

**Antigenität
von
Tumorproteinen**

Hilde Götz

0.3

Antigenität von Tumorproteinen

Hilde Götz

Mit 19 Abbildungen
und 6 Tabellen



Walter de Gruyter · Berlin · New York 1972

Hilde Götz, Prof. Dr. med., Leiterin des Forschungslaboratoriums für Transplantations- und Tumormunologie an der Chirurg. Univ. Klinik und Poliklinik der FU Berlin, Klinikum Westend

ISBN 3 11 004052 2

©

Copyright 1972 by Walter de Gruyter & Co., vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung – Georg Reimer – Karl J. Trübner – Veit & Comp., Berlin 30. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe, der Herstellung von Mikrofilmen und der Übersetzung vorbehalten. – Satz und Druck: Mercedes-Druck, Berlin – Printed in Germany

Vorwort

In vorliegender Niederschrift wird der Versuch gemacht, aus der Komplexität der Probleme der Immunonkologie Wesen und klinische Bedeutung der Antigenität von Tumorproteinen darzulegen. Dies geschieht unter Zugrundelegung eigener, sowohl experimenteller als auch klinischer Untersuchungsbefunde sowie der Forschungsergebnisse der einschlägigen Literatur. Dabei erhebt diese relativ kurz gefaßte Monographie nicht den Anspruch auf die Vermittlung eines umfassenden Wissensgutes aus der Fülle der Ergebnisse der Grundlagenforschung dieses modernen Zweiges der Immunologie, sie soll vielmehr unter einer größeren Gruppe von Kollegen und Studierenden das Interesse für das Gebiet der Immunonkologie und deren Bedeutung nicht nur für die Grundlagenforschung sondern auch für die praktische und klinische Medizin wecken.

In einer Einführung werden zunächst die Konzepte der relativ älteren Literatur über die immunologischen Auseinandersetzungen eines tumorbefallenen Organismus mit den Antigenen seiner malignen Geschwulst aufgeführt.

In einem zweiten Abschnitt über „Lösliche Proteine aus Tumorphomogenaten“ werden vorwiegend eigene, vergleichende Studien an menschlichen Normalgewebs- und Tumorphomogenaten beschrieben. Es handelt sich dabei im wesentlichen um agarelektrophoretische, biochemische sowie immunologische Untersuchungsbefunde, die auf ersten Versuchen aus den Jahren 1960 und 1962 aufgebaut wurden. Darüber hinaus finden sich experimentelle Ergebnisse an tumortragenden Ratten.

In einem letzten Abschnitt wird auf die neueren Erkenntnisse auf dem Gebiet der Immunonkologie, hier insbesondere auf das Wesen der „Tumorspezifischen Transplantationsantigene“ eingegangen. Nach Abhandlung und Erläuterung der wichtigsten Begriffe und Wirkungsweisen tumorspezifischer Immunphänomene folgt auch in diesem Kapitel die Darlegung eigener, experimenteller sowie klinischer Beiträge.

An den experimentellen Untersuchungen hat in den Jahren zwischen 1964 und 1968 eine Reihe von Doktoranden der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg (Abteilung für klinische Immunologie des Universitätskrankenhauses, Vorstand: Prof. Dr. F. Scheiffarth) und in den Jahren 1970/71 der

Freien Universität Berlin (Chirurgische Universitätsklinik im Klinikum Westend, Direktor: Prof. Dr. E. S. Bücherl) mitgewirkt.

Mein Dank gilt vor allem meinem langjährigen Lehrer, Herrn Professor Scheiffarth, der mich dazu angeregt hat, Grundlagen, insbesondere methodische Grundlagen auf dem Gebiet der Immunologie zu erwerben, und der es verstanden hat, mich und alle seine Schüler für die Wechselwirkungen zwischen antigenen Faktoren und immunologisch kompetentem System eines entsprechenden Organismus zu interessieren. Mein Dank gilt aber nicht minder Herrn Prof. Dr. N. Henning, an dessen Klinik ich dahingehend geschult wurde, Erkenntnisse der Grundlagenforschung auf die klinische Praxis zu übertragen, eine Aufgabe, die sich als eine der schwierigsten im Verlaufe meiner Ausbildung und Hochschullaufbahn erwiesen hat. Herrn Prof. Dr. E. S. Bücherl, an dessen Klinik ich derzeit vorwiegend für Fragen der Transplantationsimmunologie und der Probleme Kunststoff-Blut tätig bin, danke ich sehr für sein großzügiges Entgegenkommen, die Arbeiten auf dem Gebiet der Immunonkologie intensiv fortführen zu können.

