Autokrine und parakrine Wachstumsregulation des malignen Melanoms durch Zytokine

K. Krasagakis

Autocrine and Paracrine Growth Regulation of Melanoma by Cytokines

Preisarbeit

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die autokrine und parakrine Wirkung von Zytokinen auf das Wachstum des malignen Melanoms zusammengefasst. Maligne Melanomzellen sind in der Lage, eine Vielzahl von Zytokinen zu synthetisieren. Zu diesen zählen der Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) und die Melanoma Growth Stimulatory Activity (MGSA)/Interleukin-8 (IL-8), die autokrin das Wachstum der Melanomzellen stimulieren. Der Transforming Growth Factor-β (TGF-β) und das IL-6, die ebenfalls autokrin von Melanomzellen produziert werden, erwiesen sich als potente Wachstumsinhibitoren normaler Melanozyten, während sie die Proliferation von Melanomzellen nicht beeinflussten oder sogar stimulierten. Der Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) erwies sich als potenter Wachstumsinhibitor normaler Melanozyten, während der antiproliferative Effekt bei Melanomzellen geringer war. Demgegenüber zeigte IFN-β eine konstant starke antiproliferative Wirkung auf normale Melanozyten und maligne Melanomzellen. Andererseits hemmten IFN-α und IFN-γ, welche auf normale Melanozyten kaum antiproliferativ wirksam waren, das Wachstum von Melanomzellen stark. Diese Befunde zeigen eine selektive, antiproliferative Funktion von IFN-α und IFN-γ auf maligne Melanomzellen. Die immunmodulatorische Wirkung der untersuchten Zytokine mit Veränderung der Expression von HLA-Klasse I und II sowie von ICAM-1 war nach Behandlung von Melanozyten mit IFN-γ und TNF-α besonders ausgeprägt. Die bis heute gewonnenen Erkenntisse stellen ein komplexes Zytokinnetzwerk dar, welches Proliferation und Differenzierung von Melanomzellen steuert, und bilden die Grundlage für neuere Therapieansätze des malignen Melanoms. Diese Ansätze zentrieren sich in den letzten Jahren auf Wachstumsfaktorinhibitoren und Signaltransduktionsinhibitoren, und in der Erprobung neuer Zytokinkombinationen oder in Zusammenhang mit Multipeptidvakzinen.

Abstract

The present work summarizes data on the autocrine and paracrine growth regulation of melanoma by cytokines. Melanoma cells produce several cytokines, including the basic fibroblast growth factor (bFGF), and the melanoma growth stimulatory activity (MGSA) / Interleukin 8 (IL-8) which stimulate the growth of melanoma cells in an autocrine fashion. Transforming growth factor-β (TGF-β) and IL-6, which are also produced by melanoma cells, potently inhibited normal melanocyte growth, whereas they did not influence or even stimulated the proliferation of melanoma cells. Tumor necrosis factor-α (TNF-α) was shown to be a potent inhibitor of normal melanocyte growth, whereas the antiproliferative effect on melanoma cells was moderate. On the contrary, IFN-β showed a constantly strong antiproliferative action on normal melanocytes and melanoma cells. On the other hand, IFN-α and IFN-γ which exerted minor effects on normal melanocyte proliferation, strongly suppressed melanoma cell growth. These findings demonstrate a selective, antitumoral activity of IFN-α and IFN-γ against melanoma cells. The immunomodulatory action of the investigated cytokines with modulation of HLA class I expression and of ICAM-1 was more pronounced in the case of IFN-γ and TNF-α. These findings show that melanoma cell growth and differentiation are regulated by a complex cytokine network, and form the basis for newer treatment strategies in melanoma. These recently focus on growth factor inhibitors and signal transduction inhibitors, as well as on new cytokine combinations either alone or together with multipeptide vaccines.

Institutsangaben
Hautklinik, Universitätskrankenhaus Heraklion, Universität Kreta, Griechenland

Korrespondenzadresse
Dr. med. Konstantin Krasagakis · Hautklinik, Universitätskrankenhaus Heraklion · GR-71110 Heraklion · Griechenland · E-mail: krasagak@med.uoc.gr

Bibliografie
Akt Dermatol 2004; 30: 534–538 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
DOI 10.1055/s-2004-826128 · ISSN 0340-2541

