

In der Pharmakotherapie von Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen sind in den vergangenen Jahren wesentliche Erfolge erzielt worden: So können grundlegende Mechanismen der Arteriosklerose heute mit Hilfe von Medikamenten wirksam beeinflusst werden; neue effektive Zytostatika haben die Prognose von Tumorpatienten verbessert. Doch scheinen die Möglichkeiten einer medikamentösen Intervention auf diesen Gebieten bei weitem nicht ausgeschöpft. Bei einer Presseveranstaltung Mitte Juni im britischen Manchester haben führende Wissenschaftler des Pharmaunternehmens ICI Einblick in aktuelle Forschungsprojekte gegeben.

Eine neue zytostatisch wirksame Substanz hat Dr. Andrew Wright von der Abteilung für Biowissenschaften im ICI-Pharma-Forschungszentrum Alderley Park vorgestellt. Mit DO 490 sollen kolorektale Karzinome künftig möglicherweise effektiver behandelt werden können als bisher. Das Immunotoxin, bei dem gegen Tumorzellen gerichtete Antikörper mit einem aggressiven Zellgift gekoppelt wurden, sei hochspe-

Kardiologie und Onkologie

Aktuelle Forschungsprojekte bei ICI

zifisch, so Wright, und bewirke bei vertretbaren Nebenwirkungen eine rapide Tumorrogression. „Bisher wurden tumorspezifische Antikörper im Grunde nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt.“ Mit DO 490 sei es nun gelungen, einen spezifischen, gegen Oberflächenantigene gerichteten Antikörper zur Therapie von Dickdarntumoren nutzbar zu machen, erklärte der Wissenschaftler.

Wirksames Agens ist die gentechnisch hergestellte A-Kette der Substanz Rizin, ein hochtoxischer Eiweißbestandteil aus dem Samen des Wolfsmilchgewächses *Ricinus communis*. Das Gift hemmt in den Zellen die Proteinsynthese. Die hohe Wirksamkeit von DO 490 ist nach Darstellung von Wright nicht nur in ihrer Spezifität und Toxizität begründet; im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika sei die Substanz in der Lage, Tumorzellen auch außerhalb der Zellteilungsphase zu vernichten.

Die Wirksamkeit des neuen Immunotoxins wurde an Mäusen mit schnell wachsen-

den Karzinomen getestet. Mit täglich drei Injektionen kam es bei den Tieren binnen weniger Tage zu einer beeindruckenden Tumorrückbildung, zum Teil sogar zur vollständigen Remission. Nach Aussage von Wright soll in einigen Monaten mit der klinischen Testung des Immunotoxins begonnen werden.

Über einen möglichen neuen Weg zur medikamentösen Behandlung und Prophylaxe der Arteriosklerose berichtete Dr. David Tuffin, Abteilungsleiter der Herz-Kreislauf-Forschung I. Ziel des Projektes ist es, die Krankheitsmechanismen in der Gefäßwand näher zu erforschen und Möglichkeiten zu erarbeiten, um diese pathologischen Prozesse auf Zellebene medikamentös zu beeinflussen. Im Mittelpunkt der Arbeiten stehen Mediatoren, die – freigesetzt aus Thrombo- und Leukozyten, Endothel- oder glatten Muskelzellen – an der Wanddestruktion, Thrombusbildung und dem Prozeß der Gefäßokklusion beteiligt sind. Als wichtiger Ansatzpunkt für ei-

ne mögliche Pharmakotherapie sieht Tuffin sogenannte „sticky molecules“; dabei handelt es sich um Glykoproteine, die aus den Endothelzellen der Blutgefäße freigesetzt werden und über spezielle Rezeptoren wesentlich an Thrombozytenadhäsion und -aggregation beteiligt sein sollen. Tuffin und seine Mitarbeiter suchen derzeit nach geeigneten Substanzen, um die „Haftrezeptoren“ für „sticky molecules“ zu blockieren und den Prozeß der Arteriosklerose auf diese Weise aufhalten zu können.