Berlin, im September 1972

Hilde Götz

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Vorwort | V |
| 1. Einführung | 1 |
| 2. Lösliche Proteine aus Tumorphomogenaten | 9 |
| 2.1. Quantitative und qualitative Zusammensetzung von Tumorproteinen | 9 |
| 2.1.1. Elektrophoretische und biochemische Analysen | 9 |
| 2.1.1.1. Allgemeine Versuchsanordnung | 9 |
| 2.1.1.2. Untersuchungsgut | 9 |
| 2.1.1.2.1. Menschliche Normal- und Tumorgewebe | 9 |
| 2.1.1.2.2. Normales Muskelgewebe und transplantable Tumoren der Ratte | 10 |
| 2.1.1.3. Methodik | 10 |
| 2.1.1.3.1. Aufbereitung der Gewebe | 10 |
| 2.1.1.3.2. Agarelektrophorese | 11 |
| 2.1.1.3.3. Biochemische Nachweismethoden | 12 |
| 2.1.1.4. Ergebnisse | 13 |
| 2.1.1.4.1. Vergleichende Analysen menschlicher Normal- und Tumorgewebe | 13 |
| 2.1.1.4.2. Vergleichende Analysen von normalem Muskel- gewebe (Skelettmuskulatur) und transplantablen Tumoren der Ratte | 24 |
| 2.1.2. Immunologische Analysen | 28 |
| 2.1.2.1. Allgemeine Versuchsanordnung | 28 |
| 2.1.2.2. Untersuchungsgut | 28 |
| 2.1.2.3. Methodik | 28 |
| 2.1.2.3.1. Gewinnung spezifischer Antisera | 28 |
| 2.1.2.3.2. Passive Hämagglutinationsreaktion | 30 |
| 2.1.2.3.3. Zweidimensionale Immundiffusion im Agargel .. | 30 |
| 2.1.2.3.4. Immunelektrophorese | 31 |
| 2.1.2.3.5. Papierelektrophorese | 32 |
| 2.1.2.3.6. Adsorption spezifischer Gewebs- bzw. Tumor- antikörper an speziesspezifische Proteinantigene zur Gewinnung organ- bzw. tumorspezifischer Immunsere | 32 |
| 2.1.2.4. Ergebnisse | 32 |
| 2.1.2.4.1. Befunde aus den Sensibilisierungsserien an Kaninchen | 32 |