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Der Begriff des Zytokins

Der Begriff Zytokin umfasst eine Gruppe von Polypeptidsubstanzen, die Wachstum und Differenzierung von Zellen im Gewebe regulieren. Anfangs wurden diesen Substanzen zellspezifische Eigenschaften zugeschrieben und entsprechende Namen vergeben, wie z. B. Epidermal Growth Factor wegen seiner Eigenschaft, das Wachstum von Epithelzellen zu stimulieren. In der nachfolgenden Zeit konnte gezeigt werden, dass Zytokine eine Vielzahl von unterschiedlichen Zellarten stimulieren können. Beispielsweise fördert der Fibroblast Growth Factor nicht nur das Wachstum von Fibroblasten, sondern auch die Proliferation von Keratinozyten und Melanozyten *in vitro*. Trotz dieser Erkenntnisse wird üblicherweise jedes neu entdeckte Zytokin in Anlehnung an die Zielzelle benannt. Nach diesem Prinzip werden Zytokine in folgende Gruppen unterteilt: (a) Wachstumsfaktoren sind Zytokine, die hauptsächlich die Funktion anderer als Immunzellen beeinflussen, (b) Interleukine sind Zytokine mit der Hauptaufgabe der Regulation von Leukozyten, während (c) Interferone aufgrund ihrer antiviralen Wirkung benannt wurden. Die Zytokinproduktion wird in der Regel lokal geregelt, und da Zytokine sehr potente Substanzen darstellen, unterliegen sie vielfältiger und strenger Produktions-, Aktivierungs- und Inaktivierungskontrollen. Zytokine üben überwiegend autokrine und parakrine Wirkungen bereits in nanomolaren Konzentrationen über Hochaffinitätsrezeptoren aus. Unter autokriner Wirkung versteht man den Effekt, den ein Zytokin an einer bestimmten Zelle hervorruft, die dieses Zytokin selbst produziert. Dies setzt zum einen die Produktion des Zytokins und auch die Expression des entsprechenden Rezeptors auf derselben Zelle voraus. Parakrine Effekte ergeben sich, wenn das Zytokin von einer anderen Zelle als der Zielzelle produziert wird. In der Regel wird das parakrin wirkende Zytokin von einer der Zielzelle benachbarten Zelle sezerniert. In seltenen Fällen wird das Zytokin an die Blutbahn abgegeben und übt seine Wirkung somit über eine endokrine Zellregulation aus.

Die Bedeutung von Zytokinen beim Wachstum von Krebszellen

Im gesunden Gewebe unterliegt das Wachstum von Zellen einer strengen Kontrolle. Gutartige Zellen sind nur unter bestimmten Bedingungen in der Lage sich zu vermehren, z. B. während der Embryogenese bzw. der Gewebedifferenzierung der Epithelien oder im Falle einer Gewebeschädigung. Dies setzt bestimmte exogene Stimuli voraus, die das Wachstum der normalen Zellen anregen und beim Wegfall dieser Stimuli die Zellen in ihrer Ruhezustand zurückkehren lassen. Diese Stimuli sind vielfältig und beinhalten unter anderem verschiedene Nährsubstanzen, Proteine der Extrazellulärmatrix, Polypeptidwachstumsfaktoren und physikalische Kräfte. Die maligne Entartung von Krebszellen dagegen geht unter anderem mit der Entwicklung eines proliferativen Phänotyps einher, welcher zu einer unkontrollierten, von exogenen Stilmuli unabhängigen Proliferation von Tumorzellen führt. Dieser wird hauptsächlich auf die Aktivierung von Onkogenen und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen zurückgeführt. Beide Gene können Proteine kodieren, die den Zellzyklus, d. h. die Stadien, die eine Zelle bis zur Zellteilung durchschreitet, regulieren. Interessanterweise stellen sich viele der bekannten Onkogenprodukte als Zytokine, Zytokinrezeptoren, oder Proteine, die bei der Vermittlung des Zytokinsignals von der Zelloberfläche zum Zytoplasma bzw. zum Zellkern beteiligt sind, heraus. Dies führt ohne exogenen Stimulus zu einer Überproduktion des wachstumsfördernden Zytokins oder zu der Expression eines mutierten, dauerhaft aktivierten Rezeptors, bzw. eines ebenfalls aktivierten Secondmessengers, mit dem Endergebnis einer kontinuerlichen und unkontrollierten Proliferation der malignen Zelle.

