

# **Grundlagen der Immunologie**

## *27. Vorlesung*

**Immunologische Aspekte  
der Organtransplantation**

# Grundlagen

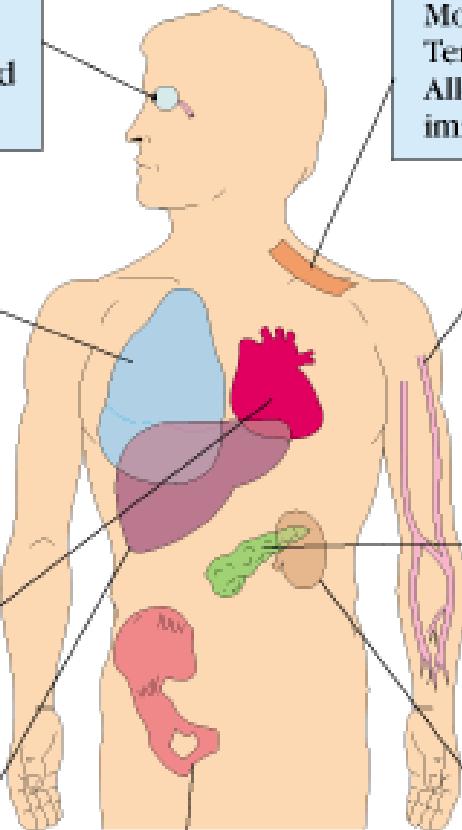
Empfänger- Rezipient (Host); Spender- Donor  
Graft = das transplantierte Organ / Gewebe

- **autolog** (selbst), **syngen** (genetisch identisch, z.B. Zwillinge, inzüchtete Mäuse);
- **allogen** (verschiedene Individuen einer Spezies),
- **xenogen** (verschiedene Spezies)

Auto-, Allo-, Xeno-Transplantation

# Grundlagen

- Gewebetransplantationen: Cornea; Blut; Knochenmark; Haut
- Organtransplantationen: Lunge; Herz; Niere usw.



### Cornea

From cadaver

Immunosuppression not required  
40,000 transplants per year

### Skin

Mostly autologous (burn victims)  
Temporary grafts of nonviable tissue  
Allogeneic grafts rare, require immunosuppression

### Lung

From brain-dead donor

Procedure recently developed;  
little data available

845 transplants in 1998

Often heart/lung transplant (45 in 1998)

### Blood

Transfused from living donor  
ABO and Rh matching required  
Complications extremely rare  
An estimated 1.4 million units used  
each year

### Heart

From brain-dead donor

HLA matching useful but often  
impossible

Risk of coronary artery damage, perhaps  
mediated by host antibody

2,340 transplants in 1998

### Pancreas

From cadaver

Islet cells from organ sufficient  
253 transplants in 1998

Increasingly, pancreas/kidney transplant  
for advanced diabetes (965 in 1998)

### Liver

From cadaver

Surgical implantation complex

Resistant to hyperacute rejection

Risk of GVHD

4,450 transplants in 1998

### Kidney

From live donor or cadaver

ABO and HLA matching useful

Immunosuppression usually required

Risk of GVHD very low

11,900 transplants in 1998

### Bone marrow

Needle aspiration from living donor

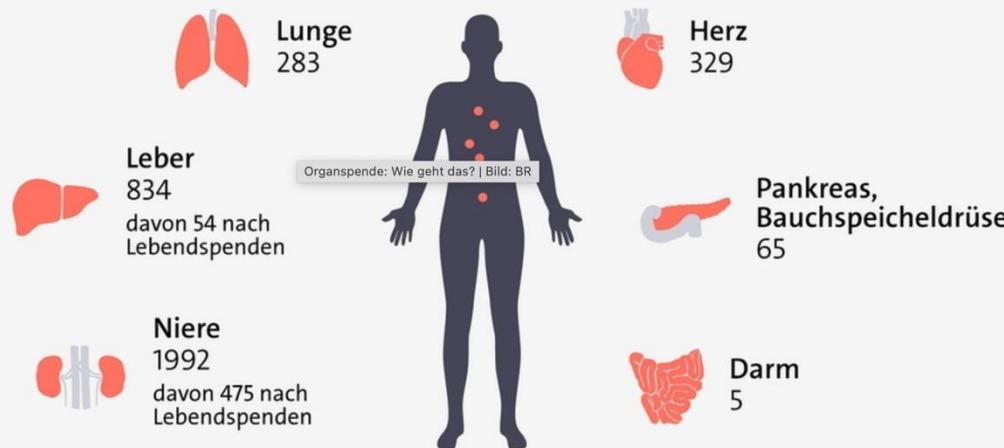
Implanted by IV injection

ABO and HLA matching required

Rejection rare but GVHD a risk

# Welche Organe gespendet werden können

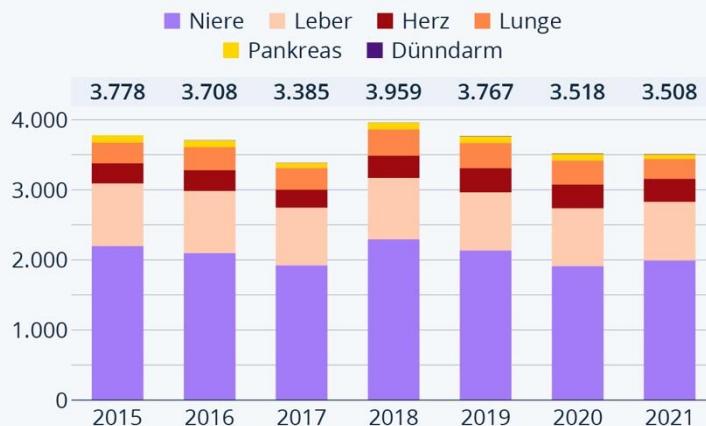
ENTNOMMENE UND TRANSPLANTIERTE ORGANE 2021



Quelle: BZgA, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, und DSO, Deutsche Stiftung Organtransplantation | Grafik: BR

## Weniger Transplantationen in Deutschland

Anzahl der in Deutschland transplantierten Organe\*



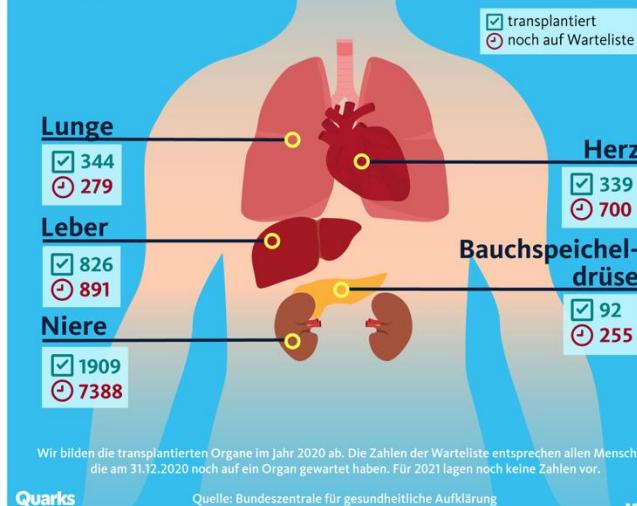
\* inkl. Transplantationen nach Lebendspende/Dominospende & Pankreas-Inseln  
Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation

