

2. Einleitung

2.1. Morbus Hodgkin

2.1.1. Historische Entwicklung

Der englische Arzt Thomas Hodgkin beschrieb 1832 erstmals in seinem Artikel „On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen“ Lymphknotenveränderungen, die im Zusammenhang mit einer Vergrößerung der Milz auftraten (DIEHL et al. 1998). Um die Jahrhundertwende identifizierte der österreichische Pathologe Carl Sternberg und die amerikanische Pathologin Dorothy Reed in diesen Lymphomen die typischen Sternberg-Reed-Zellen und ermöglichten damit eine sichere und reproduzierbare Diagnostik dieser Erkrankung, besonders in Abgrenzung zur Tuberkulose und zur Syphilis. 1947 wurde die erste histopathologische Klassifizierung des Morbus Hodgkin von Jackson und Parker entwickelt. Bereits 1966 legten Lukes und Kollegen eine neue Klassifikation vor, in der 6 prognostisch differente Kategorien unterschieden wurden. Kurz darauf wurden diese 6 Kategorien in der Rye-Konferenz auf 4 Kategorien reduziert: eine lymphozyten-prädominante Form (LP), eine nodulär-sklerosierende Form (NS), einen Mischtyp (MC) und eine lymphozytenarme Form (LD).

2.1.2. Sternberg-Reed-Zelle

Klinisch und histologisch findet man beim Morbus Hodgkin ausgeprägte Zeichen einer entzündlichen Reaktion. Bei der histopathologischen Untersuchung der befallenen Lymphknoten zeigt sich eine geringe Zahl von mehrkernigen Tumorzellen, die Hodgkin-Sternberg-Reed-Zellen. Die einkernige Variante wird als Hodgkin-Zelle bezeichnet. Die klassischen Sternberg-Reed-Zellen besitzen einen meist zwillingsförmig angeordneten Zellkern mit einem großen eosinophilen Nukleolus und einem breiten, meist amphophilen Zytoplasma, wodurch ein eulenaugenartiges Erscheinungsbild entsteht. Umgeben werden diese Tumorzellen von Lymphozyten, Histozyten, Fibroblasten, Plasmazellen und Eosinophilen. Bei den Lymphozyten handelt es sich um aktivierte Helferzellen. Die Hodgkin-Zellen sind B-Lymphozyten, die aus dem Bereich der Keimzentren der Lymphknoten stammen. Immunzytochemisch exprimieren Hodgkin-Sternberg-Reed-Zellen CD15, CD25.

CD30 und CD71. Beim lymphozytenreichen Typ finden sich auch B-Zell-Marker wie CD19 und CD20.



Abb. 1: Hodgkin- Zelle.
Mit charakteristischem Nukleolus (Pfeil)

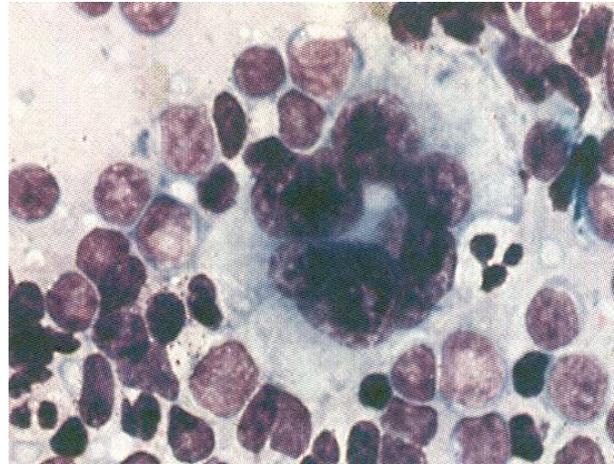


Abb. 2: Sternberg-Reed-Zelle. *In der Mitte charakteristisch gelappter Nukleus.*

2.1.3. Epidemiologie

Die Häufigkeit der Erkrankung variiert in den verschiedenen Ländern der Welt zum Teil beträchtlich. In den westlichen europäischen Ländern und unter der weißen Bevölkerung der USA ist mit 30-40 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner/Jahr zu rechnen, er macht dort rund 1% aller malignen Tumoren aus. Angehörige farbiger Rassen erkranken weit seltener. In Europa und den USA ist in den letzten Jahrzehnten eine auffallende Zunahme der Krankheit zu verzeichnen (GOEBELL et al. 1992). Primär ist der Morbus Hodgkin eine Erkrankung des jungen Erwachsenen. Er manifestiert sich meist zwischen dem 20. –30. Lebensjahr. Einen zweiten Häufigkeitsgipfel kann man um das 60. Lebensjahr beobachten. Die Geschlechterverteilung zeigt eine Dominanz des männlichen Geschlechtes (Verhältnis etwa 3:2).