| | | |
|------------|--|----|
| 2.1.2.4.2. | Befunde an den menschlichen Normalgewebe- und Tumorhomogenat-Paaren | 33 |
| 2.1.2.4.3. | Befunde an den Homogenaten der normalen Skelettmuskulatur der Ratte und entsprechender, rattentransplantabler maligner Tumoren | 38 |
| 2.2. | Tierexperimentelle Untersuchungen zur Aufklärung antigener Tumoreigenschaften | 39 |
| 2.2.1. | Übersicht über die verschiedenen Versuchsreihen | 40 |
| 2.2.1.1. | Trägartiere | 40 |
| 2.2.1.2. | Sensibilisierung mit dem Homogenat transplantabler Tumoren | 40 |
| 2.2.1.3. | Passive Übertragung eines spezifischen Anti-Tumorsерums vor Transplantation | 40 |
| 2.2.1.4. | Passive Übertragung eines spezifischen Anti-DNS-Serums vor Transplantation | 40 |
| 2.2.1.5. | Austauschtransplantation inoculierter Tumoren unter Paaren ein und derselben Zucht | 41 |
| 2.2.1.6. | Austauschtransplantation inoculierter Tumoren unter Rattenpaaren verschiedener Herkunft | 41 |
| 2.2.2. | Methodik | 41 |
| 2.2.2.1. | Transplantationstechnik | 41 |
| 2.2.2.2. | Sensibilisierung mit dem Homogenat transplantabler Tumoren | 42 |
| 2.2.2.3. | Herstellung verschiedener Antiseren | 42 |
| 2.2.2.3.1. | Anti-Tumorsерen | 42 |
| 2.2.2.3.2. | Anti-DNS-Serum | 42 |
| 2.2.2.4. | Tumorstirpation (Operationstechnik) | 43 |
| 2.2.2.5. | Antikörper-Nachweismethoden | 43 |
| 2.2.2.5.1. | Passive Hämagglutinationsreaktion nach BOYDEN | 43 |
| 2.2.2.5.2. | Zweidimensionale Immun-Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY | 43 |
| 2.2.2.5.3. | Immunfluoreszenz-Technik nach COONS | 44 |
| 2.2.2.6. | Sonstige Serumanalysen | 44 |
| 2.2.2.6.1. | Agarelektrophorese | 44 |
| 2.2.2.6.2. | Papierlektrophorese | 45 |
| 2.2.2.6.3. | Statistische Auswertung papierlektrophoretischer Befunde | 45 |
| 2.2.2.6.4. | Immunelektrophorese | 45 |
| 2.2.2.6.5. | Nachweis von Tumoranigenen im peripheren Blut | 45 |
| 2.2.3. | Ergebnisse | 45 |
| 2.2.3.1. | Ergebnisse der Vorversuche (Sensibilisierung von Kaninchen) | 45 |
| 2.2.3.1.1. | Sensibilisierung mit Tumorhomogenat | 45 |
| 2.2.3.1.2. | Sensibilisierung mit DNS-Lösung | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.3.2. Ergebnisse der Hauptversuchsgruppe I (Trägertiere) | 46 |
| 2.2.3.2.1. Beobachtungen an den Transplantaten | 46 |
| 2.2.3.2.2. Papierelektrophoretische Befunde der Serumproteine | 46 |
| 2.2.3.2.3. Agarelektrophoretische Befunde | 48 |
| 2.2.3.2.4. Immunelektrophoretische Befunde | 51 |
| 2.2.3.2.5. Passive Hämagglutination | 51 |
| 2.2.3.2.6. Immunpräzipitation im Agargel | 51 |
| 2.2.3.2.7. Antigen-(Tumorfaktor-)Nachweis | 52 |
| 2.2.3.2.8. Fluoreszenzoptische Ergebnisse | 52 |
| 2.2.3.3. Ergebnisse der Hauptversuchsgruppe II | 52 |
| 2.2.3.3.1. Beobachtungen an den Versuchstieren | 52 |
| 2.2.3.3.2. Verhalten der Serumweißkörper | 52 |
| 2.2.3.3.3. Immunelektrophoretische Befunde | 52 |
| 2.2.3.3.4. Passive Hämagglutinationsreaktion | 53 |
| 2.2.3.3.5. Präzipitin-Nachweis | 53 |
| 2.2.3.3.6. Immunfluoreszenzoptische Befunde | 54 |
| 2.2.3.4. Ergebnisse der Hauptversuchsgruppe III | 54 |
| 2.2.3.4.1. Beobachtungen an den Versuchstieren | 54 |
| 2.2.3.4.2. Befunde der Serumproteine und Serumfermente | 54 |
| 2.2.3.4.3. Immunelektrophoretische Befunde | 54 |
| 2.2.3.4.4. Passive Hämagglutinationsreaktion | 55 |
| 2.2.3.4.5. Präzipitationsreaktion im Agargel | 55 |
| 2.2.3.4.6. Immunfluoreszenzoptische Befunde | 56 |
| 2.2.3.5. Ergebnisse der Hauptversuchsgruppe IV | 56 |
| 2.2.3.5.1. Beobachtungen an den Tieren | 56 |
| 2.2.3.5.2. Serumprotein- und Serumferment-Befunde | 56 |
| 2.2.3.5.3. Antikörper-Nachweisreaktionen | 57 |
| 2.2.3.6. Ergebnisse der Kontrollgruppe zu III—IV | 57 |
| 2.2.3.6.1. Beobachtungen an den Tieren | 57 |
| 2.2.3.6.2. Serumprotein- und Serumferment-Befunde | 57 |
| 2.2.3.6.3. Antikörper-Nachweisreaktionen | 57 |
| 2.2.3.6.4. Fluoreszenzoptische Befunde | 57 |
| 2.2.3.7. Ergebnisse der Hauptversuchsgruppe V | 57 |
| 2.2.3.7.1. Beobachtungen an den Tieren | 57 |
| 2.2.3.7.2. Serumproteinveränderungen | 58 |
| 2.2.3.7.3. Antikörper-Nachweisreaktionen | 58 |
| 2.2.3.8. Ergebnisse der Hauptversuchsgruppe VI | 58 |
| 2.2.3.8.1. Beobachtungen an den Versuchstieren | 58 |
| 2.2.3.8.2. Verhalten der Serumproteine | 59 |
| 2.2.3.8.3. Antikörper-Nachweisreaktionen | 59 |
| 2.3. Diskussion | 60 |
| 2.4. Zusammenfassung | 74 |
| 3. Tumorspezifische Transplantationsantigene: TSTA | 76 |
| 3.1. Derzeitiger Wissensstand | 76 |
| 3.1.1. Einführendes | 76 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 3.1.2. | Theorien zur Entstehung von Tumorantigenen | 80 |
| 3.1.2.1. | Entstehung primärer Tumorantigene | 80 |
| 3.1.2.2. | Entstehung sekundärer Tumorantigene | 83 |
| 3.1.2.3. | Entstehung von Pseudotumorantigenen | 83 |
| 3.1.3. | Spezielle Tumorantigene | 84 |
| 3.1.3.1. | Antigene experimentell erzeugter Tumoren | 84 |
| 3.1.3.1.1. | Antigene chemisch induzierter Tumoren | 84 |
| 3.1.3.1.2. | Antigene durch oncogene Viren induzierter Tumoren | 85 |
| 3.1.3.2. | Antigene menschlicher Tumoren | 85 |
| 3.1.3.2.1. | BURKITT-Lymphom und lymphomatöse System- erkrankungen | 86 |
| 3.1.3.2.2. | Leukämien | 87 |
| 3.1.3.2.3. | Melanom | 87 |
| 3.1.3.2.4. | Intestinale Carcinome | 88 |
| 3.1.3.2.5. | Mamma-Carcinom | 89 |
| 3.1.3.2.6. | Chorionepitheliom | 89 |
| 3.1.3.2.7. | Bronchialcarcinom | 90 |
| 3.1.3.2.8. | GRAWITZ-Tumor (Hypernephrom) | 90 |
| 3.1.3.2.9. | Prostata-Carcinom | 90 |
| 3.1.3.2.10. | Harnblasencarcinom | 91 |
| 3.1.4. | Techniken zum Nachweis tumorspezifischer Antikörper und Antigene | 91 |
| 3.1.4.1. | Methoden zum Nachweis tumorspezifisch sensibilisierter Lymphozyten | 91 |
| 3.1.4.2. | Methoden zum Nachweis tumorspezifischer oder tumor- assoziierter, molekularer Antikörper | 92 |
| 3.1.4.3. | Methoden zum Nachweis tumorspezifischer Antigene | 94 |
| 3.1.5. | Faktoren und Wirkungsmechanismen, welche die Antigenität von TSTA zu blockieren oder zu ändern vermögen | 95 |
| 3.1.5.1. | Immuntoleranz | 95 |
| 3.1.5.2. | Antigenmodulation | 96 |
| 3.1.5.3. | Immunselektion | 96 |
| 3.1.5.4. | Enhancement | 96 |
| 3.1.5.5. | Sponge-Phänomen | 97 |
| 3.1.5.6. | Immuninsuffizienz | 97 |
| 3.1.5.6.1. | Antikörpermangelsyndrom (AKMS) | 97 |
| 3.1.5.6.2. | Thymektomie, Milzextirpation | 98 |
| 3.1.5.6.3. | Immunsuppressive Therapie | 89 |
| 3.1.5.6.4. | Immuninsuffizienz mit zunehmendem Alter | 89 |
| 3.2. | Eigene Untersuchungsergebnisse | 99 |
| 3.2.1. | Experimentelle Untersuchungen über die Antigenität tiertransplan- tabler Tumoren | 99 |
| 3.2.1.1. | Untersuchungsgut und Versuchsanordnung | 99 |
| 3.2.1.2. | Methodik | 101 |
| 3.2.1.3. | Ergebnisse | 102 |

