

1.1. Zusammenfassung

Membranständig exprimierte tumorspezifische Antigene können von Antikörpern erkannt werden. Eine steigende Zahl monoklonaler Antikörper befindet sich bereits in der klinischen Anwendung zur Therapie maligner Erkrankungen. So wird beispielsweise der anti-CD20 Antikörper Rituximab sehr erfolgreich in der Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms eingesetzt. Ein Hauptziel der tumorimmunologischen Forschung liegt in dem Bereich der Antikörpermodifikation, um eine Maximierung des therapeutischen Effekts zu erreichen. Neben der Antikörper-vermittelten zellulären Zytotoxizität (ADCC) und der direkten Antikörperwirkung auf die maligne Zelle (z.B. Apoptoseinduktion, Blockade wichtiger Signalwege), ist die Komplementaktivierung (CDC) ein wichtiger Mechanismus der durch Antikörper ausgelösten anti-Tumor-Effekte. Die Effektivität der komplementvermittelten Tumorzell-Lyse ist von der jeweiligen Antikörperklasse bzw. -subklasse abhängig. Da IgM-Antikörper wesentlich effektiver als IgG-Antikörper das Komplementsystem aktivieren, könnte der Einsatz eines IgM-Antikörpers zur Verbesserung der Tumorthherapie beitragen.

Die akute myeloische Leukämie ist häufigste akute Leukämie im Erwachsenenalter. Das CD33-Antigen stellt ein gutes therapeutisches Target dar, weil es bei annähernd 85% aller Patienten auf der Oberfläche der leukämischen Blasten, nicht aber auf normalen pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen, exprimiert wird.

In dieser Arbeit wird die Effektivität eines anti-CD33-IgG- mit einem anti-CD33-IgM-Antikörper hinsichtlich der Komplementaktivierung verglichen. Zur Herstellung wurden zunächst die eukaryontischen Expressionsvektoren für die Leicht- und Schwereketten des IgM-Antikörpers kloniert und sequenziert. Ein transientes Expressionssystem, basierend auf HEK 293-EBNA-Zellen, ermöglichte die rasche Herstellung kleiner Mengen rekombinanten Proteins (IgM-Hexamer), das anschliessend säulenchromatographisch aufgereinigt wurde. Die beiden unterschiedlichen Antikörperformate ließen sich korrekt exprimieren und zeigten durchflusszytometrisch keine wesentlichen Affinitätsunterschiede. Im Zytotoxizitätsassay erwies sich das IgM-Antikörperformat als effektiver in Bezug auf die komplementvermittelte Zelllyse. Dieser Unterschied war schon beim Einsatz gleicher Antikörperkonzentrationen sichtbar und wurde beim isomolaren Vergleich beider Formate noch deutlicher. Das IgM-Antikörperformat ist aufgrund der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse ein interessanter Ansatzpunkt zur Verbesserung der Tumorthherapie mit monoklonalen

Antikörpern. Ob sich diese *in vitro* gezeigten Ergebnisse auch *in vivo* in eine effizientere Tumorthherapie übersetzen lassen, sollte in einem nächsten Schritt im Tiermodell überprüft werden.