Die Prognose der Patienten mit Hodgkin-Lymphomen in den frühen und mittleren Stadien ist außerordentlich günstig. Heute werden Heilungen bei über 90% dieser Patienten erreicht (SIEBER et al., 1999).

In den meisten Fällen entsteht die Erkrankung im Bereich der Halslymphknoten (ca. 80%), gefolgt von der Axilla (20%) und der Inguinalregion (15%). Eine Splenomegalie ist bei ca. 20% nachweisbar. Die Symptome gleichen einer Infektionskrankheit, wobei die B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme im Vordergrund stehen. Typisch sind auch Juckreiz oder Schmerzen im Bereich der befallenen Lymphknoten, was manchmal durch Alkohol verstärkt werden kann (sog. Alkoholschmerz).

Die Diagnose der Krankheit wird ausschließlich aus einer großzügigen Lymphknotenbiopsie gestellt. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Diese Klassifikation erfasst die Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen oder extranodalen Herde in Bezug auf die Lokalisation zum Zwerchfell sowie den disseminierten Organbefall. Seit kurzer Zeit gibt es eine neue Einteilung der WHO. Diese orientiert sie sich an histologischen Merkmalen und schlägt vor, den Begriff „Morbus Hodgkin“ gegen „Hodgkin Lymphom“ auszutauschen (FOSS et al. 2000).

2.1.4. Pathogenese

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Es wird eine virale Ursache diskutiert, wobei der Zeitpunkt der Infektion in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter liegen dürfte, da das Virus nur in einem begrenzten Fenster der immunologischen Entwicklung die Erkrankung auszulösen zu scheint (STIEFENHAGEN et al. 1998). Im Mittelpunkt des Interesses steht das Epstein-Barr-Virus, da in den westlichen Ländern 40-60% der Hodgkin-Fälle mit diesem Virus assoziiert sind. Das Virus exprimiert in den befallenen Lymphknoten spezifische latente Genprodukte, wie z.B. ein Membranprotein, welches in verschiedenen Zellkultursystemen die Fähigkeit zur malignen Transformation gezeigt hat. Ebenso scheint dieses virale Protein auch den programmierten Zelltod durch Anschaltung eines Onkogens in humanen Lymphozyten unterdrücken zu können (STIEFENHAGEN et al. 1998). Als weiteres pathologisch relevantes Agens wird das Humane Herpes Virus 8 diskutiert.

2.1.5. Therapie

Eine Hodgkin-Lymphom Erkrankung verlief noch bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts vor allem in den fortgeschrittenen Stadien meist tödlich. Nur ein Teil der

Patienten mit lokalisiertem Befall konnte durch Bestrahlung der betroffenen Areale geheilt werden. Die Ergebnisse der Strahlentherapie wurden in der Folgezeit deutlich verbessert durch die Einführung neuer Bestrahlungsmethoden wie Hochvoltbestrahlung und Linearbeschleunigung und durch den Einsatz der Großfeldtechnik (ARMITAGE, 1995).

Patienten mit disseminierter Erkrankung hatten vor Einführung der Polychemotherapie in der Regel eine schlechte Prognose. Schon kurz nach dem 2. Weltkrieg wurde beobachtet, dass Nitrogen-Mustard bei Hodgkin-Patienten kurzfristige Remissionen hervorrufen kann (ANSEN et al. 2001). Eine extreme Verbesserung wurde in den 60er Jahren erreicht durch das von de Vita und Mitarbeitern am National Cancer Institute der USA entwickelte MOPP-Schema [Mechlorethamin (Mustragen), Oncovin, Procarbazin, Prednison] mit einem rezidivfreien Langzeitüberleben von über 60% (LONGO et al. 1986). In Deutschland wurde später anstelle des Mechlorethamin Cyclophosphamid verwendet (COPP-Schema), aufgrund geringerer toxischer Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit. Auf der Suche nach nicht kreuzresistenten Medikamenten entwickelte die Arbeitsgruppe um Bonadonna in Mailand das ABVD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) (BONADONNA et al. 1982).