Die autokrine Wachstumsregulation des malignen Melanoms

Beim malignen Melanom wurde als einem der ersten Tumoren entdeckt, dass es Faktoren sezerniert, welche transformierende Eigenschaften auf normalen Zellen ausüben [1]. Darüber hinaus, befähigten diese Faktoren Melanomzellen zu einer erhöhten DNS-Synthese und zu einer gesteigerten Proliferation, da sie gleichzeitig Rezeptoren für diese Faktoren exprimierten [2–4]. Ebenfalls war das Ausmaß der Produktion dieser Faktoren so groß, dass diese im Urin von Melanompatienten nachzuweisen waren [5]. Somit wurde das Konzept der autokrinen Wachstumsstimulation auch beim malignen Melanom als ein essenzieller Schritt im Prozess der Karzinogenese bei diesem Tumor etabliert. Diese Theorie erwies sich komplexer als ursprünglich angenommen. Zum einen, weil Melanomzellen eine Vielzahl von unterschiedlichen, gut charakterisierten Zytokine synthetisieren, und zum anderen, weil die Wirkung eines bestimmten Zytokins auf den Melanozyt sich im Verlauf der Transformation zur Melanomzelle ändern kann. Somit beruht die autokrine Wachstumstimulation von Melanomzellen offensichtlich auf der Wirkung (a) mehrerer stimulierender Wachstumsfaktoren bzw. (b) auf dem Verlust der Wirkung wachstumsinhibitorischer Zytokine oder (c) auf der Umwandlung des ursprünglich inhibitorischen Effektes gegenüber normalen Melanozyten auf einen stimulierenden Effekt beim Melanom. Unter diesem Gesichtspunkt wurden als stimulierende autokrine Wachstumsfaktoren im klassischen Sinne der Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) und die Melanoma Growth Stimulatory Activity (MGSA) definiert. Beide Substanzen werden von Melanomzellen, aber nicht von normalen Melanozyten exprimiert. Der bFGF stellt sich als ein natürliches Mitogen für normale Melanozyten dar und wird von Keratinozyten parakrin an die Melanozyten der Haut abgegeben [6]. Der Nachweis des so genannten „autocrine loops" erfolgte für bFGF durch die Hemmung des Melanomzellwachstums mittels spezifischer neutralisierender Antikörper oder Antisense-Oligonukleotide gegen den bFGF, während die Transfektion von Melanozyten mit dem bFGF-Gen zu einem autonomen Wachstum führte [7]. MGSA weist strukturelle Ähnlichkeiten auf und ist zu 50% homolog zum IL-8. MGSA wird von Melanomzellen in der Kultur produziert und stimuliert deren Wachstum [2]. Antikörper gegen MGSA inhibierten das Wachstum von Melanomzellen in der Kultur und supprimierten das Wachstum von Tumoren in immunsupprimierten Mäusen [8]. Das IL-8 wird von Melanomzellen produziert [9], und eine Behandlung von Melanomzellen mit Antisense-Oligonukleotiden gegen das IL-8 hemmte deren Zellproliferation [10].

Zwei weitere Zytokine zeichnen sich durch eine Änderung ihrer Wirkung im Verlauf der melanozytären Transformation aus. Zum

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

einen das Interleukin-6, welches in größeren Mengen nur von malignen Melanomzellen produziert wird [9] und das Wachstum normaler Melanozyten und Melanomzellen aus früh invasiven Primärtumoren hemmt [11,12]. Andererseits sind Melanomzellen aus Tumormetastasen auf die antiproliferative Wirkung von IL-6 resistent. Darüber hinaus bewirkte die Behandlung von Melanomzellen mit Antisense-Oligonukleotiden gegen das IL-6-Gen eine signifikante Hemmung ihres Wachstums [13]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass sich IL-6 im Verlauf der Tumorprogression der Melanozyten von einem parakrinen Wachstumsinhibitor zu einem autokrinen Wachstumsstimulator verwandelt. Ein ähnlicher Wechsel wird auch im Fall des TGF-β beschrieben. TGF-β mRNA wird konstitutiv von Melanozyten und Melanomzellen exprimiert, während das Protein in ausreichenden Mengen nur von Melanomzellen produziert wird [14]. TGF-β besitzt einen negativen Einfluss auf die Proliferation von normalen Melanozyten, Melanomzellen hingegen sind resistent gegen die antiproliferative Wirkung von TGF-β, ohne dass eine Änderung der Rezeptorbindung des TGF-β beobachtet werden konnte [14,15]. Unter bestimmten Bedingungen wirkte TGF-β sogar stimulierend auf die Proliferation von Melanomzellen [12].