statista

DEUTSCHLAND

## Organspende: So weit klaffen

### Angebot und Bedarf auseinander



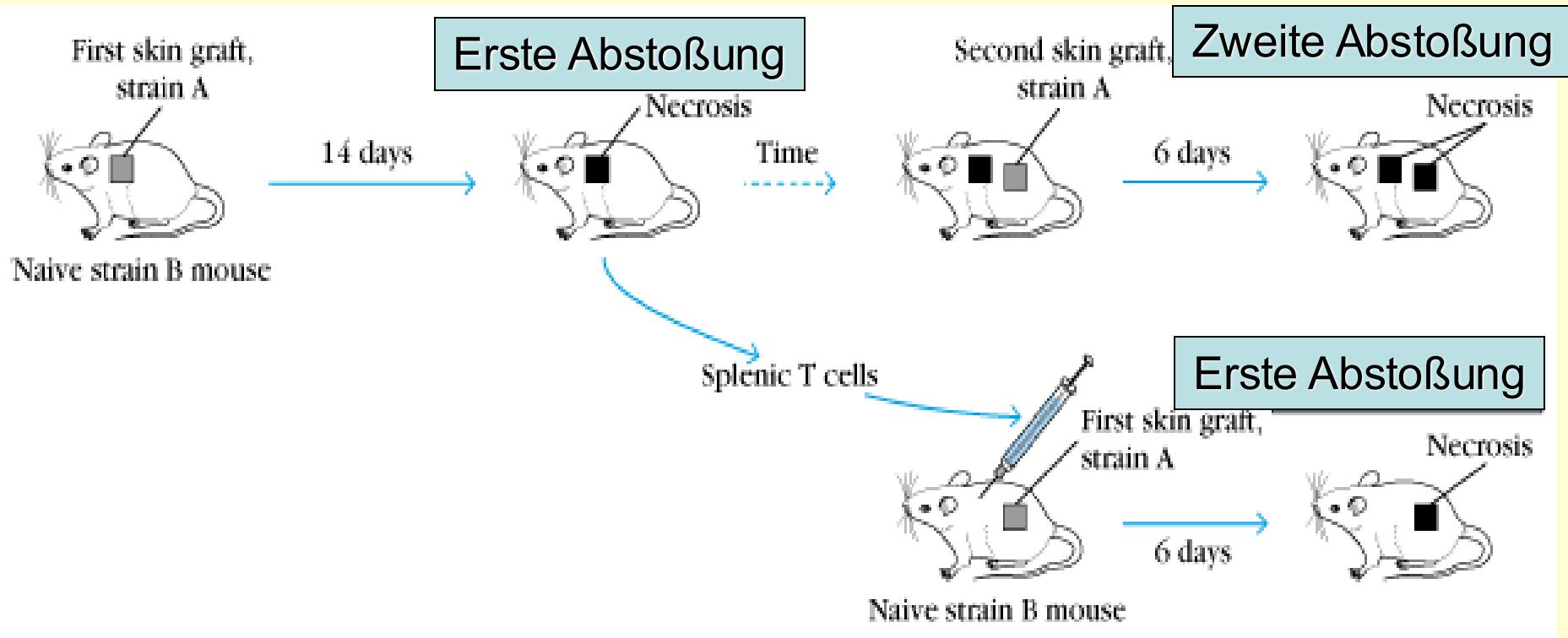
Quarks

Quelle: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

WDR®

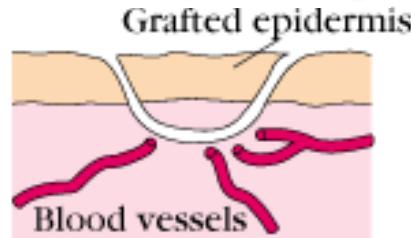
Wie es an dieser Grafik zu sehen ist, herrscht in Deutschland ein Mangel an Organspenden, so dass eine extreme Abweichung zwischen der Organverfügbarkeit und dem Organbedarf ist. Diese Faktoren haben zur Bildung einer Warteliste geführt, deren Regelung im Transplantationsgesetz festgelegt ist