Inhaltsverzeichnis

XI

| | |
|--|-----|
| 3.2.2. Klinisch faßbare Immunphänomene | 105 |
| 3.2.2.1. Patientengut, Untersuchungstechniken und Befunde einer Gruppe I | 105 |
| 3.2.2.2. Patientengut, Untersuchungstechniken und Befunde einer Gruppe II | 107 |
| 3.2.3. Schlußbetrachtungen zu den eigenen Befunden | 108 |
| Literatur I | 111 |
| Literatur II | 119 |
| Sachregister | 123 |

1. Einführung

Die Beobachtungstatsache, daß sich Tumorgewebe histologisch wie auch histochemisch von seinem Ursprungsgewebe in mehr oder weniger charakteristischer Weise unterscheidet, hat bereits um die Jahrhundertwende das Forschungsgebiet der Immunologie, dessen Domäne bis dahin in der Aufklärung bakteriell verursachter Antigen-Antikörper- bzw. Toxin-Antitoxin-Reaktionen bestand, stark befruchtet. Die auf dem von nun an neuen Sektor der Immunologie erschienenen tierexperimentellen Arbeiten und später auch klinischen Untersuchungen nahmen prinzipiell ihren Ausgangspunkt von der Vorstellung, daß Tumorproteine zufolge ihrer Strukturänderung gegenüber Normalproteinen – durch Kern- oder Plasmamutation – die Fähigkeit besitzen, in einem Wirtsorganismus Antigenität zu entfalten und somit einen Sensibilisierungsvorgang mit der aktiven Produktion tumorspezifischer Antikörper zu induzieren.