Die parakrine Kontrolle des Melanomzellwachstums

Durch die autokrine Produktion von Wachstumsfaktoren erwirbt das maligne Melanom eine weitgehende Unabhängigkeit von exogenen Wachstumsstimuli. Parakrin wirkende Zytokine, entweder aus benachbarten Zellen des Hautepithels (Keratinozyten, Fibroblasten, vaskulären Endothelzellen) oder aus Infiltratzellen des Immunsystems (hauptsächlich Lymphozyten und Monozyten) stammend, übernehmen die Aufgabe der Kontrolle des Melanoms im Rahmen der immunologischen Abwehr gegen den Tumor. Daneben werden viele dieser Substanzen gentechnologisch produziert und in der medikamentösen Therapie des malignen Melanoms eingesetzt. Die Interferone (IFN) sind Zytokine, die ein stark antiproliferatives und immunmodulatorisches Profil aufweisen und am häufigsten in der Therapie des malignen Melanoms eingesetzt werden, entweder als Einzelsubstanzen oder in Kombination mit anderen Zytokinen oder Zytostatika. Anhand ihrer Bindung an unterschiedliche spezifische Rezeptoren werden in Typ I (IFN-α und IFN-β) und Typ II (IFN-γ) Interferone unterschieden. Während das IFN-γ neben seinem antiproliferativen Effekt stärker als alle anderen Interferone den Immunphänotyp von Melanomzellen veränderte [16], waren die Ergebnisse aus den klinischen Studien zur Therapie des Melanoms nicht befriedigend, und das Zytokin fand keinen Eingang in die Behandlung des Melanoms. Es wird postuliert, dass IFN-γ neben der Heraufregulation von HLA-Klasse I und II bzw. ICAM-1-Antigenen, eine Reihe von Melanomprogressionsmarkern induziert [17]. Den stärksten antiproliferativen Effekt auf Melanomzellen in vitro besaß nach unseren Untersuchungen IFN-β [16]. Darüber hinaus hemmen Interferone das Wachstum von Melanomzellen deutlich stärker als dasjenige normaler Melanozyten, was möglicherweise auf eine spezifische antitumorale Wirkung der Interferone zurückzuführen ist [18]. In den klinischen Studien hat sich IFN-α im Vergleich zu den anderen Interferonen am meisten bewährt, sowohl in der adjuvanten Therapie als auch in der Behandlung fortgeschrittener Melanome [19]. Interleukin-2 wird als Einzelsubstanz oder in Kombinationsbehandlungen in der Therapie des malignen Melanoms mit Erfolg eingesetzt. Obwohl die objektiven Ansprechraten sich nicht wesentlich von anderen immunmodulierenden oder zytostatischen Therapien unterscheiden, kennt ein Teil der Patienten, die auf IL-2 angesprochen haben, verlängerte Remissionszeiten. Der Effekt des IL-2 basiert hauptsächlich auf seinen immunmodulierenden Eigenschaften, da es weder von Melanomzellen produziert wird noch einen Einfluss auf die Proliferation der Melanomzellen hat [9]. Andererseits exprimieren Melanomzellen funktionelle IL-2-Rezeptoren, die hauptsächlich eine Modulation von Oberflächenantigenen der Melanomzellen bewirken [20]. Tumor Necrosis Factor-α beeinflusst ebenfalls die Expression von Oberflächenmarkern bei Melanomzellen [21]. Während TNF-α sehr effektiv die Proliferation von normalen Melanozyten hemmt [22], wird nur ein Teil der Melanomzellen dadurch beeinflusst [23]. Darüber hinaus, kann die Anwendung von TNF-α die Selektion von Melanomzellen mit malignerem Phänotyp in vitro hervorrufen [21]. Während TNF-α z.T. aufgrund der Toxizitätseinschränkungen bisher keinen signifikanten Platz in der systemischen Therapie des Melanoms gefunden hat, wurde er in der lokoregionalen Therapie des Melanoms mit Erfolg angewandt und bewirkte in Kombination mit IFN-γ und Melphalan eine Nekrose der Melanommetastasen [24].

Die Entwicklung der Zytokinforschung beim Melanom im letzten Jahrzehnt

Die Zytokinforschung hat sich im letzten Jahrzehnt auf zwei Ziele zentriert: zum einen auf den Zuwachs der Erkenntnisse über die Rolle und die Wirkmechanismen bereits bekannter Zytokine und zum anderen auf die Entdeckung neuer Zytokine in der Karzinogenese und Tumortherapie des Melanoms. Auf dem Gebiet der Tumorgenese des Melanoms berichteten Berking et al. [25] über eine frühe Transformation humaner Melanozyten nach der Überexpression von bFGF in der Haut in Kombination mit Ultraviolet B- (UVB) Bestrahlung. Erst die kombinierte Überexpression von drei Wachstumsfaktoren, nämlich des bFGF, des Stem Cell Factors (SCF) und des Endothelin-3 (ET-3) zusammen mit UVB als Tumorpromotoren, induzierte einen Melanom-ähnlichen Phänotyp in der humanen Haut [26]. Interessanterweise wurde eine aktivierende Mutation des Onkogens BRAF in einem Anteil der Hautproben gefunden. Darüber hinaus zeigte eine weitere Studie, dass die Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) beim Melanom zum einen auf die autokrine Stimulation durch den bFGF und den Hepatocyte Growth Factor (HGF) und zum anderen auf die Mutationen des BRAF zurückzuführen war [27]. TGF-β scheint eine zunehmende Bedeutung für das maligne Melanom zu erlangen. Es konnte gezeigt werden, dass maligne Melanomzellen gegen alle drei autokrin produzierten TGF-β-Isoformen resistent waren [28]. Darüber hinaus führte die autokrine Produktion von TGF-β Isoformen zu erhöhten Serumspiegeln von TGF-β1 und TGF-β2 von Melanompatienten mit Fernmetastasen [29]. In Anbetracht der Abschwächung der direkten Wirkung von TGF-β auf Melanomzellen im Stadium der Metastasierung besitzt möglicherweise die Überproduktion von TGF-β eine parakrine Wirkung. TGF-β ist ein multipotentes Zytokin mit immunsuppressiven, Angiogenesefördernden und Stroma-modulierenden Eigenschaften. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass die lebenslange Therapie

