

## Summary in German

Immuntherapeutika gewinnen in der Krebstherapie an Bedeutung. Das Kohlenhydrat-Antigen Lewis Y ist ein lohnendes Zielantigen, da es in 60-90 % der Tumoren epithelialer Herkunft überexprimiert ist. Eine Anzahl von Antikörpern gegen dieses Antigen wurde bereits beschrieben, aber die meisten von diesen zeigen Kreuzreaktionen mit verwandten Kohlenhydrat-Strukturen, die auch auf gesunden Geweben vorkommen. Das Ziel meiner Arbeit waren die detaillierte Spezifitätsanalyse von vier Lewis Y-bindenden Antikörpern der Firma Nemod (darunter drei noch nicht beschriebenen), die Charakterisierung ihrer Interaktion mit dem Epitop sowie die Generierung von rekombinanten Antikörpern und anti-idiotypischen Antikörpern als potentiellen Immuntherapeutika.

Die Spezifitätsanalyse der vier Antikörpern ergab, dass ein Antikörper (A70-C/C8, IgM) absolut spezifisch für Lewis Y ist, während die drei anderen unterschiedliche Kreuzreaktivitäten zu verwandten Kohlenhydrat-Strukturen aufweisen. Aus A70-C/C8 wurde ein chimärer Human/Maus-Antikörper als IgG mit gleicher Spezifität generiert (cIgG CC8). Weiterhin wurden chimäre Human-Maus-Antikörper (IgM und IgG) mit neuen Kombinationen von leichten und schweren Ketten (cIg AA9/CC8) hergestellt und umfassend charakterisiert. Diese Antikörper haben sehr interessante Eigenschaften: 1. Sie reagieren ausschließlich mit Lewis Y (A70-C/C8). 2. Sie zeigen eine etwa 10fach stärkere Bindung an das Antigen im Vergleich zu cIgG CC8. Die IgG-Variante ist ein vielversprechender Ausgangspunkt für die Entwicklung eines therapeutischen Antikörpers.

Die Spezifitätsanalyse des Antikörpers A70-A/A9 ergab Bindung an zwei verwandte Kohlenhydrat-Strukturen, Lewis Y und Lewis b, sowie überraschend an ein Protein, Histon H1. Die Daten werden interpretiert als Erstbefund einer immunologischen Mimikry zwischen natürlich vorkommenden Oligosaccharid- und Peptid-Antigenen. Anti-Histon-Antikörper werden häufig bei Patienten mit systemischer Lupus erythematosus-Erkrankung (SLE) gefunden. Gleichzeitig reagieren SLE-Autoantikörper häufig mit Tumorzellen.

Da Kohlenhydrate oft schwache Immunogene sind, eignen sie sich nicht immer für Vakzinen. Eine Möglichkeit, bessere Immunogenität zu erreichen, sind anti-idiotypische Antikörper, die das ursprüngliche Antigen immunologisch imitieren. Diese Strategie wurde mit der Generierung anti-idiotypischer single-chain-Antikörper (scFv) im Fall des Lewis Y-Tumorantigens angewendet. Zu diesem Zweck wurde eine verbesserte Methode zur Phagen-Display-Selektion entwickelt, die es erlaubt, nach wenigen Selektionsrunden eine hohe Ausbeute und große Vielfalt von Klonen der gewünschten Spezifität zu erhalten. Die neue Methode kombiniert die Verwendung eines Trypsin-empfindlichen Helferphagen mit antigen-spezifischer Selektion. Mit ihr konnten scFvs selektiert werden, die das Lewis Y-Antigen immunologisch imitieren und *in vivo* in Mäusen Antikörper gegen Le Y generieren. Weiterhin konnte durch Fusion von DI des Phagen p3 an die scFv ein sehr guter Adjuvans-Effekt erzeugt werden. Diese methodischen Neuerungen sind wichtige Voraussetzungen für weitere Arbeiten zur Herstellung massgeschneiderter Immuntherapeutika.