

# **Antigenverlust und Möglichkeiten der Immuntherapie beim malignen Melanom**

HABILITATIONSSCHRIFT  
zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

Dermatologie und Venerologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Uwe Trefzer  
geboren am 12.01.1962 in Zell

Präsident: Prof. Dr. Christoph Marksches

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. E.-B. Bröcker

2. Prof. Dr. med R. Dummer

eingereicht: 27.01.2006

Datum der Habilitation: 13.11.2006

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>Verzeichnis der zusammengefaßten Anlagen und zugrundeliegende</b>	
<b>Publikationen</b>	<b>8</b>
<b>Zusammenfassende Diskussion</b>	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>17</b>
<b>Literatur</b>	<b>18</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>25</b>

## Zusammenfassung

Antigenexpression ist für Immuntherapien, aber auch für die Immunhistochemie beim Melanom von elementarer Bedeutung. Es wurde hier mit dem monoklonalen Antikörper SM5-1 ein Reagenz generiert und charakterisiert, das die höchste Sensitivität aller bisher beschriebenen Melanomantikörper aufweist und somit gegenüber den Antikörpern gegen gp100, Tyrosinase oder MART-1 große Vorteile hat. Bei Antigen-Expressionsstudien mit großen Fallzahlen zeigten sich konkordante Antigenverluste der Melanom-Differenzierungsantigene von hoher statistischer Signifikanz, was Implikationen für antigenspezifische Immuntherapien hat. Diese konkordanten Verluste schlossen die Cancer Testis Antigene und mAk SM5-1 nicht mit ein. Das Immunoscreening einer Melanomzell cDNA library ergab für das von mAk SM5-1 erkannte Antigen eine Sequenzidentität für humanes Fibronectin mit zwei Isoformen, die die ED-A und die CS1 Regionen beinhalten. Hierbei liegt eine post-translationale Modifikation vor, da das von mAk SM5-1 erkannte Epitop nicht auf mAk SM5-1 negativen Zelllinien zu finden ist, diese aber die Standard Fibronectinform exprimieren. Somit wird diese Melanom-assoziierte Fibronectin Isoform von der Mehrzahl der Melanome exprimiert und kann, ähnlich wie die ED-A Region des Fibronectins möglicherweise als Immuntherapeutikum verwendet werden. Um Antigenverlustvarianten möglichst wenig Einfluss auf eine Immuntherapie zu verschaffen und um eine optimale T-Helfer Zell Aktivierung zu induzieren, wurden zwei klinische Studien einer Fusionsvakzine aus allogenen antigen-präsentierenden Zellen (B-Zellen bzw. DCs) und autologen Tumorzellen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durchgeführt. In beiden Studien zeigten sich Hinweise für durch Vakzine vermittelte Immunreaktionen, entweder inflammatorische Infiltrate (B-Zell Fusionsvakzine) oder Expansion von Tumorantigen-spezifischen CTLs und in-situ Verlust von Tumorantigenen und TAP-1 bei progredienten Metastasen (DC Fusionsvakzine). In beiden Studien wurden einige wenige Patienten beobachtet, die von der Vakzinierung profitierten, sei es durch objektive Tumorrückgänge oder aber durch teilweise lang anhaltende Stabilisierungen der Erkrankung. Bis auf die Entwicklung lokaler Vitiligo wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Gerade die Entwicklung einer Vitiligo unterstreicht den Ansatz der Vakzine, durch die Verwendung ganzer Tumorzellen in Kombination mit Ko-stimulation und T-Helfer Zell Aktivierung Effekte gegen eine Vielzahl von Antigenen zu induzieren, die nicht identifiziert werden müssen.

## ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

27.01.2006

.....  
Datum

.....  
Dr. med. Uwe Trefzer