

läßt sich feststellen, daß auch die Analytik von Pharmaka durch externe Qualitätssicherung erfolgreich unterstützt werden kann und sollte.

Möglichkeiten und Grenzen des Gebrauchs von Tumormarkern

S. von Kleist

Institut für Immunbiologie der Universität Freiburg

Ebensowenig, wie es *den* Krebs gibt, gibt es *den* Tumormarker. Vielmehr sehen wir uns einer wachsenden Fülle von Tests gegenüber, die aber nicht alle gleich gut geeignet sind, das Auftreten von Rezidiven von Neoplasien bei Patienten zuverlässig und frühzeitig anzuzeigen. Da es bislang weder absolut krebspezifische, noch absolut organspezifische Tumormarkertests gibt, ist es wichtig, je nach vorliegendem Karzinom, den geeigneten Test anzuwenden, dessen Grenzen man möglichst kennen sollte. So ist es z. B. völlig sinnlos, bei Mammakarzinomen den AFP-Nachweis führen zu wollen, der sich hingegen bei Testistumoren hervorragend bewährt. Das CEA hat sich als überlegener Marker besonders für Intestinaltumoren hervorgetan. Bei diesen und anderen soliden Malignomen (Lunge, Brust, Ovarial), bei denen es mit Sicherheit den ausgebreiteten Tumor signalisiert, liegt sein Hauptanwendungsgebiet – und dies gilt für die Mehrheit der bekannten Markersubstanzen – in der postoperativen Überwachung des diagnostizierten Krebspatienten zur frühstmöglichen Entdeckung von Rezidiven und zur Erfolgsbeurteilung der eingeschlagenen Therapie.

Schrifttum:

VON KLEIST, S.: Das karzinoembryonale Antigen (CEA). Biologische Grundlagen und klinische Anwendung. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1983.

Neue Tumormarker mit monoklonalen Antikörpern (CA 19-9/CA 125)

R. Lamerz

Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, Universität München, FRG

In einem Übersichtsreferat werden die relevanten Befunde verschiedener Untersuchergruppen über zwei neue Tumormarker vorgestellt.

Ein gastrointestinaler Cancer Antigen (GICA) wurde mittels eines monoklonalen Mäuse-Antikörper (1116NS-19-9; IgG₁) gegen eine humane Colonkarzinom-Zelllinie (SW 1116) gefunden und in gastrointestinalen Zellkulturen, durch Immunperoxidase-technik in colorectalen, Magen- und Pankreas-Adenokarzinomen sowie immunfluoreszenzoptisch im Gastrointestinaltrakt von Fetten und Neugeborenen nachgewiesen. Bei dem Antigen im Tumor handelt es sich um ein Monosialogangliosid, das sialysierte Lacto-N-fucopentaose II (Hapten der Le^a-Blutgruppenderminante) enthält, bei dem im Serum zirkulierenden Antigen im ein Mucin. Mit einem kommerziellen immunradiometrischen Assay liegen 99% der Normalserumspiegel unter 37 U/ml. Höchste Konzentrationen und Inzidenzraten zeigen sich bei rund 80% von Patienten mit Pankreaskarzinom, in 50% bei Patienten mit Magen- und Colonkarzinom, dagegen nur in 5–10% der Fälle mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen.

Der monoklonale Mäuse-Antikörper OC 125 (IgG₁) – hergestellt gegen eine epitheliale Ovarialkarzinom-Zelllinie (OVCA 433, papilläres seröses Zystadenokarzinom) reagiert immunhistologisch mit einem Oberflächen-Antigen auf Ovarialtumorzellen des serösen, clear cell, endometrioiden und indifferenzierten Typs und auf fetale Epithelzellen (Müllersche Gänge, Endometrium, Endozervix, obere Vagina). Mit einem kommerziellen immunradiometrischen Assay liegen 99% der Serumspiegel von Normalpersonen unter 35 U/ml; darüber finden sich die Serumspiegel von Patientinnen mit Ovarialkarzinom (80%), von Patienten mit nicht-gynäkologischen malignen Erkrankungen (Pankreas-Ca 50–60%, Bronchial-Ca 30%, Mamma-Ca/colorectales Ca 10–20%) und nur von 6–10% der Fälle mit benignen Erkrankungen.