Die Behandlung des Morbus Hodgkin hat in den letzten Jahren wesentliche Veränderungen erfahren. Bisher wurde in den frühen Stadien I und II im allgemeinen eine Strahlentherapie im extended field der befallenen wie auch der benachbarten Lymphknoten durchgeführt. Dadurch konnten zwar in 90% der Fälle komplette Remissionen erreicht werden, aber bei einer Rezidivrate von rund 25% (STIEFENHAGEN et al. 1998). Als Folge dieser initialen Strahlentherapie trat bei vielen Patienten ein solider Zweittumor auf mit einer kumulativen Inzidenz von ca. 15 % 20 Jahre nach erfolgter Bestrahlung (KAPLAN et al. 1966). Daher wird nun in praktisch allen Stadien eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie durchgeführt, wie dies bisher in den Stadien III und IV geschehen ist. Dadurch kann die rezidivfreie Überlebenszeit weiter verlängert und die Rate an Spätkomplikationen wie Sekundärtumoren vermindert werden.

Bezüglich der Remissionsraten, dem krankheitsfreiem Überleben und der Toxizität ist die alternierende Therapie mit ABVD und COPP ebenso wie die alleinige ABVD-Therapie der alleinigen Therapie mit COPP überlegen (SIEBER et al. 1998; CANELLOS et al. 1992). Das von der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe etablierte BEACOPP-Schema

(bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison) gilt mittlerweile als Standardtherapie bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien (DIEHL et al. 2003; JOSTING et al., 2004).

Um die Toxizität der Chemotherapie auf die Blutbildung zu verringern, stehen Wachstumsfaktoren (Erythropoetin, G-CSF) zur Verfügung. Einen wesentlichen Fortschritt im Hinblick auf die Verträglichkeit der eingesetzten Medikamente bieten auch die modernen antiemetisch wirksamen Serotonin-Antagonisten (STIEFENHAGEN et al. 1998).

Grundsätzlich sind Hodgkin-Lymphome für eine selektive Zerstörung residueller Tumorzellen durch Antikörper oder Antikörper-gestützte Toxine gut zugänglich. Die Hodgkin-Zellen exprimieren an der Zelloberfläche bestimmte Oberflächenantigene, die nur auf sehr wenigen normalen Körperzellen vorkommen, und die als Zielpunkt für eine selektive Immuntherapie dienen. Bisher wurden erste klinische Studien mit Immuntoxinen und bispezifischen Antikörpern durchgeführt, die sehr ermutigende Ergebnisse zeigten (HARTMANN et al. 2001; SCHNELL et al. 2002).

2.2. Immuntherapie

2.2.1. Allgemeines

Der Gedanke, gezielt das Immunsystem zur effektiven Bekämpfung maligner Zellen zu benutzen, reicht zurück bis in die Anfänge des letzten Jahrhunderts (COLEY et al. 1909). Aber erst die Fortschritte der letzten Jahre in der Entwicklung der Molekularbiologie und der Immunologie führten zu immuntherapeutischen Studien. Dabei steht die Aktivierung des Immunsystems im Vordergrund, um gezielt maligne Zellen zu zerstören. Tumorassoziierte Antigene induzieren meist nur eine schwache Immunabwehr, im Gegensatz zu in den Körper eindringenden Pathogenen. Am ehesten ist dies darauf zurückzuführen, dass Tumorantigene selten neue Antigene darstellen, sondern meist physiologisch vorkommen und demnach auch auf normalen Zellen exprimiert werden (OVERWIJK et al. 1999). Um gegen diese Antigene eine effiziente Immunantwort auslösen zu können, muss die vorhandene immunologische Toleranzschwelle durchbrochen werden.

2.2.2. Aktive Immuntherapie

Zu den aktiven Strategien der Krebsimmuntherapie zählen die tumorspezifische Vakzinierung, unter anderem mit tumorspezifischen Peptiden und Proteinen (OFFRINGA et al. 2000; SUN et al. 1999), und mit Hitzeschock-Proteinen (SUTO et al. 1995; GEORGOPOULOS et al. 1993). Grundlage dieser Impfstrategien ist die aktive Beteiligung und Unterstützung des Immunsystems, um gezielt eine Immunantwort gegen Tumorzellen entwickeln zu können. Die Tumorzelle präsentiert auf ihrer Oberfläche Peptidfragmente der Tumorantigene in Verbindung mit genetisch determinierten MHC-Molekülen und führt so durch die Beteiligung von antigenpräsentierenden Zellen, zu einer Aktivierung von zytotoxischen (CD8+ -) und Helfer (CD4+ -) T-Lymphozyten. Diese aktivieren die T-Zellen, die die Tumorzellen direkt, bzw. indirekt zerstören (SWAIN, 1983). Wesentliche Voraussetzungen für einen Erfolg dieser Strategie sind somit das Vorhandensein immunogener Peptide, die effiziente Präsentation dieser Peptide und ein intaktes Immunsystem, das eine schnelle T-Zellantwort garantiert (RENNER et al. 2002).