Tumorimmunologie ist eng verknüpft mit Transplantationsforschung. Sie bedient sich der Möglichkeit, Gewebe, Zellfiltrate oder, wie hier, Spontan-tumoren im Tierversuch zu übertragen. Die dabei auftretenden Reaktionen verlaufen nach den Gesetzmäßigkeiten der Transplantationsreaktion. Es lag nahe, gegen solche Impftumoren zu sensibilisieren und die dabei ablaufenden immunologischen sowie serologisch faßbaren Vorgänge und Phänomene zu studieren. So gelang es Paul EHRlich bereits 1906 [66a, b] am Modell des nach ihm benannten Ascites-Tumors der Maus durch Vorbehandlung mit Tumorextrakten oder mit vermehrungsunfähigen Tumorzellen, das Angeden mitotisch aktiver Zellen des gleichen Tumors zu verhindern oder zumindest erheblich hintanzuhalten. Auch nach operativer Entfernung erfolgreich transplantierte Impftumoren war eine Neu-Inokulierung desselben Tumorzellenmaterials nicht mehr möglich. Gleiche Ergebnisse erzielten schon vor EHRlich BASHFORD, 1903 [14a], BORELL, ebenfalls 1903 [32] sowie JENSEN [129a, b] und andere [14b, 157], später LEWIN [155a, b, c], ROUS und MURPHY [207], DOMAGK [61a, b, c, d, e] u. a. m. [15, 21a, b, 47, 63, 73a, b, c, 113a, b, c, d, e, f, 116, 144, 243, 250]. Durch erweiterte oder variierte Versuchsanordnung verschiedener anderer Autoren [74, 111a, b, c, 183] konnte jedoch auch gezeigt werden, daß nach Vorbehandlung mit spezifischem Tumorzellantigen die Transplantate des

gleichen Malignoms in höherem Maße angingen als bei unvorbehandelten Kontrolltieren. SUGIURA und BENEDICT [244a, b] sowie BERDEL und Mitarbeiter [17, 18] haben durch entsprechende Nachuntersuchungen und die dabei gewonnenen Ergebnisse diese scheinbar widerspruchsvollen Resultate zu erklären versucht: Es handelt sich nach deren Ansicht bei der Tumorummunologie um eine in Stufen oder Phasen ablaufende allergische Reaktivität des tumortragenden Organismus (Abb. 1). In den ersten Phasen

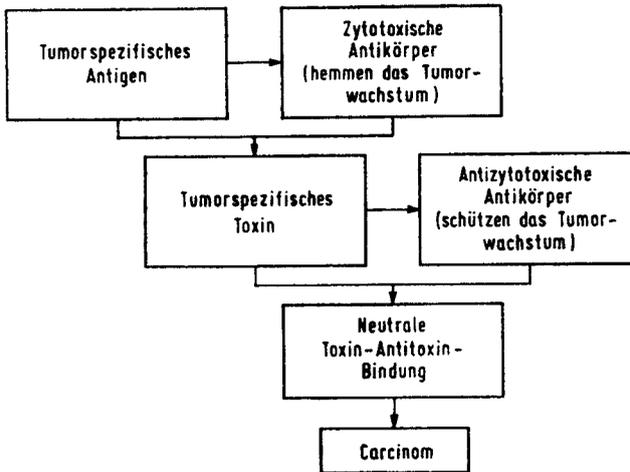


Abb. 1 Schema der allergischen Stufenreaktion nach BERDELL, BUDECKE und WIEDEMANN [17]

vollzieht sich unter dem Einfluß eines tumorspezifischen Antigens eine Sensibilisierung des Wirtsorganismus sowie die Bildung tumorspezifischer Antikörper, die ihrerseits mit dem Antigen der Tumorzelle eine spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion bewirken und zur Zytolyse der Tumorzelle führen. Aufgrund des spezifisch zellständigen Ablaufes der Antigen-Antikörper-Reaktion und der damit einhergehenden zytolytischen Wirkung werden diese Reaktionen und die dabei auftretenden Antikörper als „zytotoxische“ Antikörper bezeichnet [225a, b]. Für die Existenz solcher – im übrigen auch zirkulierender – Antikörper sprechen die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren, denen es gelang, durch passive Übertragung des Serums von mit Tumorantigen sensibilisierten Tieren auf andere, nicht vorbehandelte, das Tumorstadium frisch transplanteder gleichartiger Malignome zu verhindern oder merklich zu hemmen [61, 62,

129, 154a, b, c, d, e, 155, 208a, b, c]. Die in der ersten Versuchsserie mitgeteilten Ergebnisse sind demnach Ausdruck einer in dieser Phase nachweislichen immunologischen Abwehrreaktion mit Bindung der inokulierten Tumorantigene durch spezifische zytotoxische Antikörper.

