Wachstumseffekte von Alpha-2 und Gamma-Interferon auf Ovarial- und Mammakarzinomzellen in vitro

Ch.		Marth
I.		Mayer
G.		Gastl ^a
J.		Schiechtl
A.		Rogan
G.		Daxenbichler

Universitätsklinik für Frauenheilkunde (Vorstand: Prof. Dr. O. Dapunt) und

^aUniversitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. H. Braunsteiner)

Dr. Ch. Marth, Universitäts-Klinik für Frauenheilkunde, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck (Österreich)

Interferone sind hochpotente Gewebshormone, welche eine Vielzahl zellulärer Prozesse regulieren. Die antivirale Wirkung und die cytostatischen Effekte erzeugten in den letzten Jahren übersteigerte Hoffnungen in diese neue Medikamentengruppe. Interferone hemmen die Proliferation zahlreicher transformierter Zellen in vitro [1]. Trotz dieser zum Teil dramatischen Effekte war beim Mamma- und Ovarialkarzinom die Wirkung in vivo nicht beeindruckend. Wir haben die Effekte von humanem, gentechnologisch gewonnenem alpha-2 und gamma-Interferon (IFN- α , IFN- γ) auf die Proliferation etablierter Tumorzelllinien untersucht, um an einem in vitro Modell den Wirkungsmechanismus besser verstehen zu lernen.

IFN- α und γ wurden uns freundlicherweise von der Firma Bender, Wien, zur Verfügung gestellt. Die Untersuchungen wurden an 2 etablierten Ovarialkarzinomzelllinien

Mitteilungen zum 1. Hauptthema

43

(1847, 2780 sowie ein Adriamycin-resistenter Klon von 2780) sowie 5 etablierten Mammakarzinomzelllinien (MCF-7, BT-20, ZR-75.1, 734B und Hs578T) durchgeführt. Die Zellen wurden in Minimum Essential Medium mit 10% fetalem Kälberserum als Monolayer gezüchtet. Nach 10–14tägiger Behandlung mit IFN- α oder γ oder deren Kombination (5–500 Einheiten/ml) wurde die Zellzahl mittels eines Coulter Counters, wie kürzlich von uns genauer beschrieben, bestimmt [2, 3].

Von den beiden getesteten Ovarialkarzinomzelllinien (2780 und 1847) beobachteten wir an 2780-Zellen eine deutliche Wachstumshemmung durch IFN- α und γ . Interessanterweise verlor der Adriamycin-resistente Subklon dieser Zelllinie 2780 Adr-res) neben der Sensitivität für dieses Cytostatikum auch die Sensitivität für IFN- α . Das Wachstumsverhalten unter IFN- γ war analog dem Wildtyp. Die 1847-Zellen waren als einzige der von uns untersuchten Zelllinien resistent gegenüber beiden Interferontypen. An 2780-Zellen zeigte die Kombination von IFN- α und γ eine stärkere Wachstumshemmung als das jeweilige IFN alleine. Der beobachtete Effekt war jedoch rein additiv. Alle getesteten Mammakarzinomzelllinien waren empfindlich gegenüber IFN- γ , während nur bei 3 von 5 geprüften Linien (BT-20, MCF-7, Hs578T) die Proliferation durch IFN- α gehemmt werden konnte. Die Kombination von Typ I und II IFN führte auch bei

diesen Mammakarzinomzellen zu einer stärkeren Wachstumshemmung. Interessanterweise konnte diese Wirkungssteigerung auch an den beiden IFN- γ resistenten Zelllinien ZR-75.1 und 734B beobachtet werden. Die Proliferationshemmung war eindeutig dosisabhängig, wobei bereits 5 Einheiten/ml bei den sensitiven Zellen stets einen signifikanten Effekt hervorriefen. Unsere in vitro Ergebnisse zeigen, daß Interferone auch bei Ovarial- und Mammakarzinomzellen wirksam sind. Die Hemmung der Proliferation korreliert jedoch nicht mit anderen Parametern der IFN-Wirkung. So induzierte IFN- γ nur an BT-20 und ZR-75.1 Zellen HLA-DR-Antigene [4], obwohl alle Mammakarzinomzellen im Wachstum gehemmt wurden. Die Proliferationshemmung ging auch nicht mit einer Änderung der Hormonabhängigkeit der Mammakarzinomzellen einher [5], da sowohl Östrogenrezeptorgehalt als auch Ansprechen auf eine Tamoxifenbehandlung unter IFN-Behandlung unverändert blieb. Ausführlichere Studien sind vonnöten, um zu verstehen, weshalb trotz guter in vitro Wirksamkeit bisher enttäuschende klinische Resultate zu verzeichnen waren.

Literatur

- Denz, H.; Lechleitner, M.; Marth, Ch.; Daxenbichler, G.; Gastl, G.; Braunsteiner, H.: J. Interferon Res. 5: 147–157 (1985).
- Marth, Ch.; Daxenbichler, G.; Buehring, G. C; Hofstädter, F.; Dapunt, O.: Bio-chem. Pharmacol. 33: 3951–3956 (1984).
- Marth, Ch.; Mayer, I.; Daxenbichler, G.: Biochem. Pharmacol. 33, 2217–2221 (1984).
- Gastl, G.; Marth, Ch.; Leiter, E.; Gatringer, C; Mayer, I., Daxenbichler, G.; Flener, R.; Huber, Ch.: Cancer Res. (1985), in press.
- Marth
Ch., Mayer
I.; Gastl
G.; Böck
G.; Flener
R.; Huber
Ch.; Daxenbichler
G.: The Interferon System
Raven Press
New York 1985
in press.