Poly- und monoklonale Antikörper: Bedeutung für die Diagnostik

L. Thomas

Krankenhaus Nordwest, Zentrallabor, Frankfurt

Der Basismechanismus immunchemischer Untersuchungen ist die Antigen-Antikörper-Reaktion. Die aus Körperflüssigkeiten zu bestimmenden Substanzen oder an Zellen zu identifizierenden Strukturen haben in der Nachweisreaktion Antigenfunktion. Voraussetzung zur Identifizierung und Konzentrationsbestimmung des Antigens ist, daß der verwendete Antikörper mit hoher Spezifität und Affinität mit einem Epitop reagiert. Epitope sind kleine Bereiche der zu bestimmenden Substanz, die typischerweise aus 4–8 Aminosäuren- oder Zuckerresten bestehen. Großmolekulare Substanzen wirken immunogen und haben normalerweise viele Epitope, niedermolekulare Substanzen wirken erst nach Kopplung an ein Protein immunogen (Hapten), sie haben nur ein oder wenige Epitope.

Antikörper werden von B-Zellen, bzw. ihren Nachfolgern, den Plasmazellen, gebildet. Nach der Theorie von Burnet produziert die B-Zelle nur einen Antikörper definierter Spezifität nach Antigenkontakt. Da die zu bestimmenden Substanzen, mit denen Tiere zur Bildung korrespondierender Antikörper immunisiert werden, gewöhnlich viele unterschiedliche Epitope haben, werden viele B-Zellen stimuliert und es resultiert eine polyklonale Immunantwort. Gewonnen wird ein polyklonales Antiserum, bestehend aus einer heterogenen Antikörperpopulation, die in unterschiedlicher Affinität und Spezifität mit der zu bestimmenden Substanz reagieren. Zur Reduzierung von Kreuzreaktivitäten werden nach der Gewinnung des Antiserums hochspezifische Antikörper durch aufwendige Trennverfahren gewonnen.

Trotzdem besteht die zur Diagnostik eingesetzte Antikörperfraktion noch aus Subpopulationen, die mit den unterschiedlichen Epitopen der zu bestimmenden Substanz reagieren. Je nach angewandter immunchemischer Technik ist dies vorteilhaft oder von Nachteil. Polyklonal gewonnene Antikörper erlauben nicht die Standardisierung von Testmethoden und haben nur eine mäßige Reproduzierbarkeit, da die gewonnene Antikörperfraktion von Tier zu Tier und sogar in verschiedenen Blutentnahmen beim gleichen Tier variiert.

Monoklonale Antikörper haben eine hohe Spezifität ohne Kreuzreaktionen. Es handelt sich um Antikörper einer Klasse und eines Typs, die von B-Zell-Hybridomen gebildet werden. Sie entstammen einer Antigen-sensibilisierten B-Zelle, die in vitro mit einer Myelomzelle fusionierte. Die Hybridome können in vitro kultiviert werden und enthalten die genetische Information und die Vorteile der Elternzellen; unbegrenzte Vermehrung der Myelomzelle und damit Unsterblichkeit sowie Antikörperbildung vorherbestimmbarer hoher Spezifität. Bei der Hybridomtechnik zur Gewinnung von Antikörpern werden Tiere immunisiert, sensibilisierte B-Zellen der Milz entnommen und in vitro mit Myelomzellen inkubiert. Es entstehen mehrere Hybridome, die in Abhängigkeit von den Epitopen des Immunogens verschiedene Antikörperspezifitäten bilden. Aus der Zellkultur wird dasjenige Hybridom selektioniert, das den für die immunchemische Untersuchung optimalen Antikörper sezerniert.

Diagnostisch bietet sich die Anwendung monoklonaler Antikörper zur Erkennung von Zelloberflächenmarkern, für den Radio- und Enzymimmunoassay an. Für gewisse immunchemische Tests, wie die Immunelektrophorese die radiale Immundiffusion oder die Komplementbindungsreaktion sind homogene Fraktionen monoklonaler Antikörper nicht anwendbar.

Recent development of new tumor marker assays

Joseph T. Tomita

Abbott Laboratories

Several new tumor marker assays have recently been developed. These include a double-monoclonal antibody assay for CEA and two novel immunoassays for estrogen receptor and terminal deoxynucleotidyl transferase, a marker for leukemia.

The new double-monoclonal assay for CEA, based on the use of monoclonal antibodies specific for two different antigenic