# Allograft Abstoßung

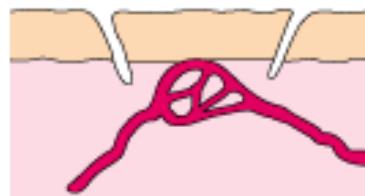


# Transplantatakzeptierung und -abstoßung

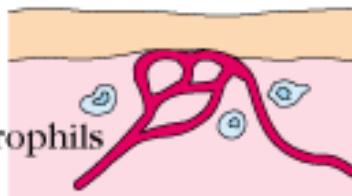
(a) Akzeptierung



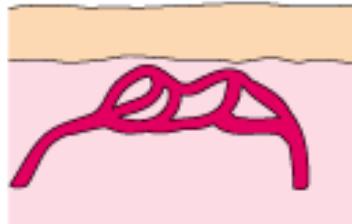
Days 3-7: Revaskularisation



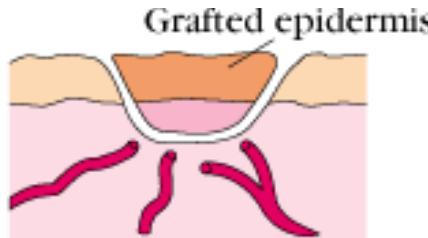
Days 7-10: Heilung



Days 12-14 Resolution



(b) Erste Abstoßung



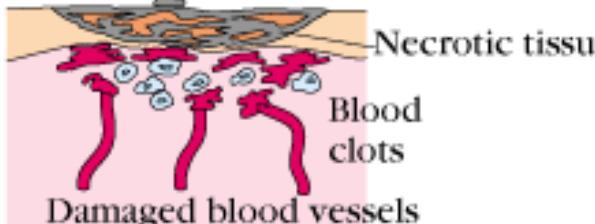
Days 3-7: Revaskularisation



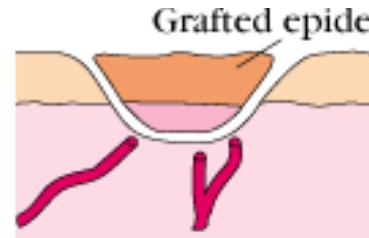
Days 7-10: Zelluläre Infiltration



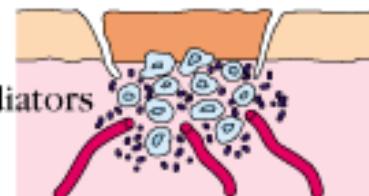
Days 10-14: Thrombosis and necrosis



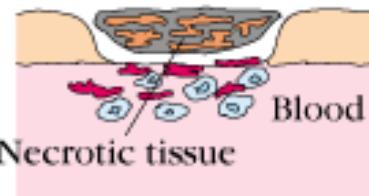
(c) Zweite Abstoßung



Days 3-4: Zelluläre Infiltration



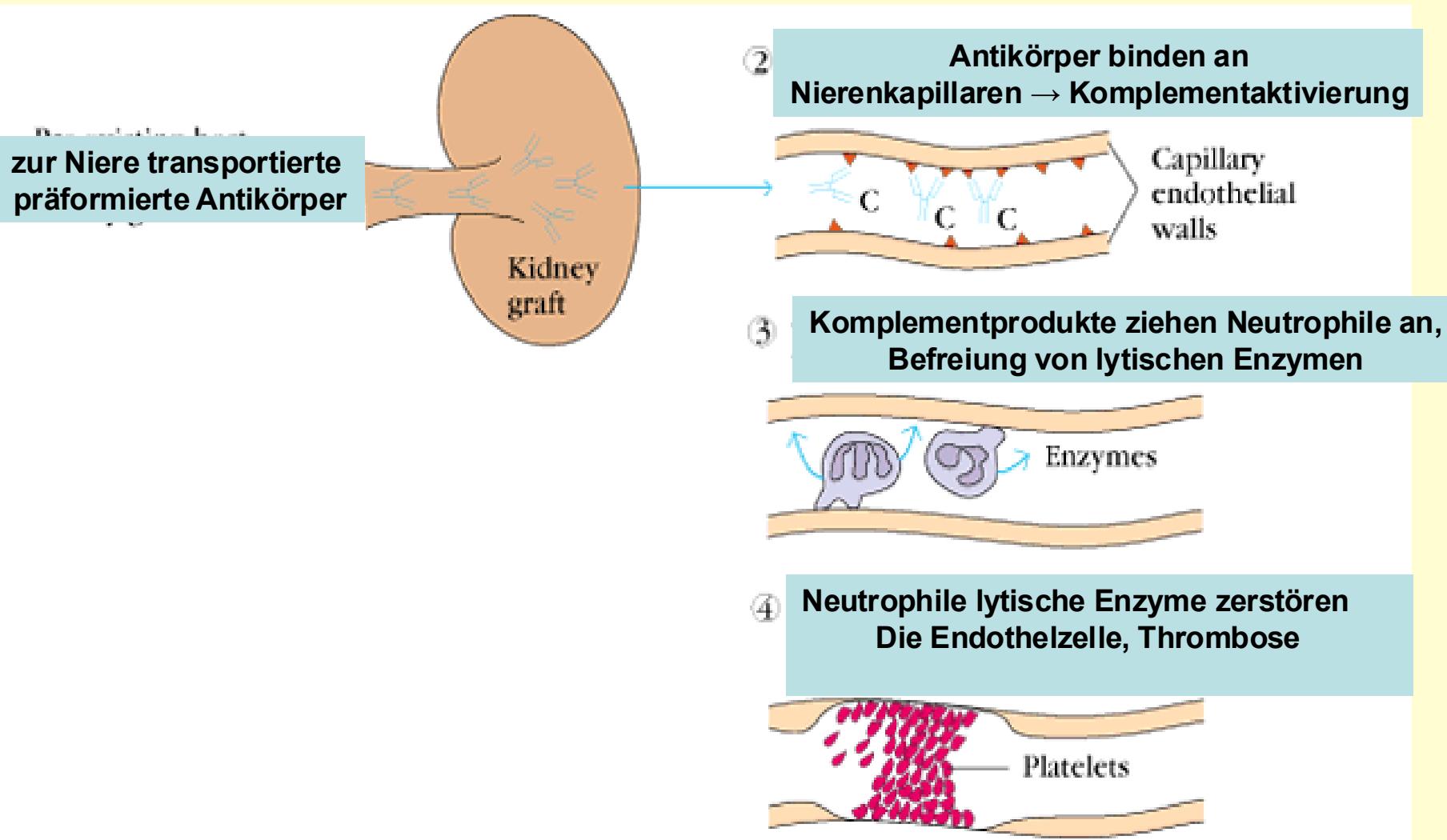
Days 5-6: Thrombosis and necrosis



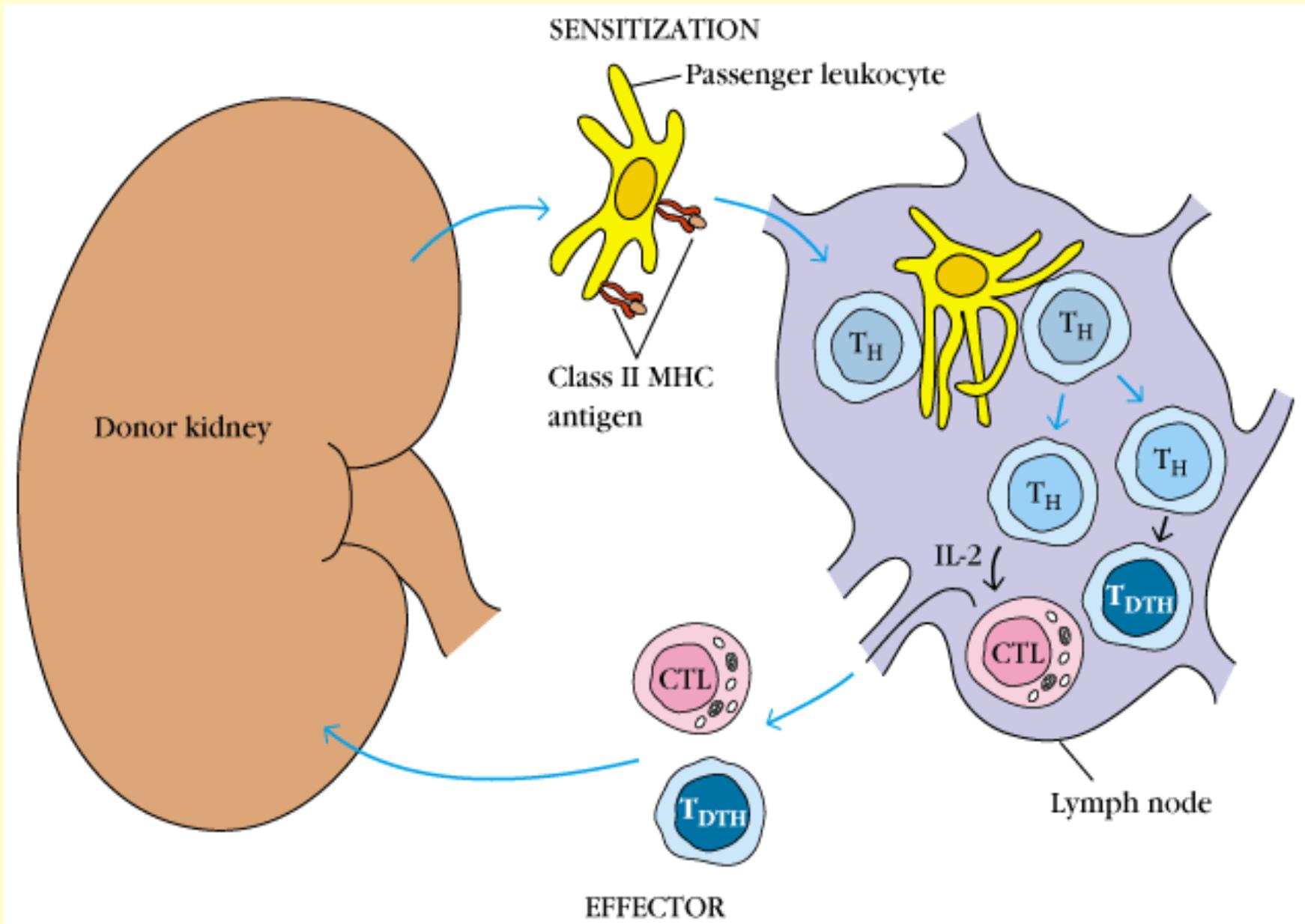
# Host versus graft Reaktion

- **hyperakute Abstoßung** - verursacht von präformierten Antikörpern (sensibilisiertes Individuum) (**innerhalb von 24 Stunden**)
- **akute Abstoßung** - vermittelt von T-Zelle, ADCC und DTH (**5 bis 90 Tagen**)
- **kronische Abstoßung** – langfristige Endothelbeschädigung und Komplementaktivierung (**Monate oder Jahre später**)

