen Induktion dieser Immunreaktion durch den Tumor.

Es wurde die spezifische Immunglobulin-G-Antwort von Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IV vor und nach Tumorzellimpfung untersucht. Die Patienten waren in zwei vorangegangenen klinischen Studien behandelt worden, in denen sie mit Interleukin-7 bzw. Interleukin-12 gentransfizierten autologen Tumorzellen geimpft wurden.

Die SEREX-Methode beruht auf der Erkennung von Antigenen in einer in Phagen exprimierten Genbank durch Antikörper im Serum. Eine Zusammenstellung von 27 tumor-assoziierten Antigenen wurde durch eine Durchsicherung der Blutseren von fünf Patienten nach Impfung mit der SEREX-Methode an einer Hodengewebe-cDNA-Phagemid-Bank etabliert. Alle Antigene wurden mit den Seren von 12 Patienten sowohl vor wie nach der Impfung getestet. Eine Antikörper-Antwort wurde für 18 Antigene induziert. Auffallend war, dass eine Induktion nur für die Patienten nachgewiesen werden konnte, die zu der Gruppe gehörten, mit der die Antigene zusammengestellt wurden.

Die geringe Überlappung der Seroreaktivität sowie die Unterschiede zwischen den Patientenseren, die für die Antigen-Suche verwendet wurden und denen, die hiervon unabhängig waren, sprechen für eine sehr individuelle Immunantwort.

Zwei der fünf Seren, die auch für die Suche der Antigene verwendet wurden, wiesen deutlich mehr induzierte Reaktionen gegen die Antigene auf. Dieselben Patienten zeigten in den klinischen Studien einen hohen Karnofsky-Index und bildeten lytische zytotoxische T-Zellen gegen den Tumor aus.

Von den identifizierten Antigenen sind zwei bekanntermaßen tumorspezifisch und gehören zu den so genannten Cancer/Testis Antigenen. Alle weiteren tumor-assoziierten Antigene wurden in einer nicht-tumorspezifischen Weise exprimiert, wie Analysen mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion bzw. computerbasiertem Northern Blot zeigen konnten.

Die Eigenschaften der homologen Sequenzen von mehreren der identifizierten Antigene verlangen nach einer genaueren Untersuchung in ihrer Bedeutung für das maligne Melanom: SCP-1 und PLU-1 sind spezifische Antigene, die in Nicht-Tumorzellen nicht vorkommen. CLOCK und HEXIM-1 könnten eine tumorspezifische bzw. eine auf Proteinebene tumorspezifische Variante aufweisen. Humanin könnte ein wichtiger Faktor im Sinne eines Gegenspielers des programmierten Zelltodes sein, der parakrin wirkt und eine humorale Immunreaktion induzieren kann.