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

mit einem löslichen TGF-β-Antagonisten nebenwirkungsfrei ist und die Entwicklung von Melanommetastasen im Tiermodel verringert [30]. Diese Befunde unterstreichen, dass Zytokininhibitoren an der Schwelle zur klinischen Anwendung stehen. Während die therapeutischen Interventionen mit wachstumshemmenden Zytokinen bereits seit mehreren Jahren im Einsatz sind, waren Behandlungsstrategien mit der Blockade autokriner Wachstumsfaktoren mit Hilfe neutralisierender Antikörper, Antisense-Oligonukleotiden oder löslichen Rezeptoren bisher ausgeblieben. Damit verbunden war die Gefahr, die Produktion andernorts vorhandener, für wichtige physiologische Abläufe notwendige Wachstumsfaktoren zu hemmen oder zu inaktivieren. Als Alternativstrategie versuchte man die Blockierung des Zytokinrezeptors, wie beispielsweise mit dem Einsatz von Antikörpern gegen den IGF-Rezeptor, die das Wachstum von Melanomen im Tiermodell hemmen konnten [31]. Ein ähnliches Therapieprinzip wäre die Hemmung der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren mit Proteinkinase- oder Tyrosinkinaseinhibitoren [32,33]. Das IL-10, das aufgrund seiner immunsuppressiven Eigenschaften von ähnlicher Bedeutung ist wie das Zytokin TGF-β, welches Th-1-Immunantworten hemmt, ist ebenfalls eine potenzielle Zielsubstanz, um ihre Sekretion zu hemmen. IL-10 wurde in Melanomzellkulturen, Melanomläsionen und im Serum von Patienten mit Fernmetastasen nachgewiesen [34,35]. Das Endothelin-1 bewirkt eine parakrine Stimulation von Melanozyten insbesondere nach UV-Bestrahlung, während bei Melanomzellen die Apoptoserate sinkt, auch wenn die Expression der Rezeptoren im Vergleich zu den normalen Melanozyten deutlich verringert ist [36]. Der Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor (HGF/SF) ist ein weiterer Wachstumsfaktor, für den der Nachweis seiner Beteiligung in der Entartung von Melanozyten kürzlich gezeigt werden konnte. Insbesondere konnte eine Expression seines Rezeptors, c-Met, in einem signifikanten Anteil von Melanommetastasen gezeigt werden [37]. Darüber hinaus entwickelten 20% der transgenen HGF/SF Mäuse innerhalb von 15 Monaten primäre kutane Melanome, und etwa 20% davon metastasierten [38]. Das α-Melanocyte Stimulating Hormone (α-MSH) stellt einen weiteren autokrinen Faktor dar [39]. Darüber hinaus ist das Gen für den Melanocortin 1 Receptor (MC1R) sehr polymorph, und bestimmte Allelvarianten sind mit rotem Haar, epithelialem Hautkrebs und Melanom assoziiert [40]. Möglicherweise ist dies auf eine Empfindlichkeit humaner Melanozyten zu der DNA-schädlichen Wirkung der UV-Bestrahlung zurückzuführen [41].