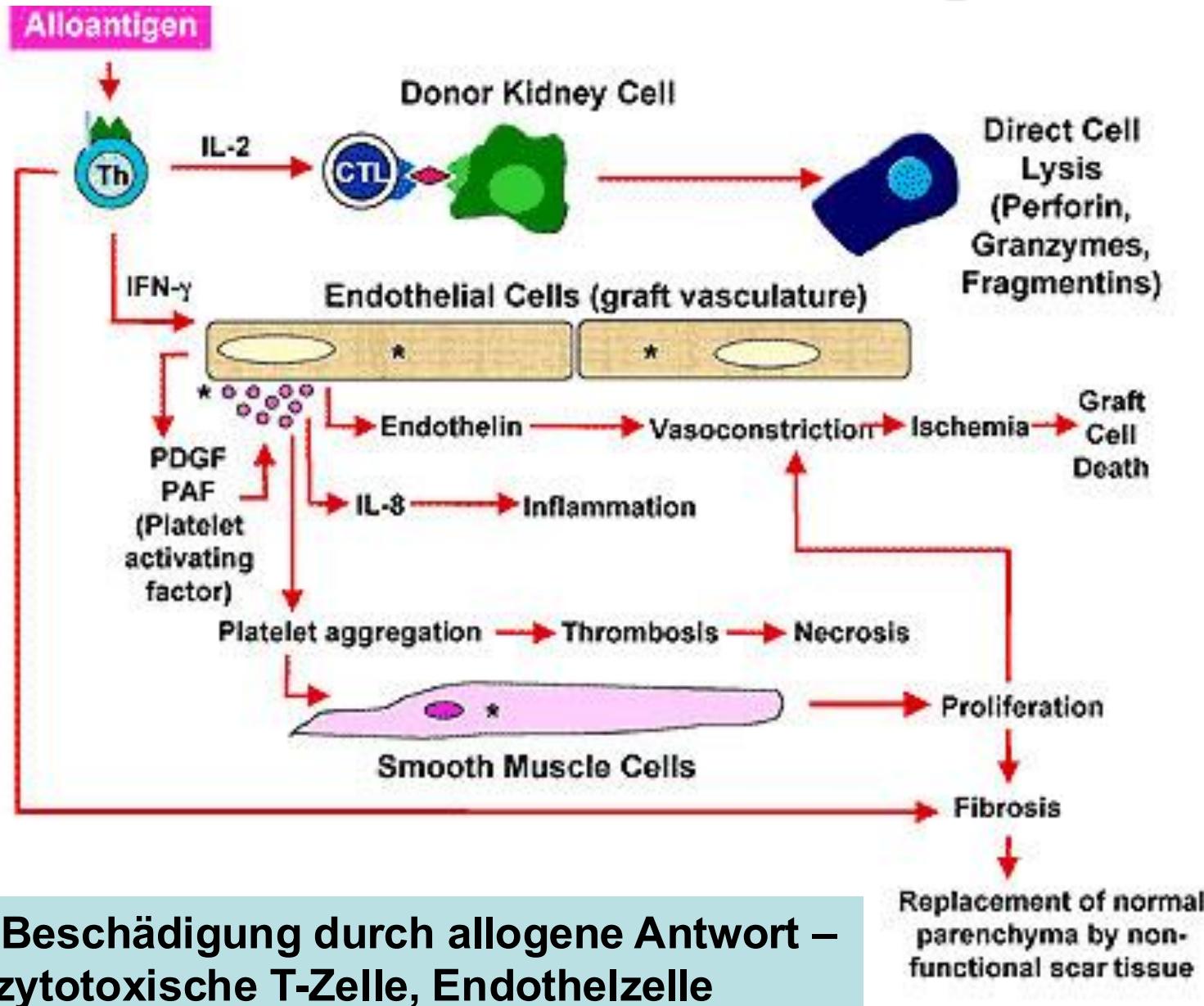
# Hyperakute Abstoßung



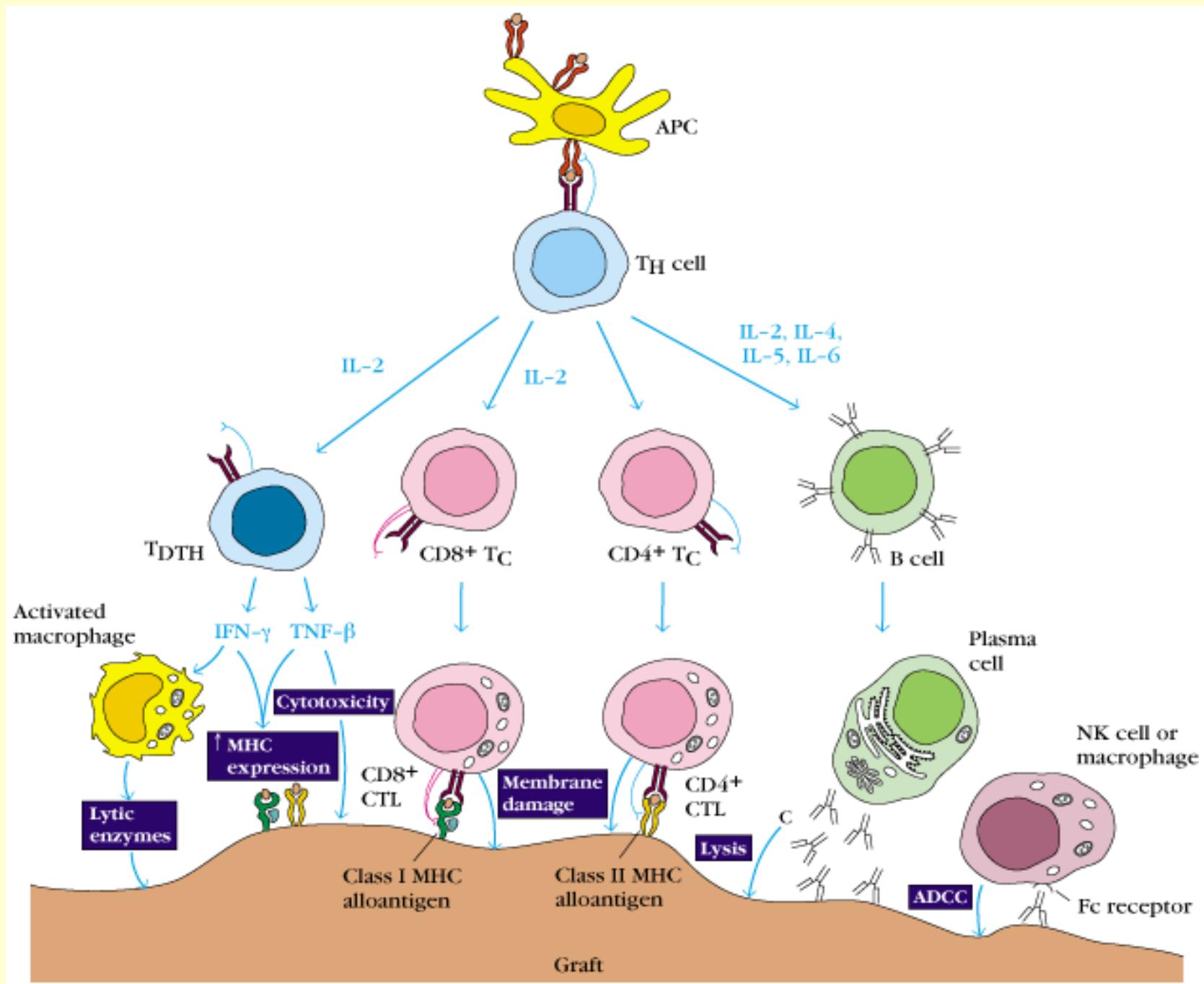
# Akute Abstoßung



# Kronische Abstoßung



Graft - Beschädigung durch allogene Antwort –  
zytotoxische T-Zelle, Endothelzelle



# **Transplantat gegen den Wirt Reaktion (Graft Versus Host Disease)**

- **akute GVHD** (akute Gewebenekrose von Zielorganen)
- **chronische GVHD** (autoimmunes Phänomenon)

# Knochenmarktransplantation

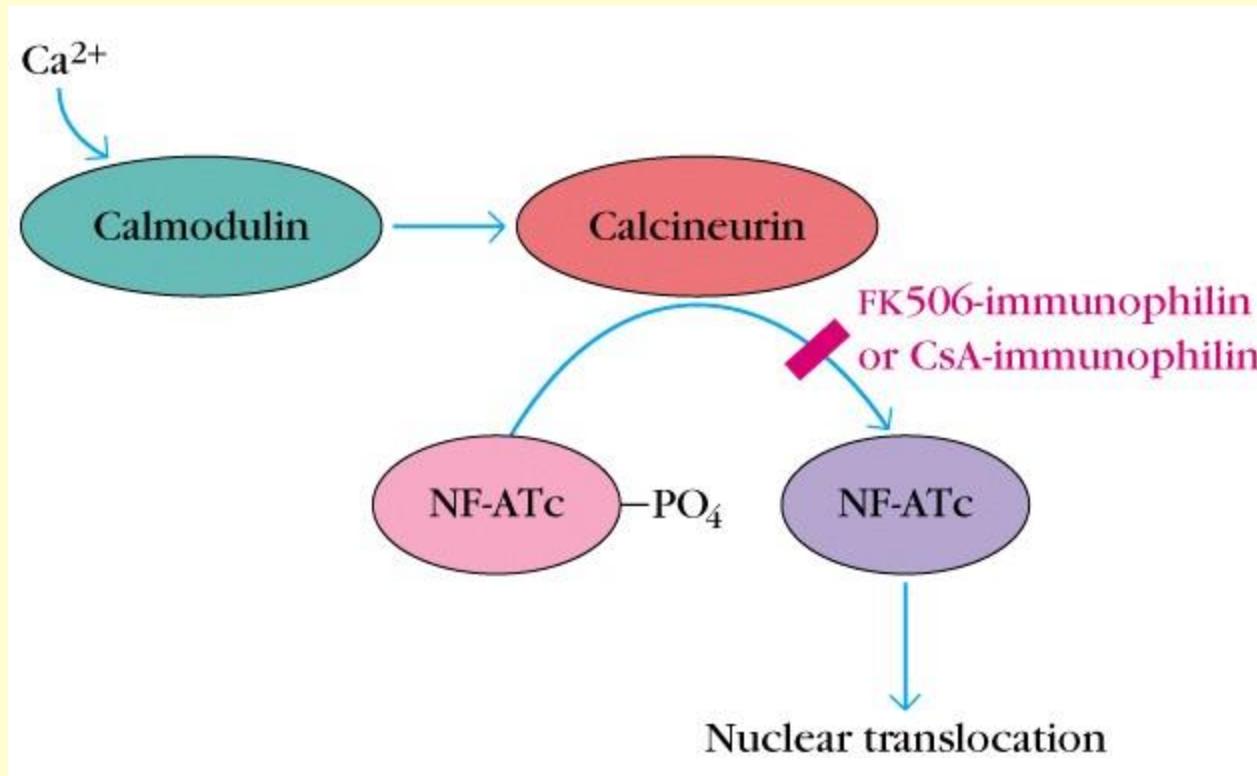
Vorteil	Nachteil
<b>Autologe</b>	<b>Autologe</b>
kein GVH keine Abstoßung keine MHC-Abstimmung ist nötig	grafting Tumorzelle
<b>Allogene</b>	<b>Allogene</b>
kein Tumortransfer <b>Graft vs. Tumor</b>	GVH Abstoßung MHC-Abstimmung ist nötig Tumor in der Donorzelle