2.2.3. Passive Immuntherapie

Zu den passiven Therapiemethoden zählt neben anderem der Einsatz von monoklonalen Antikörpern, worauf im Folgenden näher eingegangen werden soll.

2.2.3.1. Monoklonare Antikörper

Die Geschichte der Antikörper in der Krebsforschung reicht zurück bis 1890. Damals versuchten Hericourt und Richet Krebspatienten mit aus Hunden gewonnenem Serum zu behandeln. Die Entwicklung monoklonaler Antikörper vor über 30 Jahren von Köhler und Milstein hat enorme Möglichkeiten für die in vivo Diagnostik ermöglicht (KÖHLER et al. 1975).

Antikörper entfalten ihre Aktivität durch die Bindung an die Tumorzelle über die Blockade von Signaltransduktionswegen, durch die lokale Initiierung der Komplementkaskade oder

durch die Rekrutierung von Effektorzellen (CLYNES et al. 2000; FLIEGER et al. 2000; SHAN et al. 2000).

1982 wurde erstmals von klinischen Erfolgen mit monoklonalen Antikörpern berichtet. Bei einem Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom konnte eine komplette Remission erreicht werden mit individuell hergestellten anti-idiotypischen Antikörpern (MILLER et al. 1982). Trotz zahlreicher Therapiestudien bei anderen Tumoren bleiben jedoch weitere therapeutische Erfolge aus. Problematisch sind vor allem die hohen Kosten sowie blockierende Antikörper (HAMA = humane Anti-Maus-Antikörper), die regelmäßig nach wiederholter Anwendung auftreten. Die Entwicklung rekombinanter Antikörper Mitte der 90er Jahre als chimäre bzw. humanisierte Antikörper ermöglichte wiederholte Therapiezyklen und verbesserte Produktionsbedingungen ließen zudem eine kosteneffiziente Herstellung benötigter Mengen zu (DILLMAN et al. 1994).

Heute repräsentieren antikörperbasierte Therapeutika einen Gesamtanteil von 25 % an den in der frühen klinischen Forschung befindlichen neuen Produkten. Die amerikanische Gesundheitsbehörde hat bisher neun Antikörper mit unterschiedlicher Indikation zugelassen, mehr als 70 Antikörper befinden sich in Phase1- und -2-Studien (RENNER et al. 2002). Hauptsächlich stellen die hämatologischen Erkrankungen das Einsatzgebiet von monoklonalen Antikörpern dar. Gründe dafür sind vor allem die gute Zugänglichkeit der Tumorzellen, die mit malignen Tumorzellen verbundenen spezifischen Antigene (wie z.B. CD19, CD20, CD30, CD33) und die erhöhte Empfindlichkeit der Tumorzellen auf den durch Antikörper vermittelten Zelltod (DILLMAN et al. 2001). Solide Tumoren scheinen dagegen aus verschiedenen Gründen schwieriger mit monoklonalen Antikörpern zu behandeln zu sein (z.B. Heterogenität der Antigenexpression, Zugänglichkeit und Resistenz gegen humorale/zelluläre Abwehrmechanismen).

Monoklonale Antikörper können ihre Wirkung auf verschiedenen Wegen entfalten (BUSKE et al. 2001) :

- Opsonierung und Vermittlung weiterer Reaktionen (z.B. Pavilizumab beim Respiratory Syncytial Virus)
- Blockade des Zielantigens (z.B. Infiximab bei rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn)
- Direkte Wirkung auf die Zielzelle durch Signaltransduktion (z.B. Rituximab beim Non-Hodgkin-Lymphom)

2.2.3.2. Monoklonale Antikörper in der Morbus-Hodgkin-Therapie

Um Hodgkin-Krebszellen zu zerstören, eignet sich die durch monoklonale Antikörper forcierte Zellyse aus folgenden Gründen: 1) HRS- Zellen exprimieren kontinuierlich eine große Anzahl an möglichen Zielantigenen wie CD25 und CD30.