Bis heute besitzen die gentechnologisch hergestellten Zytokine der Interferon-Familie, das Interleukin-2 und der TNF-α, die wichtigste Rolle in der Immuntherapie des Melanoms. Diese Zytokine erzielen Effekte, die vielfältig sind, und neben den direkten Effekten auf die Melanomzellen induzierten sie Zytokinrezeptoren sowie die Stimulation von NK- und T-Zellen [42]. Als Monotherapie hat sich lediglich die Hochdosis IFN-α 2b für die postoperative adjuvante Therapie des „High risk"-Melanoms etabliert [43]. Die niedrig dosierte IFN-α 2a-Gabe dagegen erbrachte keinen Vorteil in der adjuvanten Therapie von Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen [44]. Neuere Zytokinkombinationen werden zur Zeit erbrobt, wie z.B. IL-12 mit IFN-α 2b in einer Phase I-Studie beim metastasierten Melanom und Nierenzellkarzinom [45]. Die sequenzielle Biochemotherapie (IFN-α 2b plus IL-2 plus Polychemotherapie) scheint die antitumorale Aktivität der Polychemotherapie zu verstärken, war allerdings mit höherer Toxizität verbunden [46]. Ein weiteres Therapieprinzip besteht in der Induktion einer spezifischen antitumoralen Immunantwort mit Hilfe von dendritischen Zellen, die mit Tumorpeptidantigenen beladen sind, und der gleichzeitigen Stimulation mit Zytokinen [47,48], welches zunehmend in die klinische Prüfung kommt. Hierbei wurde unter anderem der Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) als adjuvantes Zytokin zusammen mit Multipeptidvakzinen verabreicht. Die Therapie mit GM-CSF plus Multipeptidvakzinen plus IL-2 war mit einer höheren Frequenz einer zytotoxischen T-Zellantwort und Tumorregression verbunden im Vergleich zu der Therapie mit Multipeptidvakzinen auf dendritische Zellen [49]. Weitere Studien sind notwendig, um die Bedingungen und Indikationen der Immuntherapie des malignen Melanoms zu optimieren.

Literatur

1 Marquardt H, Todaro GJ. Human transforming growth factor. Production by a melanoma cell line, purification, and initial characterization. J Biol Chem 1982; 257: 5220 – 5225

2 Richmond A, Lawson DH, Nixon DW, Stevens JS, Chawla RK. Extraction of a melanoma growth-stimulatory activity from culture medium conditioned by the Hs0294 human melanoma cell line. Cancer Res 1983; 43: 2106 – 2112

3 Richmond A, Thomas HG. Purification of melanoma growth stimulatory activity. J Cell Physiol 1986; 129: 375 – 384

4 Krasagakis K, Garbe C, Zouboulis CC, Krüger S, Orfanos CE. Growth response of human melanoma cell lines to EGF, bFGF, TGF-β, and melanoma cell conditioned medium (CM) in vitro. Arch Dermatol Res 1990; 281: 576

5 Kim MK, Warren TC, Kimball ES. Purification and characterization of a low molecular weight transforming growth factor from the urine of melanoma patients. J Biol Chem 1985; 260: 9237 – 9243

6 Halaban R, Langdon R, Birchall N, Cuono C, Baird A, Scott G, Moellmann G, McGuire J. Basic fibroblast growth factor from human keratinocytes is a natural mitogen for melanocytes. J Cell Biol 1988; 107: 611 – 1619

7 Dotto GP, Moellmann G, Ghosh S, Edwards M, Halaban R. Transformation of murine melanocytes by basic fibroblast growth factor cDNA and oncogenes and selective suppression of the transformed phenotype in a reconstituted cutaneous environment. J Cell Biol 1989; 109: 3115 – 3128

8 Lawson DH, Thomas HG, Roy RG, Gordon DS, Chawla RK, Nixon DW, Richmond A. Preparation of a monoclonal antibody to a melanoma growth-stimulatory activity released into serum-free culture medium by Hs0294-malignant melanoma cells. J Cell Biochem 1987; 34: 169 – 185

9 Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, Garbe C, Diamantstein T. Production of cytokines by human melanoma cells and melanocytes. Recent Results Cancer Res 1995; 139: 155 – 168

10 Schadendorf D, Moller A, Algermissen B, Worm M, Sticherling M, Czarnetzki BM. IL-8 produced by human malignant melanoma cells in vitro is an essential autocrine growth factor. J Immunol 1993; 151: 2667 – 2675

11 Lu C, Vickers MF, Kerbel RS. Interleukin 6: a fibroblast-derived growth inhibitor of human melanoma cells from early but not advanced stages of tumor progression. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89: 9215 – 9219

12 Krasagakis K, Garbe C, Zouboulis ChC, Orfanos CE. Growth control of melanocytes and melanoma cells by cytokines. Recent Results Cancer Res 1995; 139: 169 – 182

13 Lu C, Kerbel RS. Interleukin-6 undergoes transition from paracrine growth inhibitor to autocrine stimulator during human melanoma progression. J Cell Biol 1993; 120: 1281 – 1288