Eine plausible neue Strategie zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit präsentierte Dr. Barry Cox von der Abteilung Herz-Kreislauf-Forschung III: Er und seine Mitarbeiter testen derzeit eine Substanz D 7288, die den Sauerstoffverbrauch des Myokards durch Senkung der Herzfrequenz mindern soll, ohne dabei das Herzzeitvolumen zu beeinflussen. Als Vorteile einer solchen Therapiemöglichkeit erachtet der Wissenschaftler vor allem eine verbesserte Belastbarkeit sowie mehr Sicherheit bei obstruktiven Lungenerkrankungen und bei Herzinsuffizienz. Dr. med. Ulrike Hennemann

Seit langem ist bekannt, daß das menschliche Immunsystem sehr variabel auf Infektionen und Antigenkontakte reagieren kann. Kommt es in manchen Fällen zu einer starken Antikörperantwort, so dominiert in anderen Situationen eine zelluläre Abwehrreaktion. Mittlerweile ist deutlich geworden, daß die Immuneffektorfunktionen durch bestimmte Subpopulationen gesteuert werden, die dem T-Helfer (TH)-Zell-System angehören.

Subklone der T-Helfer-Zellen

Von immunisierten Mäusen wurden 1986 Klone CD4-positiver T-Lymphozyten isoliert, die sich von ihrem Phänotyp her durch ein unter-

Regulation der Immunantwort durch Subklone von T-Lymphozyten

schiedliches Muster freigesetzter Zytokine auf einen geeigneten Reiz hin unterscheiden. Die Mehrzahl der Klone gehörte dem TH1- und dem TH2-Typ an (6, 13), die beide Interleukin (IL)-3 und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) sezernieren. Während TH1-Zellen die Fähigkeit zur Synthese von IL-2, Tumornekrosefaktor (TNF)-beta und Interferon (INF)-gamma besitzen, sezernieren TH2-Lymphozyten IL-4, IL-5, IL-6 und Cytokine Synthesis Inhibitory Factor (CSIF). In geringerer Menge fand man weitere Klone, die durch intermediäre Zytokin-

ausschüttungsmuster gekennzeichnet sind. In letzter Zeit wurde gezeigt, daß die murinen Phänotypen der Zytokinsekretion auch beim Menschen existieren (10).

Funktionelle Bedeutung der T-Zell-Subpopulationen

Durch ihr Zytokinsekretionsmuster können TH1-Lymphozyten bei Antigenkontakt nur eine geringe B-Zell-Hilfe leisten. Andererseits wirkt das von ihnen freigesetzte IFN-gamma als Mediator einer Hypersensitivitätsreaktion vom Typ IV nach Gell und Coombs, was eine effektive

Maßnahme gegen intrazelluläre Keime darstellt (13). TH2-Zellen hingegen können über IL-4 die IgE- und IgG1-Synthese (9, 11) und über IL-5 die IgA- und IgM-Produktion steigern. IL-3 und IL-4 fördern die Differenzierung und Proliferation von Mastzellen, und IL-5 ist ein Wachstumsfaktor für eosinophile Granulozyten (12). Daraus resultiert die Bedeutung der TH2-Subpopulation für die Bekämpfung extrazellulärer Keime und für allergische Erkrankungen (2).

Kreuzregulation der T-Helfer-Zell-Antwort

Bei starken Immunantworten findet sich entweder eine zelluläre oder eine hu-

morale Reaktion, aber nicht beides zusammen, was damit zusammenhängt, daß sich die für diese Reaktionen verantwortlichen TH1- und TH2-Subpopulationen gegenseitig supprimieren. Von TH1-Zellen ausgeschüttetes IFN-gamma verhindert eine TH2-Antwort, während ein bis vor kurzem noch nicht genau definierter Faktor (CSIF) der TH2-Lymphozyten den TH1-Klon inhibiert. CSIF wurde 1989 als Polyprotein von 176 Aminosäuren charakterisiert, welches als verschieden stark glykosyliertes Homodimer mit einem Molekulargewicht von 35 000 bis 40 000 sezerniert wird (6). Mittlerweile wird CSIF als IL-10 zu den Interleukinen gezählt. IL-10 wirkt nicht direkt inhibierend auf TH1-Zellen, sondern auf noch ungeklärte Weise über Makrophagen, die das prozessierte Antigen auf ihrer Oberfläche zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse II den T-Lymphozyten präsentieren (3).