2) beim humanen Hodgkin Lymphom findet man nur eine geringe Anzahl von malignen HRS-Zellen, dafür aber eine gute Vaskularisierung.

3) die Mechanismen des Zelltodes und die Nebenwirkungen der Antikörper-vermittelten Zellyse sind komplett verschieden von denen der konventionellen Therapie (HORN-LOHRENS et al. 1995; SCHNELL et al. 1995; ENGERT et al. 1990; SCHWAB et al. 1982).

Den größten Innovationsschub auf dem Gebiet der Krebsbehandlung mit Antikörpern erwartet man von neuen Antikörperformaten und Kopplungen der Antikörper an zytotoxische Substanzen wie z.B. TNF- Fusionsproteine (→ CD30-AK + TNF).

2.2.4. Tumor – Nekrose - Faktor (TNF)

Der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) wird von zahlreichen Zelltypen exprimiert als 26 kDa Typ II-Transmembranprotein (memTNF) sowie als lösliche 17 kDa Form (sTNF), die aus der proteolytischen Abspaltung von memTNF resultiert (Old, 1987; Kriegler et al., 1988). TNF wurde vor mehr als 15 Jahren entdeckt, basierend auf seiner Eigenschaft, Tumorzellen in vitro zu zerstören (BONAVIDA et al. 1999; SCHULZE-OSTHOFF et al. 1998) und bei Mäusen mit transplantierten Tumoren zu hämorrhagischen Nekrosen zu führen (CARSWELL et al. 1975). Ebenso wurde er als eine katabolische Substanz identifiziert, die die Expression der Lipoproteinlipase und anderer anabolischer Enzyme supprimiert (BEUTLER et al. 1985).

Hauptvorkommen von TNF sind aktivierte Makrophagen, aber ebenso Lymphozyten, NK-Zellen, Neutrophile, Keratinozyten und Fibroblasten. Den Hauptangriffspunkt von TNF stellt das Endothel dar, wo es zu einer Freisetzung vom Plättchen-Aktivierenden-Faktor kommt. Daneben bewirkt er die Sekretion von verschiedenen Zytokinen und die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen. Diese Eigenschaften, zusammen mit einer Aktivierung des Hyaluronsäuremetabolismus, führen zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität, Aktivierung der Antikoagulanzen und der Leukozytenaggregation. Da TNF-Rezeptoren auf allen Zellen, mit Ausnahme von Erythrozyten exprimiert werden, ist es nicht verwunderlich, dass fast alle

Zelltypen auf TNF reagieren. Somit tötet TNF zwar effizient Krebszellen ab, allerdings verursacht er auch Schäden an gesunden Zellen. Bezüglich des Morbus Hodgkin haben Studien gezeigt, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten der Krankheit und dem Plasmaspiegel an TNF besteht (WARZOCHA et al. 1998).

Im klinischen Bereich erhofft man sich daher durch die Anreicherung von TNF im Tumorstroma eine Tumorzelldestruktion durch folgende Wege: 1) direkte Apoptose 2) hämorrhagische Nekrose 3) Aktivierung von Makrophagen/Granulozyten.

Die Funktion von TNF wird bestimmt durch das Vorhandensein von verschiedenen TNF-Rezeptoren. (BAZZONI et al. 1996). Diese TNF-Rezeptor-Superfamilie ist eine Gruppe von transmembranären Oberflächenrezeptoren, die sowohl TNF- und Lymphotoxin-Rezeptoren beinhaltet, wie auch CD95/Fas/Apo-1, DC40 und CD30 (VASSALLI, 1992; ARMITAGE, 1994; BEYAERT et al., 1994; GRUSS et al., 1995). Diese Gruppe von Rezeptoren kann man funktionell unterteilen in solche, die zur Apoptose der Krebszelle führen, und solche, die das Überleben und die Proliferation der Krebszelle fördern (MESSINEO, 1998). Die zur Apoptose fähigen (u.a. TNF-R1 und Fas) besitzen eine als „death domain“ bezeichnete Region (PAN et al. 1997, KITSON et al. 1996). Durch Oligomerisierung der „death domain“ des Rezeptors mit ähnlichen „death domains“ zyttoplasmatischer Faktoren (FADD und TRADD), kommt es zur Rekrutierung von Caspasen, den zentralen Effektor-Proteasen im Zelltod-Programm (CHINNAIYAN et al. 1995; HSU et al. 1995).