14 Krasagakis K, Garbe C, Schrier PI, Orfanos CE. Paracrine and autocrine regulation of human melanocyte and melanoma cell growth by trans-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

forming growth factor beta in vitro. Anticancer Res 1994; 14: 2565 – 2572
[15] Rodeck U, Bossler A, Graeven U, Fox FE, Nowell PC, Knabbe C, Kari C. Transforming growth factor beta production and responsiveness in normal human melanocytes and melanoma cells. Cancer Res 1994; 54: 575 – 581
[16] Garbe C, Krasagakis K, Zouboulis CC, Schröder K, Krüger S, Stadler R, Orfanos CE. Antitumor activities of interferon alpha, beta, and gamma and their combinations on human melanoma cells in vitro: changes of proliferation, melanin synthesis, and immunophenotype. J Invest Dermatol 1990; 95: 231s – 237s
[17] Garbe C, Krasagakis K. Effects of interferons and cytokines on melanoma cells. J Invest Dermatol 1993; 100: 239s – 244s
[18] Krasagakis K, Garbe C, Krüger S, Orfanos CE. Effects of interferons on cultured human melanocytes in vitro: Interferon-beta but not-alpha or -gamma inhibit proliferation. All interferons significantly modulate the cell phenotype. J Invest Dermatol 1991; 97: 364 – 372
[19] Kirkwood JM, Ernstoff MS. Role of interferons in the therapy of melanoma. J Invest Dermatol 1990; 95: 180S – 184S
[20] Plaisance S, Rubinstein E, Alileche A, Han DS, Sahraoui Y, Mingari MC, Bellomo R, Rimoldi D, Colombo MP, Jasmin C et al. Human melanoma cells express a functional interleukin-2 receptor. Int J Cancer 1993; 55: 164 – 170
[21] Zouboulis CC, Schröder K, Garbe C, Krasagakis K, Krüger S, Orfanos CE. Cytostatic and cytotoxic effects of recombinant tumor necrosis factor-a on sensitive human melanoma cells in vitro may result in selection of cells with enhanced markers of malignancy. J Invest Dermatol 1990; 95: 223s – 230s
[22] Krasagakis K, Garbe C, Eberle J, Orfanos CE. Tumor necrosis factors and several interleukins inhibit the growth and modulate the antigen expression of normal human melanocytes in vitro. Arch Dermatol Res 1995; 287: 259 – 265
[23] Mortarini R, Belli F, Parmiani G, Anichini A. Cytokine-mediated modulation of HLA-class II, ICAM-1, LFA-3 and tumor-associated antigen profile of melanoma cells. Comparison with anti-proliferative activity by rIL1-beta, rTNF-alpha, rIFN-gamma, rIL4 and their combinations. Int J Cancer 1990; 45: 334 – 341
[24] Lienard D, Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Kroon BB, Rosenkaimer F, Autier P, Lejeune FJ. Isolated perfusion of the limb with high-dose tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interferon-gamma (IFN-gamma) and melphalan for melanoma stage III. Results of a multi-centre pilot study. Melanoma Res 1994; 4: 21 – 26
[25] Berking C, Takemoto R, Satyamoorthy K, Shirakawa T, Eskandarpour M, Hansson J, VanBelle PA, Elder DE, Herlyn M. Induction of melanoma phenotypes in human skin by growth factors and ultraviolet B. Cancer Res 2004; 64: 807 – 811
[26] Berking C, Takemoto R, Satyamoorthy K, Elenitsas R, Herlyn M. Basic fibroblast growth factor and ultraviolet B transform melanocytes in human skin. Am J Pathol 2001; 158: 943 – 953
[27] Satyamoorthy K, Li G, Gerrero MR, Brose MS, Volpe P, Weber BL, van Belle P, Elder DE, Herlyn M. Constitutive mitogen-activated protein kinase activation in melanoma is mediated by both BRAF mutations and autocrine growth factor stimulation. Cancer Res 2003; 63: 756 – 759
[28] Krasagakis K, Krüger-Krasagakes S, Fimmel S, Thölke D, Eberle J, von der Ohe M, Mansmann U, Orfanos CE. Desensitization of melanoma cells to autocrine TGF-β isoforms. J Cell Physiol 1999; 178: 179 – 187
[29] Krasagakis K, Thölke D, Farthmann B, Eberle J, Mansmann U, Orfanos CE. Elevated plasma levels of transforming growth factor (TGF)-β1 and TGF-β2 in patients with disseminated malignant melanoma. Br J Cancer 1998; 77: 1492 – 1494
[30] Yang YA, Dukhanina O, Tang B, Mamura M, Letterio JJ, MacGregor J, Patel SC, Khozin S, Liu ZY, Green J, Anver MR, Merlino G, Wakefield LM. Lifetime exposure to a soluble TGF-beta antagonist protects mice against metastasis without adverse side effects. J Clin Invest 2002; 109: 1607 – 1615