Nach der allergischen Stufenreaktion nach BERDEL (s. o.) erfolgt die in der ersten Phase ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion unter Freisetzung eines tumorspezifischen Toxins, gegen welches nunmehr in einer zweiten Stufe der immunologischen Reaktivität ein antizytotoxischer Antikörper gebildet wird, der seinerseits zu einer neutralen Toxin-Antitoxin-Bindung führt, wodurch das Wachstum einer entsprechenden Tumorzelle geschützt wird. Anders ausgedrückt, kommt es in einem über längere Zeit tumortragenden Organismus zu einer Art spezifischer „Desensibilisierung“ und damit zu einer „Abwehrlosigkeit“ gegen Tumorantigen, so daß in dieser Phase – und das entspricht den oben angeführten Versuchsergebnissen der zweiten Reihe – transplantable Tumorzellen, trotz Vorsensibilisierung mit dem gleichen Tumorantigen, ungehindert, ja sogar besser angehen und rascheres Wachstum zeigen als in Kontrolltieren. Für die Existenz antizytotoxischer Antikörper im Blut, die für diesen immunologischen Wirkungsmechanismus verantwortlich gemacht werden, können Versuchsergebnisse von RUBNER [208a, b] herangezogen werden, dem es gelang, durch passive Übertragung von Serum „tumordesensibilisierter“ Tiere auf nicht vorbehandelte, das ungehinderte Angehen von gleichartigen Tumorzellen bei den Empfängern unter Beweis zu stellen.

Für die zeitabhängige, unterschiedliche immunologische Reaktivität eines tumortragenden Organismus finden sich in der einschlägigen Literatur weitere Versuchsergebnisse, die diese Vorstellung erhärten [154a, b, c, d, e, 280a, b]. Bemerkenswerte Beobachtungen veröffentlichten hierzu u. a. SOUTHAM und RHOADS [240], die an gesunden Versuchspersonen nach subkutaner Implantation von Tumorzellen (aus Tumor-Zellkulturen) starke Abwehrreaktionen registrierten, die sich bei nochmaliger, späterer Applikation der gleichen Tumorzellen i. S. der hyperergischen Reaktion mit Abstoßung des Transplantats verstärkt äußerten. Die gleiche subkutane Impfbehandlung mit Tumorzellen an Kranken, d. h. tumortragenden Versuchspersonen, führte zu keinerlei pathologischen Reaktionen, dagegen zu einem Angehen und kontinuierlichen Wachstum der inokulierten Zellen bis zur Exstirpation des Tumors. Die Patienten reagierten jedoch auf die analoge Applikation von normalen menschlichen Zellen und Mikroorganismen, wie Bakterien und Viren, wie Gesunde, d. h. mit deutlichen Abwehrreaktionen.

Weitere, bis in die jüngste Zeit reichende, jedoch kaum übersehbare Literaturangaben weisen eine Reihe neuerer Arbeiten auf, in welchen über den tierexperimentell erzeugten oder auch klinisch beobachteten Nachweis tumorspezifischer Antikörper berichtet wird [3, 9, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 51, 69, 70, 77, 109, 145, 167, 169a, b, c, 171, 175a, b, 227, 233c, 276]. Andere Untersucher konnten jedoch, unter Berücksichtigung der gleichen Grundfrage und bei prinzipiell gleichartiger Versuchsanordnung, mit Bezug auf eine tumorspezifische Antikörperbildung keine eindeutigen Ergebnisse erzielen [38, 65, 71, 103a, b, 123a, b, 130a–f, 147, 190, 205, 238, 271].

Gewisse Schwierigkeiten ergeben sich häufig bei der Interpretation von Befunden, die zwar, unter Berücksichtigung der gewählten Versuchsanordnung, den Resultaten immunologischer Wechselwirkungen zwischen Tumortransplantat bzw. Tumorproteinen und dem aktiven Mesenchym des tumortragenden Organismus gleichkommen müßten, die wahrscheinlich aber unspezifischen Phänomenen entsprechen. Ferner ist zu berücksichtigen, daß zwar im Tierexperiment eine Reihe beachtenswerter Ergebnisse erzielt werden konnte, daß aber in der klinischen Humanpathologie diagnostisch oder prognostisch sicher verwertbare immunologische Indizien für die Existenz eines Tumors lange Zeit nicht objektiviert werden konnten [65, 103, 175a, 238, 271]; zumindest gelang es nicht, Gesetzmäßigkeiten zwischen einem einheitlichen, antigen wirksamen Gewebefaktor maligner Tumoren und einer spezifischen, immunologisch definierbaren Auseinandersetzung des Trägerorganismus mit diesem fraglichen Tumorantigen unter Beweis zu stellen (s. auch S. 76–91).

