Ovarialkarzinomzellen und Interferon: Aspekte eines biologischen Netzwerkes

Ch.		Marth
M.		Brattia
L.C.		Fuith
G.		Daxenbichler

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

Dr. Ch. Marth, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Interferone modulieren im Unterschied zu konventionellen Zytostatika physiologische Prozesse und sind in einem Netzwerk mit anderen Zytokinen eingewoben. Die wichtigsten Interaktionen wurden mit Tumor Nekrosis Faktor Alpha (TNF), Vitamin-A-Säure, Transforming Growth Faktor Beta (TGF- β), sowie Müllerian Inhibiting Substance (MIS) beobachtet. Derartige Wechselwirkungen von physiologisch vorkommenden hormonähnlichen Faktoren können Bedeutung für die Regulation von Differenzierung und Proliferation haben. Normale wie transformierte Ovarialzellen werden durch diese biologischen Modulatoren der Zellantwort aktiviert. An etablierten Tumorzelllinien haben wir einige dieser Prozesse studiert und unser Augenmerk auch auf klinisch möglicherweise relevante Wirkungsverstärkungen gerichtet. Die etablierten Ovarialkarzinomzelllinien OVCAR-3, HTB-77, 2780 und CRL-1572 wurden in einem Monolayer-Zellkultursystem gezüchtet. Nach Behandlung mit IFN-gamma, TNF, Vitamin-A-Säure, Cisplatin (CDDP), oder mit verschiedenen Kombinationen wurde die Zellzahl mittels eines elektronischen Partikelzählgerätes bestimmt. An der Zelloberfläche wurde die Expression von Klasse II Histokompatibilitätsantigenen (HLA-DR), des Tumormarkers CA-125, des Karzinoembryonalen Antigens (CEA) sowie der Antigene der humanen Milchproteine HMFG I und II mittels eines Radioimmunoassays gemessen.

Die Tabelle I gibt einen Überblick über unsere Ergebnisse. IFN hemmte an 3 der 4 Ovarialkarzinomzelllinien das Wachstum. Die Kombination von IFN-gamma mit Cisplatin

Freie Vorträge (Gynäkologie)200

Tabelle I. Effekte einer IFN-gamma Behandlung an Ovarialkarzinomzellen

nul = kein signifikanter Effekt, hem = Hemmung der Proliferation, syn = synergistische Wirkungsverstärkung, add = additive Wirkungsverstärkung, ind = Erhöhung oder Induktion der Antigenexpression.

verstärkte additiv diesen antiproliferativen Effekt, während die gleichzeitige Behandlung mit TNF stets einen Synergismus induzierte. Vitamin-A-Säure und IFN-gamma führen bei Mammakarzinomzellen zu einer dramatischen Wirkungsverstärkung, ein Effekt, der auch an einer der getesteten Ovarialkarzinomzelllinien beobachtet werden konnte. Diese Ergebnisse rechtfertigen den Einsatz von IFN-gamma allein oder in Kombination mit anderen Zytokinen beziehungsweise Zytostatika in der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

Neben den Wachstumseffekten wurde unser Hauptaugenmerk auf die Induktion von tumorassoziierten Antigenen gerichtet. In Analogie zu anderen Systemen konnten wir an den Ovarialkarzinomzellen in Korrelation zum Wachstumseffekt eine gesteigerte Expression von HLA-DR messen. Auch der Tumormarker CA-125 wurde an 2U Zelllinien nach IFN-gamma Behandlung verstärkt exprimiert. Im Gegensatz zu Mammakarzinomzellen wurde das Karzinoembryonale-Antigen durch IFN-gamma nicht beeinflusst. Der Oberflächen-Besatz mit Antigenen

welche vom HMFG-I Antikörper erkannt werden

konnte in ¼ Zelllinien gesteigert werden. Die HMFG-II-Bindung wurde durch IFN-gamma nicht signifi-kant verändert. Die Antikörper CA-125 und HMFG wurden bereits für die radiologische Lokalisation von metastatischen Absiedelungen von Ovarialkarzinomen benutzt. Weiters können Toxin- bzw. Radioligand-konjugierte Antikörper zur Therapie derartiger Läsionen eingesetzt werden. IFN-gamma eröffnet neue Aspekte als Adjuvans zur Erhöhung der Sensitivität und Effektivität derartiger Methoden. Bei der Überwachung von Patienten die mit IFN-gamma behandelt werden

konnte ein Anstieg des Tumormarkers CA-125 beobachtet werden

der nicht das Fortschreiten der Erkrankung bedeutet

sondern durch die Behandlung induziert wird.