Scheer R. / Becker H. und weitere
Die Mistel in der Tumortherapie

Extrait du livre

Die Mistel in der Tumortherapie
de Scheer R. / Becker H. und weitere
Éditeur : KVC Verlag (Natur und Medizin)

http://www.editions-narayana.fr/b2387

Sur notre librairie en ligne vous trouverez un grand choix de livres d'homéopathie en français, anglais et allemand.

Reproduction des extraits strictement interdite.
Narayana Verlag GmbH, Blumenplatz 2, D-79400 Kandern, Allemagne
Tel. +33 9 7044 6488
Email info@editions-narayana.fr
http://www.editions-narayana.fr

Editions Narayana

Einführung

Die Definition menschlicher Tumorantigene aufgrund ihrer Reaktivität mit T-Zellen ist aufwendig und schwierig [Boel et al. 1995; Brichard et al. 1993; Gaugier et al. 1995; van den Eynde et al. 1997; van den Bruggen et al. 1991], insbesondere weil sie die Etablierung von tumorspezifischen zytotoxischen T-Zell-Linien (CTL) voraussetzt. Ausgehend von der Annahme einer integrierten Immunantwort gegen menschliche Tumoren, die die koordinierte Rekrutierung von CD4-positiven, CD8-positiven T-Zellen und B-Zellen gegen ein bestimmtes Antigen impliziert, haben wir eine neue Strategie entwickelt, um das B-Zell-Repertoire von Tumorpatienten zur Charakterisierung von Tumorantigenen zu benutzen. SEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) wurde für das Screening von cDNA-Expressionsbibliotheken von Tumorgeweben mit autologem Serum entwickelt [Sahin et al. 1995]. Die Anwendung dieser Methode bei einer Zahl unterschiedlichen Tumoren hat es uns ermöglicht, viele neue Tumorantigene zu identifizieren u.a. auch neue Mitglieder der sogenannten Cancer-Testis-Antigene.

Ergebnisse

SEREX-Screening von Tumoren mit autologem Serum

Expressionsbibliotheken [Chomczynski und Sacchi 1997] wurden von einer Vielzahl von unterschiedlichen Neoplasien erstellt und mit SEREX untersucht. Hierzu gehörten u.a. klarzellige Nierenkarzinome, Melanome, Ovarialkarzinome, hepatozelluläre Karzinome, Astrozytome, kolorektale Karzinome, Pankreaskarzinome, Mammakarzinome, Hodgkin-Lymphome und akute lymphatische T-Zell-Leukämien. Das Screening der Expressionsbanken dieser Tumoren mit SEREX ergab mehrere positive Klone aus jeder Tumorbank. Einige dieser Klone wurden wiederholt gefunden, offenbar weil sie stark exprimiert werden. In einer Modifikation des ursprünglichen SEREX-Ansatzes screenten wir Testis-spezifische Expressionsbanken mit allogenen Patientenseren, um so die Chance zu erhöhen, Cancer-Testis-Antigene (s.u.) zu finden, die sowohl im Testis als auch in einer breiten Reihe von Tumoren exprimiert werden.

Molekulare Charakterisierung der Tumorantigene

Wegen der Vielzahl positiver Klone wurde ein 3-Stufen-Verfahren entwickelt, um möglichst rationell interessante Klone zu identifizieren, die dann einer weitergehenden Untersuchung zugeführt werden:

1. Zunächst wurden die Sequenzdaten mit Datenbanken abgeglichen, um festzustellen, ob Identität oder Homologie mit bekannten Genen und Proteinen vorliegt und um zu klären, ob die Antigene Domänen oder Motive besitzen, die auf eine wichtige Funktion oder ein besonderes Expressionsspektrum hindeuten.
2. Sodann wurde untersucht, in welchem Spektrum von bösartigen Tumo ren das entsprechende Antigen exprimiert wird und ob es gegebenen falls auch in Normalgeweben gefunden werden kann.
3. Schließlich wurde jedes Antigen darauf getestet, ob Antikörper gegen dieses Antigen auch in den Seren von gesunden Kontrollen und allogenen Tumorpatienten nachweisbar sind.