In vorliegender Arbeit sollte mit modernen immunologischen und serologischen Untersuchungsmethoden die Frage nach antigen wirksamen Komponenten eines wirtseigenen, malignen Gewebes erneut aufgegriffen und systematisch bearbeitet werden. Sorgfältig sollte dabei geprüft werden, ob und in welchem Umfange oder unter welchen besonderen Bedingungen in einem tumortragenden Organismus immunologische Reaktionen tatsächlich ablaufen, und inwieweit derartige Mechanismen zu der Hoffnung berechtigen, sie eines Tages therapeutisch ausnutzen zu können. Wichtigste Voraussetzung zur Beantwortung, wenigstens eines Teiles dieser Fragen, ist somit die *exakte Aufklärung des Antigencharakters von Tumorproteinen*.

Antigenität ist abhängig einerseits von der biochemischen Beschaffenheit einer proteinen Substanz bzw. eines Proteingemisches, andererseits von der Reaktionsfähigkeit des mit dem Antigen in Kontakt gebrachten Organismus.

Antigenität ist immunologisch definierbar durch die Art des Sensibilisierungsvorganges und die jeweils besondere Beschaffenheit der produzierten spezifischen Antikörper; demnach unterscheidet man:

Sensibilisierungsvorgänge, die durch *speziesfremde* Proteine, Xenoantigene, ausgelöst werden und zur Bildung spezifischer Xenoantikörper führen;

solche, die durch *speziesgleiche*, jedoch *individualfremde* Proteine, Alloantigene, ausgelöst werden und zur Bildung spezifischer Alloantikörper führen und schließlich

solche, die unter bestimmten Voraussetzungen durch proteine Faktoren des *gleichen Individuums* als Autoantigene eine Autosensibilisierung desselben Organismus mit Bildung spezifischer Autoantikörper verursachen.

Ob diese – bisher übliche – Definition der Autosensibilisierung in dieser Form haltbar sein wird, muß abgewartet werden, da unter Berücksichtigung neuerer Erkenntnisse auf dem Gebiete der Gewebs- und Transplantationsimmunität [36, 37, 39, 174a, b, 212b] Autoimmunisierungsprozesse unter anderem als Ausdruck einer primären Reaktivität des antikörperbildenden Systems bzw. des Verlustes der Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Proteinen und nicht als Folge einer durch Autoantigene induzierten Stimulierung immunologisch kompetenter Zellen angesehen wird.

Der Begriff der Isosensibilisierung ist für immunologische Vorgänge unter *genetisch identischen* Individuen reserviert.

Überträgt man nun die einzelnen Möglichkeiten einer Antigencharakterisierung auf Tumorproteine, so sind zu deren Aufklärung also folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

Quantitative und qualitative Zusammensetzung von Tumorproteinen im Vergleich zu Normalproteinen;

Immunologisch definierbare Tumorantigenität:

Antigenität im xenologen Sensibilisierungsversuch,

Antigenität im Allosensibilisierungsversuch,

Antigenität im Autosensibilisierungsversuch bzw. bei Autoaggression.

Zunächst ist also zu beurteilen, ob die löslichen Proteine eines malignen Tumors sich prinzipiell von den Proteinen des Normalgewebes unterschei-

den, wodurch u. U. die Artfremdheit des malignen Gewebes unterstrichen würde und wodurch zugleich die Antigenität bewiesen wäre.

Aufgrund älterer [115, 241, 273, 278 a, b, c, 279] und bisheriger [13, 55, 56, 67, 78, 117, 119, 125, 151, 195, 196 a, b, 228, 229, 236 a, b, 271, 278 b] vergleichender Untersuchungen an Proteinen maligne entarteter und normaler Gewebe konnten übereinstimmende Resultate in quantitativer und qualitativer Hinsicht, etwa im Verteilungsmuster der elektrophoretisch getrennten, oder im Anteil makromolekularer, kohlenhydratreicher oder nucleinsäurehaltiger Komponenten nicht aufgezeigt werden. Die in der einschlägigen Literatur mitgeteilten Befunde über die Proteinmuster bzw. löslichen Eiweißkörper der jeweils verglichenen Gewebe sind recht unterschiedlich, ja sogar widerspruchsvoll. Das gilt vor allem auch für die Ergebnisse mit immunologischen Techniken [82 b, 83, 121, 176, 210, 230, 239].

Weiterhin ist zu prüfen, ob tumorspezifische Proteine in ihrer Gesamtheit als Mischantigen immunologische Wirkungen, d. h. polyvalente Antigenität entfalten, oder ob nur *ein* Faktor mit spezifischer Antigenität anzunehmen ist, und ob dieser Faktor, unabhängig von Spezies- und Organspezifität, in prinzipiell allen bösartigen Geschwülsten vertreten ist.