# **Immunsuppressiva**

- Cyclosporin A; Tacrolimus; Sirolimus
- Glukokortikoid-Hormone
- monoklonale Antikörper

# Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus (FK-506)

- Immunophilin- Immunsuppressivum -Komplex
- Hemmung der Aktivität des Calcineurine-Phosphatase Enzyms –  
Hemmung von NF-ATc Produktion

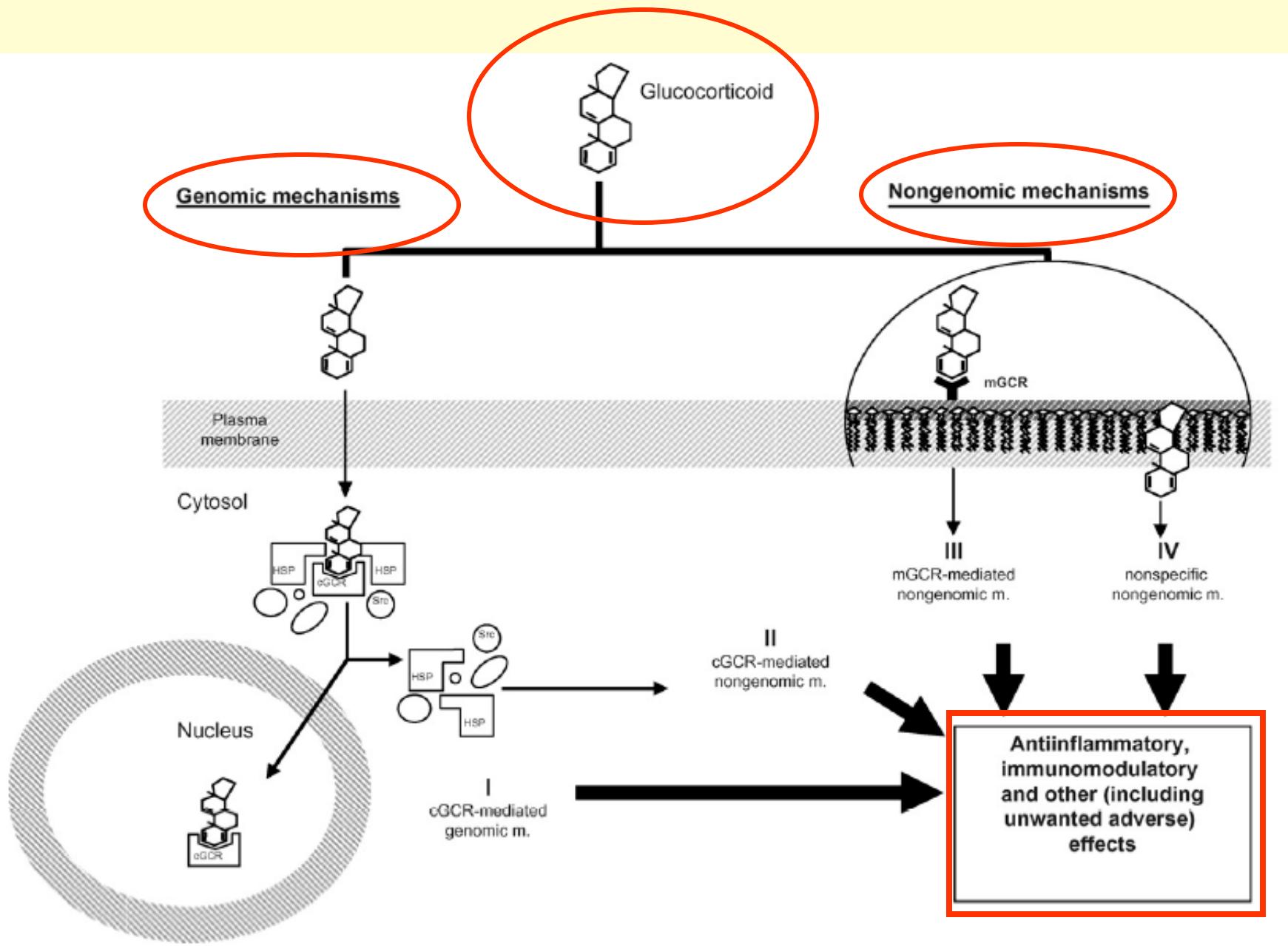


# Cyclosporin

Das Cyclosporin wurde 1978 entdeckt und wird von einem Bodenpilz (*Tolyphocladium inflatum* Gams) gewonnen. Cyclosporin hemmt selektiv die Funktion der T-Helfer-Zellen. Das durch Medikamente aufgenommene Cyclosporin bindet sich im Körper in den Zellen an ein Bindungsprotein (Cyclophilin). Durch diese Verbindung wird ***die Transkription für die Bildung von Interleukin-2 gehemmt***. Das heißt, dass es für die Produktion von Interleukin keine Kopie des Gens gibt.

# Cortison

Das Cortison ist auch bei Nichtmedizinern gut bekannt und viele haben von diesem Medikament oft falsche Vorstellungen, manchmal sogar Angst. In der Wirklichkeit **bekämpft das Cortison Entzündungen wirksam und verhindert eine Abstoßung**. Seine Nebenwirkungen sind zwar zahlreich wie z.B. Muskelschwäche, Bluthochdruck, Osteoporose (eine Störung des Kalziums- und Knochenstoffwechsels) mit Neigung zu Knochenbrüchen, erhöhtes Infektionsrisiko und eine Erhöhung des Augeninnerdrucks mit Linsentrübung und Sehstörung (Grauer Star), jedoch treten diese nur bei zu hohen Dosen auf und können meist gut unter Kontrolle gehalten werden.