Wirkungen des IL-10

Neben der Makrophagen-vermittelten Hemmung der TH1-Subpopulation wurden in letzter Zeit noch weitere Wirkungen des IL-10 entdeckt. So ist es ein Kofaktor für die Ausdifferenzierung von zytotoxischen T-Zellen (1). Genauso übt es einen verstärkenden Effekt auf die Mastzellproliferation und -differenzierung aus, die von IL-3 und IL-4 induziert wird (14).

Mastzellen sind ihrerseits eine potente Zytokinquelle (5) und können vermutlich über die Sekretion von IL-10 die Bildung von TH2-Lymphozyten aus Vorläuferzellen steuern. Dies unterstreicht die wichtige Rolle, die IL-10 nach heutiger Ansicht in der Pathogenese allergischer Erkrankungen einnimmt: TH2-Zellen und Mastzellen können sich gegenseitig in ihrer Proliferation positiv beeinflussen, und dabei ist IL-10 ein zentraler Faktor. Im Gegenzug ist wahrscheinlich

auch hier IFN-gamma der Antagonist des IL-10 und fördert die Entstehung von TH1-Lymphozyten.

Kürzlich wurde gefunden, daß IL-10 nicht nur die T-Zell-Antwort über Wirkung auf den antigenpräsentierenden Makrophagen reguliert, sondern auch eine direkte Wirkung auf diesen Zelltyp ausübt, indem es die Synthese

und Sekretion von IL-1beta, IL-6 und TNF-alpha durch aktivierte Makrophagen hemmt (4, 8). Somit scheint IL-10 auch ein wichtiger Modulator akuter entzündlicher Antworten zu sein.

In den ersten In-vivo-Experimenten an parasitär infizierten Mäusen konnte ein monoklonaler Antikörper gegen IL-10 die TH2-Reaktion

mit Bildung der entsprechenden Zytokine verhindern (7).

Schlußfolgerungen

IL-10 scheint nach den geschilderten experimentellen Erkenntnissen ein Schlüsselzytokin für die Induktion einer TH2-Antwort des Immunsystems auf einen Antigenreiz hin zu sein. Da sich gerade bei allergischen Zuständen eine überschießende TH2-Reaktion findet, dürfte dieses Interleukin bei solchen Erkrankungen ein vielversprechendes Ziel für pharmakotherapeutische Maßnahmen sein.

Dr. med. Rolf Kubin
Boehringer Mannheim
Präklinische Forschung

Aktuelle Anschrift:
Bayer AG
Klinische Forschung
International
W-5600 Wuppertal

Literaturverzeichnis
beim Verfasser

AIDS-Test mit Immunfluoreszenz

Einen indirekten Immunfluoreszenz-Test zum schnellen und eindeutigen Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1, dessen Ergebnis nach maximal neunzig Minuten vorliegt, hat die Firma Waldheim Pharmazeutika, Wien, entwickelt. Die Produktion des Testkits im Pharmawerk von Waldheim im burgenländischen Neufeld an der Leitha ist zur Einfuhr in die USA

zugelassen, wo Viral Testing Systems Corp., Houston/Texas, den Test als Fluorognost HIV-1 IFA vertreibt. In US-Studien wurde er bereits an mehr als 10 000 Blutspendern erprobt. Dort gilt der auch als Suchtest geeignete Fluorognost-HIV1 als Bestätigungstest mit Screening Option. In Europa ist dieser AIDS-Test derzeit in Österreich, Deutschland und in der Schweiz zugelassen. Er wird außerhalb der Vereinigten Staaten unter dem Namen Waldheim IFA Anti-HIV1 vertrieben. MT

Ein tragisches Unglück hat am 7. August 1992

Dr. med. Rolf-Eckart Hoch

Bundsvorsitzender des Berufsverbandes
der Praktischen Ärzte und Ärzte für Allgemeinmedizin
Deutschlands (BPA) e. V.

und

Dr. med. Irmela Hoch

aus unserer Mitte gerissen.

Wir werden ihnen ein ehrendes Gedenken bewahren.

Unsere tiefe Anteilnahme gilt den Hinterbliebenen.

MED. KOMM.

Gesellschaft für medizinische Kommunikation mbH, Köln