Dieses dreistufige Grundprogramm zur Charakterisierung neuer Antigene zeigte, dass die Antigene durch vier unterschiedliche Gruppen von Genen kodiert werden: Einmal fanden wir Antigene, die ursprünglich entdeckt worden waren aufgrund ihrer T-Zellreaktivität; Beispiele hierfür sind die Melanom-Antigene MAGE-1, MAGE-4a Tyrosinase. Der Nachweis dieser Antigene durch SEREX beweist, dass zumindest einige der serologisch identifizierten Antigene gleichzeitig Zielstrukturen für zytotoxische T-Zellen sind. Eine zweite Gruppe von Genen kodiert klassische Autoantigene, gegen die insbesondere Patienten mit Autoimmunerkrankungen Antikörper entwickeln. Beispiele sind antimitochondriale Antikörper oder Antikörper gegen Ul-snRNP. Die Inzidenz solcher Antikörper ist allerdings unter l %, wenn Seren von Tumorpatienten ohne offensichtliche Autoimmunerkrankung für die SEREX-Analyse benützt werden. Eine dritte Gruppe von Genen, die durch SEREX entdeckt wurden, kodiert für Transkripte, die entweder identisch oder hochhomolog mit bekannten Genen sind, von denen bisher aber nicht bekannt war, dass ihre Produkte antigen sind, d.h. eine Immunantwort beim Menschen hervorrufen. Beispiele für diese Gruppe sind Restin, das ursprünglich durch einen monoklonalen Antikörper gegen Hodgkin und Reed-Sternberg-Zellen beschrieben worden war [Bilbe et al. 1992], und Laktatdehydrogenase, ein Molekül, das von vielen gutartigen/bösartigen Geweben exprimiert wird und bei bösartigen Tumorerkrankungen häufig erhöhte Serumwerte zeigt. Die vierte und zahlenmäßig bei

Narayana Verlag, 79400 Kandern, tel.. 07626 974 970 –0
Leseprobe von Rainer Scheer, Rudolf Bauer, Hans Becker, Peter A. Berg und Volker Fintelmann,
Die Mistel in der Tumortherapie- Grundlagenforschung und Klinik

weitem größte Gruppe der Gene, die für mit SEREX identifizierte Antigene kodieren, stellte jedoch neue, d.h. bisher unbekannte Gene dar (30–40 %).

Spezifität menschlicher Tumorantigene

Das Expressionsspektrum jedes Klons wurde mit Northern Blot oder RT-PCR untersucht. Außerdem wurden, wann immer möglich, Northern-Blot-Analysen durchgeführt mit markierten cDNA-Inserts, um die Stärke der mRNA-Expression zu bestimmen. Diese Expressionsuntersuchungen ergaben unterschiedliche Klassen von Antigenspezifitäten (Tab. 1).

Tab. 1: Spezifitäten der durch SEREX nachgewiesenen Tumorantigene

Spezifität	Beispiel	Erstmaliger Nachweis in:
1 gemeinsames Tumor-Antigen = Cancer-Testis-Antigen	HOM-MEL-40/SSX-2	Melanom
2. Differenzierungsantigen	HOM-MEL-55 (Tyrosinase)	Melanom
3. Produkt eines mutierten Gens	NY-COL-2 (p53)	Kolonkarzinom
4. Spleiß-Variante	NY.COL-38	Kolonkarzinom
5. Virales Antigen	HOM-RCC-1.14 (HERV-K10)	Nierenzellkarzinom
6. Produkt eines überexprimierten Gens	HOM-RCC-3.1 (CA XII)	Nierenzellkarzinom
7. Produkt eines amplifizierten Gens	HOM-NSCLC-11 (eIF-4γ)	Bronchialkarzinom
8. Autoantigen mit tumor-spezifischer Immunogenität	HOM-MEL-2.4 (CEBP)	Melanom
9. gewöhnliches Autoantigen	NY-ESO-2 (U1-snRNP)	Ösophaguskarzinom
10. Produkt eines unterexprimierten Gens	HOM-HCC-8.1	Hepatozelluläres Karzinom

Außer den sogenannten „shared tumor antigens" und den Differenzierungsantigenen fanden wir Autoantigene, gegen die nur Tumorpatienten Antikörper entwickeln, neben den üblichen Antigenen, gegen die auch andere Patienten, insbesondere solche mit Autoimmunerkrankungen Antikörper entwickeln. Gene mit einer Mutation als wahrscheinlich zugrundeliegendem Mechanismus für die Immunogenität wurden ebenfalls gefunden, z.B. p-53 bei der SEREX-Analyse eines Kolonkarzinoms [Scanlan et al. 1998]. Desweiteren fanden wir viral kodierte Antigene mit SEREX, z.B. Antikörper gegen gag und pol des humanen endogenen Retrovirus

Narayana Verlag, 79400 Kandern, tel.. 07626 974 970 –0
Leseprobe von Rainer Scheer, Rudolf Bauer, Hans Becker, Peter A. Berg und Volker Fintelmann,
Die Mistel in der Tumortherapie- Grundlagenforschung und Klinik

Scheer R. / Becker H. und weitere

Die Mistel in der Tumortherapie

Grundlagenforschung und Klinik

565 pages, broché
publication 2001

acheter maintenant

Plus de livres sur homéopathie, les médecines naturelles et un style de vie plus sain
www.editions-narayana.fr