# **Wirkungsmechanismen der Glukokortikoid-Hormone auf Immunzellen (Buttgereit et al., 2005)**

## **Monozyten/ Makrophagen**

- ↓ Anzahl von zirkulierenden Zellen (↓ Myelopoiesis)
- ↓ Expression von MHC-Klasse-II Molekülen und Fc- Rezeptoren
- ↓ Synthese von proinflammatorischen Zytokinen ( IL-2, IL-6, TNF) und Prostaglandinen

## **T- Zellen**

- ↓ Anzahl der zirkulierenden Zellen
- ↓ Produktion und Wirkung von IL-2 (sehr wichtig)

## **Granulozyten**

- Anzahl der Eosinophile und Basophile
- ↑ Anzahl von zirkulierenden Neutrophilen

## **Endothelzellen**

- ↓ Kapillarpermeabilität
- ↓ Expression der Adhäsionsmoleküle
- ↓ Produktion von IL-1 und Prostaglandinen

## **Fibroblasten**

- ↓ Proliferation
- ↓ Produktion von Fibronektin und Prostaglandinen

**Table 1.: Protocol of steroid therapy after renal transplantation**

<b>Time course:</b>	<b>Way of administration</b>	<b>Dose</b>	<b>Treatment</b>
During transplantation	i.v.	1 g	Methylprednisolone (Solu-Medrol)
1-2 days	i.v.	0.50 mg/kg	Solu-Medrol
3-7 days	Per os	0.45 mg/kg	Methylprednisolone (Medrol)
1-2 weeks	Per os	0.40 mg/kg	Medrol
2 weeks-1 month	Per os	1 x 24 mg	Medrol
After 1 month	Per os	1 x 20 mg	Medrol
After 2 month	Per os	1 x 16 mg	Medrol
After 6 month	Per os	1 x 4-8 mg	Medrol*

\*Long-term low-dose therapy

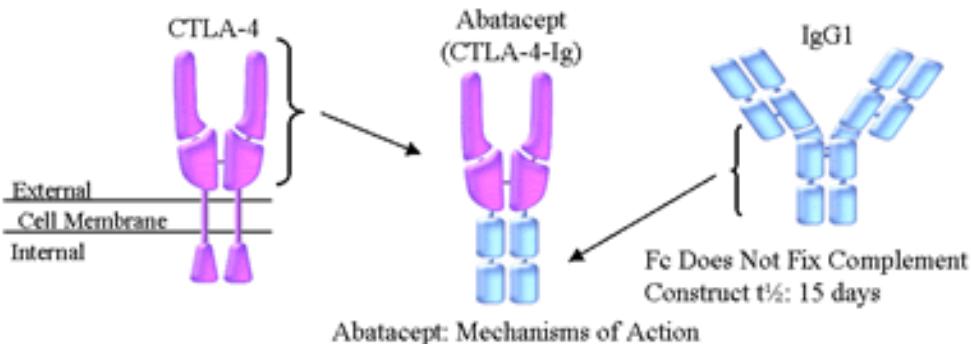
# Monoklonale Antikörper

**allogene Nierentransplantation** (kombinierte Therapie mit Cyclosporin-A und Glukortikoidhormonen)

- **Orthoklon OKT3** – anti-CD3 mAk (bei Mäusen verwendet)
- **ZENAPAX: IL-2 Rezeptor Antagonist** humanisierte mAk
- **SIMULECT: anti-CD25** chimäre mAk
- **ABATACEPT: CTLA-4+humaines IgG Fc Protein**

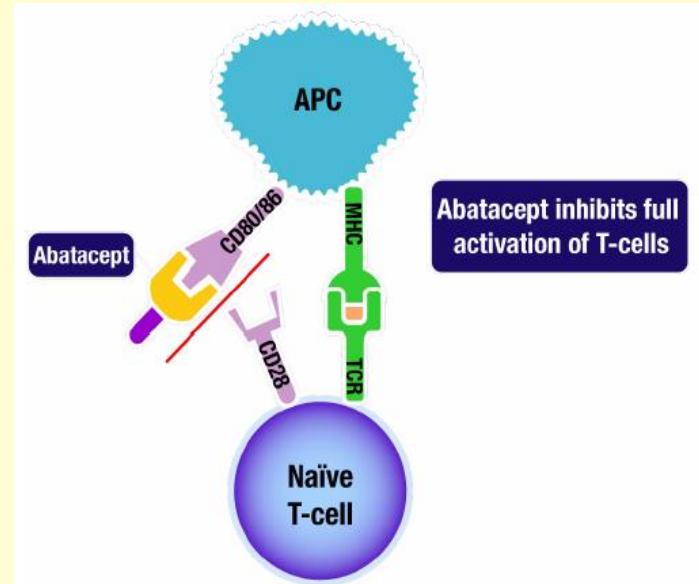
# Hemmung der Kostimulation durch Abatacept

## Abatacept: CTLA-4 / Human Ig Fc Protein



- Primary (T Cell Effects)
- Competitive inhibition of CD28 binding to CD80/CD86
  - ↑ threshold for T cell activation
  - Activation of indoleamine oxygenase modulates APC function
  - ↓ proliferation of synovial recirculating T cells
  - Secondary (downstream effects)
  - ↓ inflammatory mediators

t<sub>½</sub> = half-life.  
Westhovens R. Future Rheumatol 2006;1:15-22.



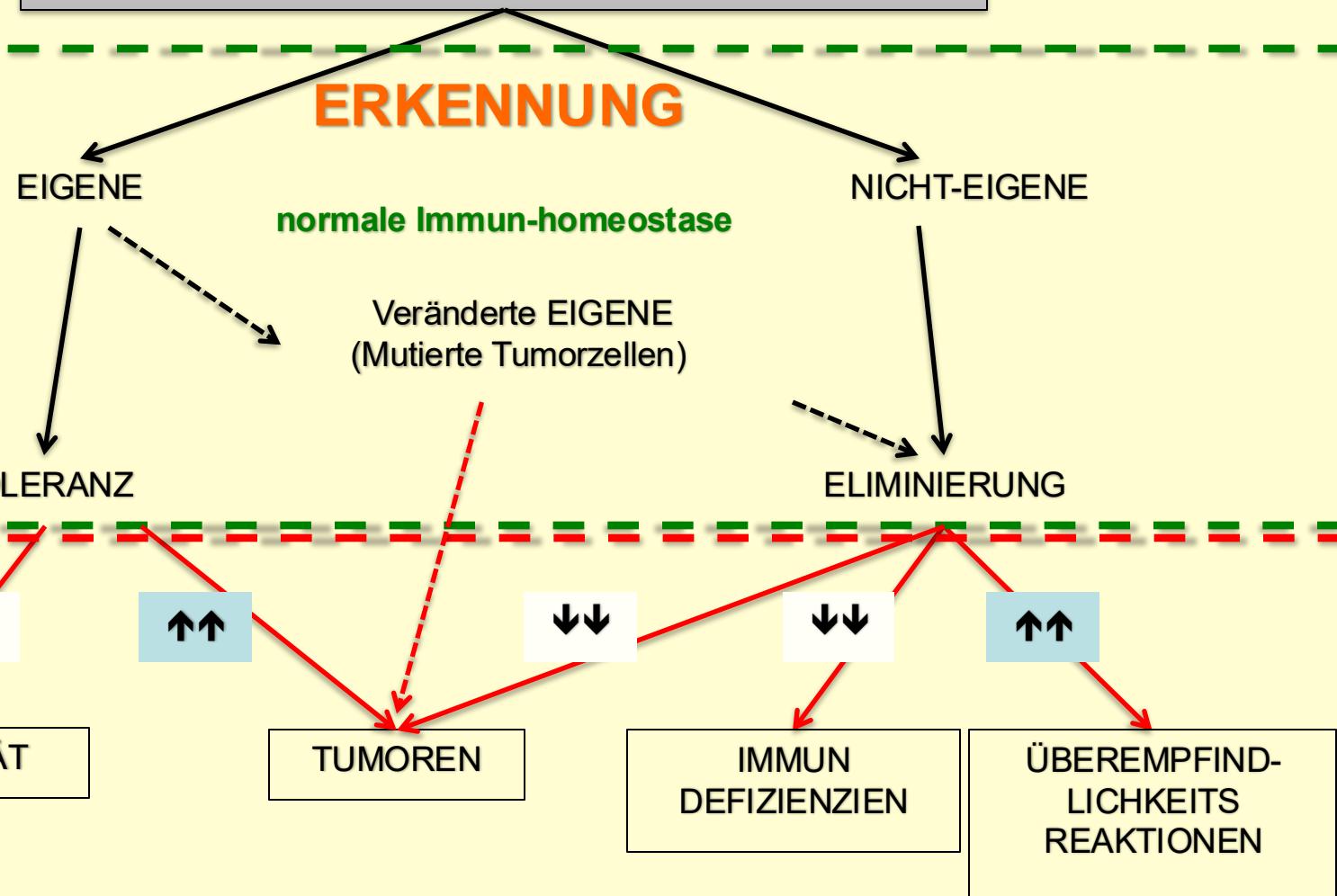
Belatacept: modifizierte Abatacept – für langdauernde Abstoßungshemmung