[31] Furlanetto RW, Harwell SE, Baggs RB. Effects of insulin-like growth factor receptor inhibition on human melanomas in culture and in athymic mice. Cancer Res 1993; 53: 2522 – 2526
[32] Akinaga S, Ashizawa T, Gomi K, Ohno H, Morimoto M, Murakata C, Okabe M. Antitumor effect of KT6124, a novel derivative of protein kinase inhibitor K-252a, and its mechanism of action. Cancer Chemother Pharmacol 1992; 29: 266 – 272
[33] Papadimitriou CA, Topp MS, Serve H, Oelmann E, Koenigsmann M, Maurer J, Oberberg D, Reufi B, Thiel E, Berdel WE. Recombinant human stem cell factor does exert minor stimulation of growth in small cell lung cancer and melanoma cell lines. Eur J Cancer 1995; 31A: 2371 – 2378
[34] Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, Garbe C, Hüls C, Schmitt E, Blankenstein T, Diamantstein T. Expression of interleukin 10 in human melanoma. Br J Cancer 1994; 70: 1182 – 1185
[35] Chen Q, Daniel V, Maher DW, Hersey P. Production of IL-10 by melanoma cells: examination of its role in immunosuppression mediated by melanoma. Int J Cancer 1994; 56: 755 – 760
[36] Eberle J, Fecker LF, Orfanos CE, Geilen CC. Endothelin-1 decreases basic apoptotic rates in human melanoma cell lines. J Invest Dermatol 2002; 119: 549 – 555
[37] Natali PG, Nicotra MR, di Renzo MF, Prat M, Bigotti A, Cavaliere R, Comoglio PM. Expression of the c-Met/HGF receptor in human melanocytic neoplasms: demonstration of the relationship to malignant melanoma tumour progression. Br J Cancer 1993; 68: 746 – 750
[38] Otsuka T, Takayama H, Sharp R, Celli G, LaRochelle WJ, Bottaro DP, Ellmore N, Vieira W, Owens JW, Anver M, Merlino G. c-Met autocrine activation induces development of malignant melanoma and acquisition of the metastatic phenotype. Cancer Res 1998; 58: 5157 – 5167
[39] Loir B, Bouchard B, Morandini R, Del Marmol V, Deraemaecker R, Garcia-Borron JC, Ghanem G. Immunoreactive alpha-melanotropin as an autocrine effector in human melanoma cells. Eur J Biochem 1997; 244: 923 – 930
[40] Palmer JS, Duffy DL, Box NF, Aitken JF, O'Gorman LE, Green AC, Hayward NK, Martin NG, Sturm RA. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? Am J Hum Genet 2000; 66: 176 – 186
[41] Scott MC, Wakamatsu K, Ito S, Kadekaro AL, Kobayashi N, Groden J, Kavanagh R, Takakuwa T, Virador V, Hearing VJ, Abdel-Malek ZA. Human melanocortin 1 receptor variants, receptor function and melanocyte response to UV radiation. J Cell Sci 2002; 115: 2349 – 2355
[42] Miles DW, Aderka D, Engelmann H, Wallach D, Balkwill FR. Induction of soluble tumour necrosis factor receptors during treatment with interleukin-2. Br J Cancer 1992; 66: 1195 – 1199
[43] Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7 – 17
[44] Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 866 – 869
[45] Alatrash G, Hutson TE, Molto L, Richmond A, Nemec C, Mekhail T, Elson P, Tannenbaum C, Olencki T, Finke J, Bukowski RM. Clinical and immunologic effects of subcutaneously administered interleukin-12 and interferon alfa-2b: phase I trial of patients with metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. J Clin Oncol 2004; 22: 2891 – 2900
[46] Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, Ring SE, Papadopoulos NE, Plager C, East MJ, Zhan F, Benjamin RS. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2045 – 2052
[47] Bakker AB, Marland G, de Boer AJ, Huijbens RJ, Danen EH, Adema GJ, Figdor CG. Generation of antimelanoma cytotoxic T lymphocytes from healthy donors after presentation of melanoma-associated antigen-derived epitopes by dendritic cells in vitro. Cancer Res 1995; 55: 5330 – 5534
[48] Alijagic S, Moller P, Artuc M, Jurgovsky K, Czarnetzki BM, Schadendorf D. Dendritic cells generated from peripheral blood transfected with human tyrosinase induce specific T cell activation. Eur J Immunol 1995; 25: 3100 – 3107
[49] Slingluff CL, Jr., Petroni GR, Yamshchikov GV, Barnd DL, Eastham S, Galavotti H, Patterson JW, Deacon DH, Hibbitts S, Teates D, Neese PY, Grosh WW, Chianese-Bullock KA, Woodson EM, Wiernasz CJ, Merrill P, Gibson J, Ross M, Engelhard VH. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. J Clin Oncol 2003; 21: 4016 – 4026

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.