Hierzu existieren mehrere Angaben in der einschlägigen Literatur, wonach die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, daß ein malignomspezifischer Faktor aus einem Tumorgewebe die allein antigen wirksame Substanz darstellt. Die von verschiedenen Autoren isolierte, tumor-spezifische Substanz variiert von Untersucher zu Untersucher:

So berichten WITBEBSKY und Mitarb. [265, 266, 268] sowie HIRSZFELD und Mitarb. [182 a, b, 123 a, b] bereits in früheren Jahren von der Existenz eines carcinom-spezifischen, *äthanollöslichen Antigens*, was, unabhängig von diesen Untersuchern, zu einem etwas späteren Zeitpunkt auch von HOYLE [127] bestätigt wurde.

RAPPORT und Mitarb. [198, 199 a, b, 200] sowie GRAF und Mitarb. [102] haben ein phosphatidfreies *Lipid*, „SPHIGMO-Lipid“, aus malignem Gewebe extrahiert, welches als Hapten in Bindung mit anderen Lipiden bzw. Lipoproteiden oder mit Proteinen mit der Komplement-Bindungsreaktion in den Seren tumortragender Individuen nachweisbar wird. KOSAKI [148] beschrieb ein Phospholipid, „Malignolipin“, aus menschlichen Tumorextrakten, dem er als spezifisches Malignitätskriterium diagnostisch verwertbare Bedeutung beimißt. Über die Lipidnatur eines tumor-spezifischen Antigens wird darüber hinaus von BJÖRKLUND [29, 30] und anderen Untersuchern berichtet.

Andere Autoren [64, 170, 248] betrachten aufgrund ihrer Untersuchungen *cytoplasmatische* Faktoren der maligne entarteten Zelle, z. B. die Mitochondrienfraktion, als das spezifische Tumorantigen, während ZILBER und Mitarb. [278 a, b, c] seine bekannt gewordenen Modellversuche zum Beweis einer von Spezies und Gewebeart unabhängigen, allein tumorspezifischen Antigenität mit der *Nukleoproteinfraktion von Geschwulstzellen* anstellte.

In jüngster Zeit haben MAKARI [169 a, b, c] und, in Bestätigung seiner Befunde, eine Reihe anderer Autoren [24 a, b, 40, 41, 70, 136, 278] über umfangreiche, beachtenswerte klinische Untersuchungsergebnisse mit einem von ihm aus malignen Geweben isolierten *Polysaccharid* berichtet. Dieses befindet sich in der durch hochtourige Zentrifugierung (3000 bis 10 000 Upm) im Sediment enthaltenen Mitochondrienfraktionen M-1 und M-2, welche als carcinom-spezifische Antigene betrachtet werden. Als Nachweismethode wurde der SCHULTZ-DALE-Versuch für geeignet erachtet. Andere Autoren halten ein Protein vom Typ des *Serumalbumins* als tumorspezifisches Antigen (FUCHS und FALKENHAUSEN), DOMAGK und HACKMANN [62 a, b] beschrieben einen CO_2 -fällbaren *Eiweißkörper* als das antigen wirksame Prinzip in Malignomen; BITTNER [25 a, b] berichtete über einen – später nach ihm benannten – *Milchfaktor*. GUERRITORE und Mitarb. [110] beschrieben schließlich eine Proteinkomponente vom Typ eines β/γ -Globulins, welches sich vom normalen Gewebe abhebt und dem tumorspezifischen Antigen entsprechen kann.

Außerdem erhebt sich die Frage nach qualitativen, organspezifischen Faktoren, die – ähnlich wie etwa die Blutgruppenfaktoren – für bestimmte Gewebs- und damit auch Malignomarten charakteristisch sind, und deren spezifische Antikörper als Indikatoren Rückschlüsse auf die Existenz ganz bestimmter Malignome, also Carcinome, Sarkome, Lymphome u. a. m. zuließen.

Aufgrund älterer [35, 117, 122, 152, 267] und auch modernerer [5, 34, 102, 232, 271] Untersuchungsergebnisse besitzen Organproteine von Normalgeweben immunologisch definier- und nachweisbare Eigenschaften, und zwar

- spezies-spezifische (DOERR [59 a, b, c]),
- organ-spezifische (UHLENHUT [249], WITEBSKY [270]),
- blutgruppen-spezifische (WITEBSKY [271]) Eigenschaften.

Im Tumorgewebe ist nach den Untersuchungsbefunden von WEILER [261 a, b, c] die Organspezifität verlustig gegangen, weshalb es nicht gelin-