Andere Mitglieder der TNF-Rezeptor-Familie (z.B. TNF-R2 und CD30) besitzen keine „death domain“. Allerdings scheinen auch diese Rezeptoren unter bestimmten Voraussetzungen in der Lage zu sein, Apoptose induzieren zu können (GRELL et al. 1999; DECLERCQ et al. 1998). Im Falle von TNF-R2 und CD30 wurden verschiedene Mitglieder der Tumor-Nekrose-Faktor Rezeptor assoziierte Faktoren (TRAF)-Familie entdeckt, die in die Signalübertragung direkt eingebunden sind über saure Aminosäurereste innerhalb ihrer cytoplasmatischen Domäne (AIZAWA et al. 1997). Möglicherweise bewirken TNF-R2 und CD30 indirekt eine Apoptose, indem sie über eine signalinduzierte Degranulation von TRAF-Proteinen Zellen für den durch TNF-R1 induzierten Zelltod sensibilisieren (DUCKETT et al. 1997).

Bezüglich den protektiven Eigenschaften konnte gezeigt werden, dass der nukleäre Faktor κ B (NF- κ B) eine wesentliche Rolle spielt. Er erweist sich als Zelltod-schützend durch

Aktivierung der Expression von anti-Apoptose-Genen (BEG et al. 1996; LIU et al. 1996; VAN ANTWERP et al. 1996). Der Hauptteil der biologischen Aktivität von TNF, einschließlich programmierter Zelltod, antivirale Aktivität und Aktivierung von NF- κ B, wird über TNF-R1 vermittelt (TARTAGLIA et al. 1991). Membran-gebundenes TNF (mTNF) und lösliches TNF (sTNF) haben unterschiedliche Affinitäten zu den zwei Rezeptortypen, wobei TNF-R2 vorzugsweise mTNF bindet (GRELL et al. 1995). TNF-R2 scheint allerdings eine unterstützende Rolle in der zellulären Antwort auf sTNF zu spielen (SCHULZE-OSTHOFF et al. 1998).

2.2.5. CD30

CD30 ist ein integrales Membranglykoprotein und Mitglied der TNF-Rezeptor Superfamilie. Es unterscheidet sich von anderen Mitgliedern der TNF-Rezeptor-Familie durch eine hohe Anzahl von ATCC-Wiederholungen in der Sequenz mit einer Längendifferenz von bis zu 550 bp. Es wird angenommen, dass diese ATCC-Wiederholungen am 5' Ende der Promoterregion, die Expression von CD30 regulieren (DÜRKOP et al. 2001). Normalerweise findet man CD30 auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen (GILFILLAN et al. 1998; ELLIS et al. 1996). Es wurde aber auch auf Zellen hämatopoetischen Ursprungs entdeckt, eingenommen den neoplastischen Zellen bei Morbus Hodgkin und dem anaplastischen Großzell-Lymphom (ALCL; MIR et al., 2000). Obwohl seine Funktion zum größten Teil unbekannt ist, nimmt man an, dass es sowohl in Abläufe des Zelltodes als auch der Zellproliferation eingebunden ist (LEE et al. 1996; SMITH et al. 1993).

Der Nutzen des CD30 Antigens als diagnostischer Marker für die Behandlung des Morbus Hodgkin ist gut belegt und sein hohes spezifische Expressionsprofil hat zur Etablierung dieses Antigens als ein idealer Zielpunkt für die Immuntherapie geführt (ANAGNOSTOPOULOS et al. 2000, SCHNELL et al. 1995). CD30 Antikörper haben bereits Erfolge gezeigt bei in vitro und in vivo Versuchen mit hämatologischen Erkrankungen wie dem ALCL . Allerdings konnte kein Wachstumsstopp der CD30 positiven Hogkin-Zellen erzielt werden. Beobachtungen von GRUSS et al. zeigten sogar, dass das Wachstum der HD-Zellen durch den CD30- Antikörper stimuliert wurde.

2.3. Thema der Arbeit

Diese Arbeit beschreibt die Klonierung eines Immunzytokins, d.h. eines Fusionsproteins aus einem monoklonalen Anti-CD30-Antikörper und TNF, dessen Expression in einem transienten HEK293-Zellkultursystem sowie erste in-vitro-Untersuchungen zur Charakterisierung der biologischen Aktivität.