# **Grundlagen der Immunologie**

***28. Vorlesung***

**Tumorimmunologie**

# Immunsystem



VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

# **Definition des Begriffs Tumor**

**Unkontrolliertes Wachstum  
körpereigener Zellen, die durch  
Fehlregulation des Zellwachstums  
entstehen**

- **Die Klassifizierung der Tumoren:**

- a.) Bösartige (maligne) Tumoren:**

- **Karzinome**
- **Sarkome**
- **Leukämie, Lymphome**

- b.) Gutartige (benigne) Tumoren**

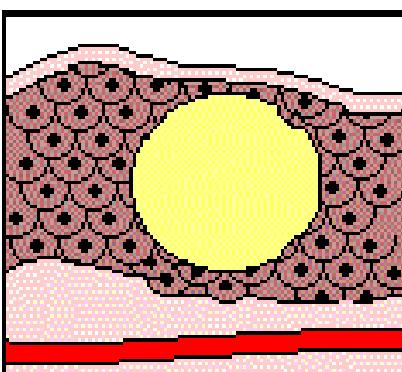
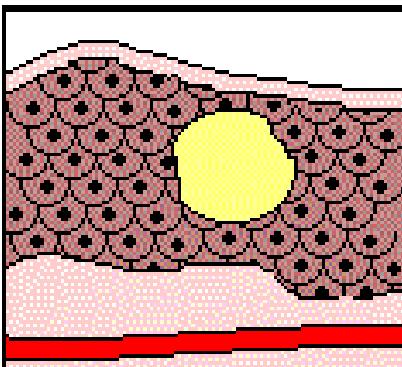
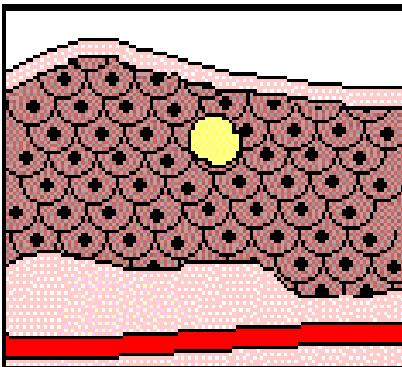
- **Lipom**
- **Fibrom**
- **Adenom**
- **Hämangiom**

- **Die maligne Transformation der Zellen:**

- **Chemische Karzinogene (Asbest)**
- **Physikalische Karzinogene (UV-Strahlen)**
- **Viren (HPV)**

# Gutartige (benigne) Tumoren

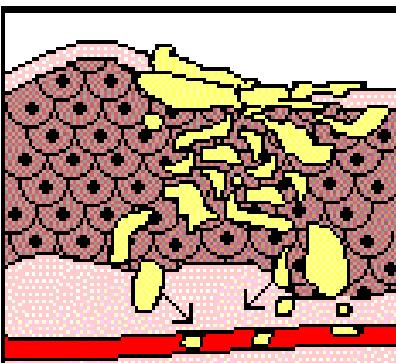
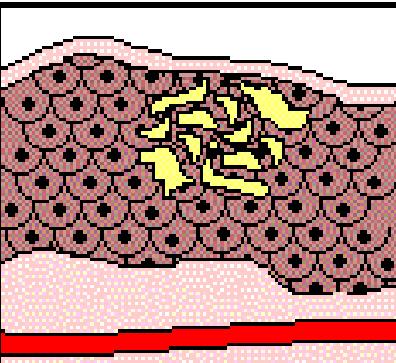
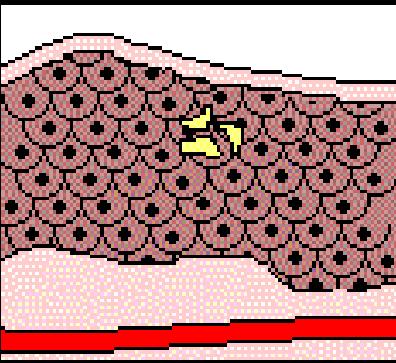
gutartig / benigne



sind gekennzeichnet durch:

- **langsame Wachstum.**
  - **exakte Tumorgrenzen z. B. durch eine Hülle oder Kapsel.**
  - **Das umgebende Gewebe wird nicht zerstört, sondern nur verdrängt.**
  - **Der Tumor dringt nicht in die Blutgefäße ein.**
  - **Der Tumor bildet keine Metastasen.**
  - **Unter dem Mikroskop sind vollständige Zellen erkennbar.**
  - **Nach der operativen Entfernung ist der Betroffene in der Regel geheilt.**
  - **Bei gutartigen Tumoren spricht man nicht von einer Krebserkrankung.**
- Beispiele für gutartige Tumoren sind:**
- **Adenome: Polypen der Darmschleimhaut**
  - **Hämangiom: Blutschwamm in der Leber**
  - **Lipom: Fettgewebewucherung unter der Haut**

bösartig / maligne



# Bösartige (maligne) Tumoren

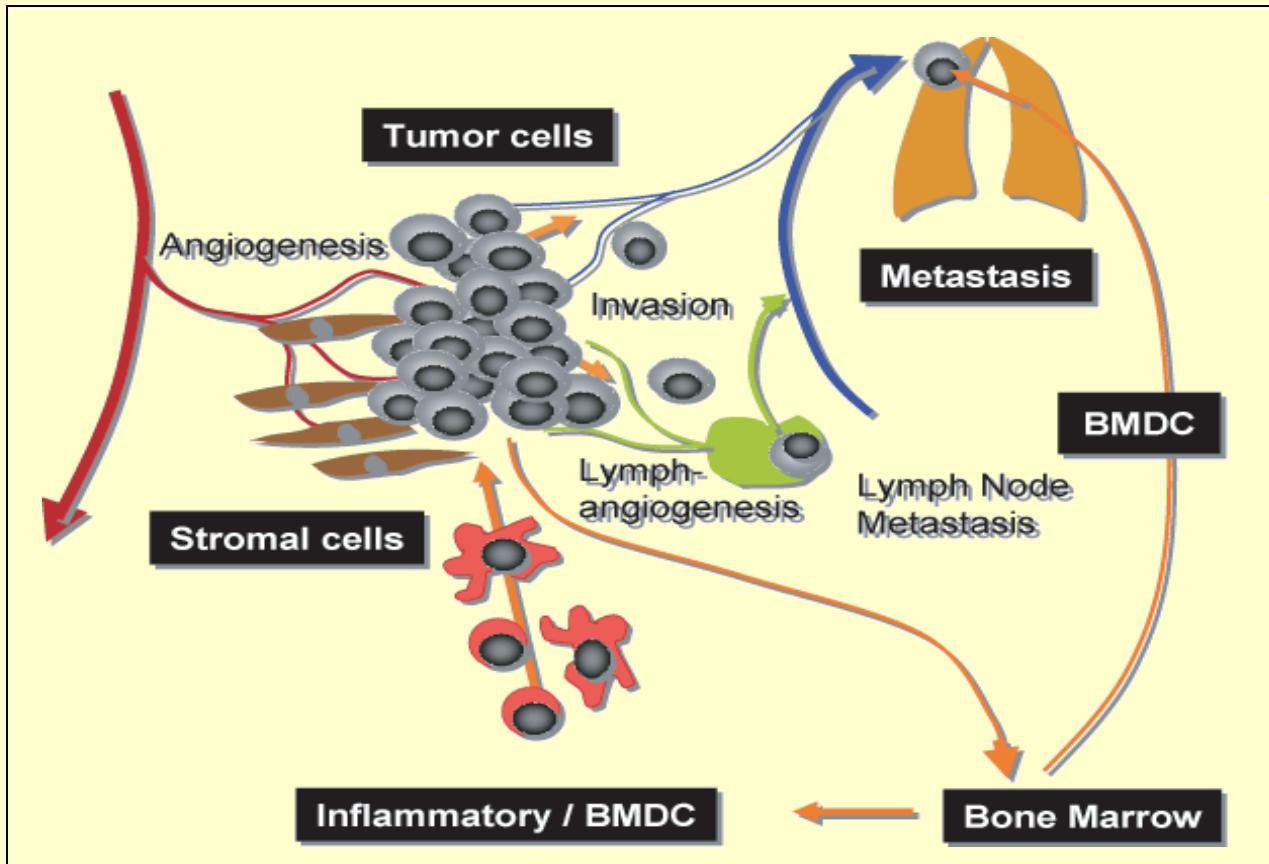
zeigen folgende Kriterien:

- **oft schnelles Wachstum**
- **unklare oder gar keine Tumorbegrenzung**
- **Der Tumor wächst in das umgebende Gewebe hinein und zerstört es.**
- **Der Tumor dringt in die Blutgefäße ein.**
- **Der Tumor bildet Metastasen.**
- **Unter dem Mikroskop sind unreife Zellen erkennbar.**
- **Der Tumor tritt auch nach einer Operation oft wieder auf, oder das Tumorgewebe kann nicht vollständig entfernt werden. Deshalb sind meistens ergänzende Behandlungen, z. B. Chemo- und/oder Strahlentherapie und ständige Kontrollen notwendig.**

# Vergleichung der benignen und malignen Tumoren

	<b>Benigne Tumoren</b>	<b>Maligne Tumoren</b>
<b>Wachstum</b>	langsam	schnell
<b>Tumorgrenzen</b>	exakt, mit Kapsel umgeben	gar keine
<b>Verhältnis mit umgebenden Geweben</b>	Nur verdrängen	Wachsen hinein und zerstören
<b>Eindringung in die Blutgefäße</b>	-	+
<b>Bildung der Metastasen</b>	-	+
<b>Lichtmikroskopisch</b>	Vollständige Zellen	Unreife Zellen
<b>Möglichkeiten der Behandlung</b>	Komplette Entfernung und Heilung möglich	Wiederauftritt nach einer Operation möglich. Ergänzende Behandlungen (Chemo – Strahlentherapie) und Kontrolle notwendig

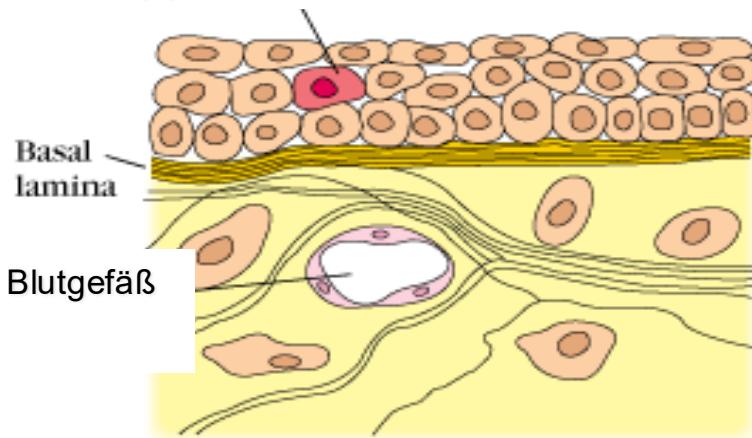
# Angiogenese der Tumoren



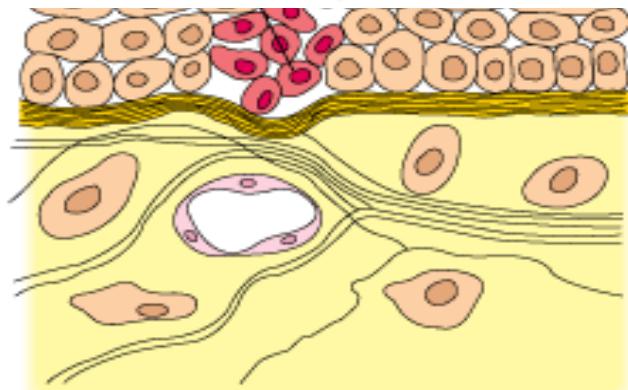
**Die wachsenden Tumoren bilden neue Blutgefäße (tumor angiogenesis) und Lymphgefäße (lymphangiogenesis) die später das Tumorwachstum und Metastasebildung fördern.**

# Mechanismus der Metastasebildung

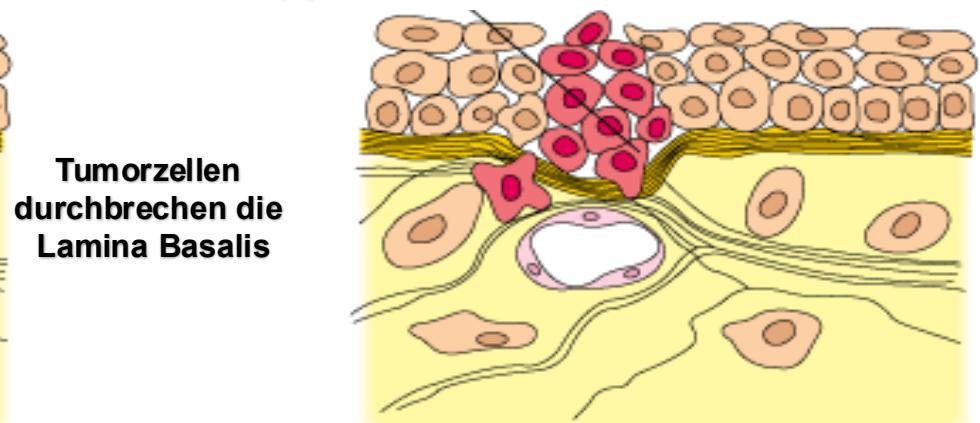
(a) Modifizierte Tumorzelle



(b) Tumorzellenmasse (lokalisierter gutartiger Tumor)

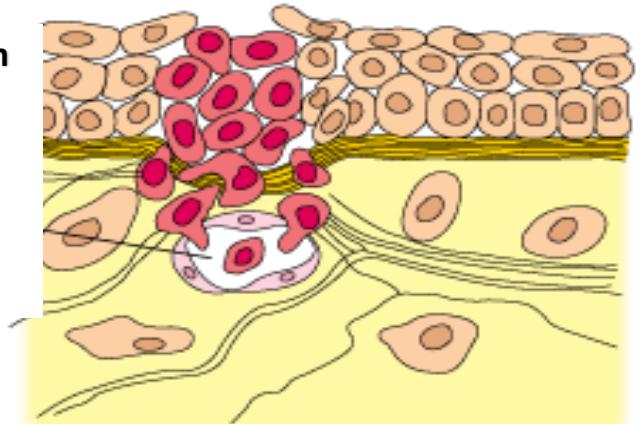


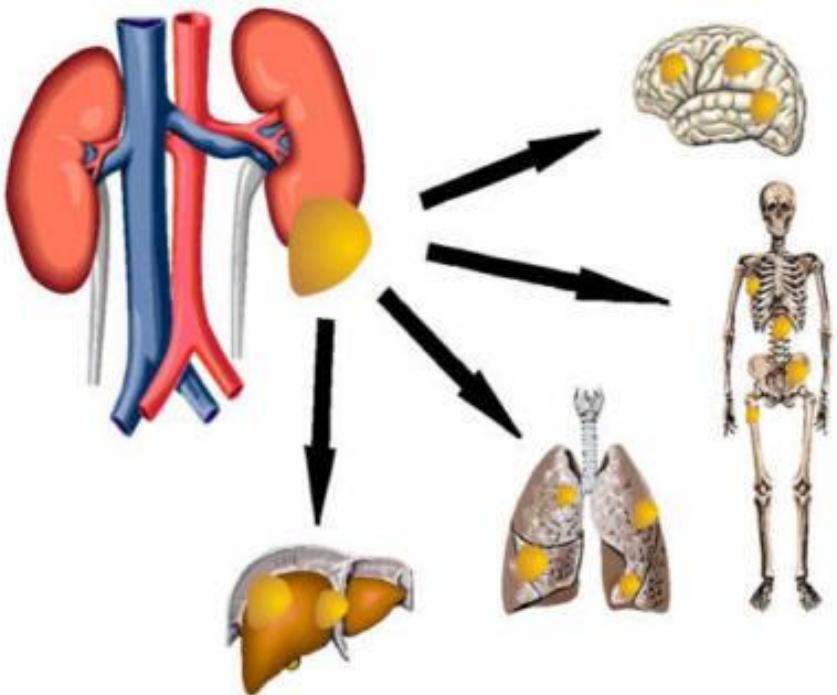
(c) Invasive Tumorzelle



(d)

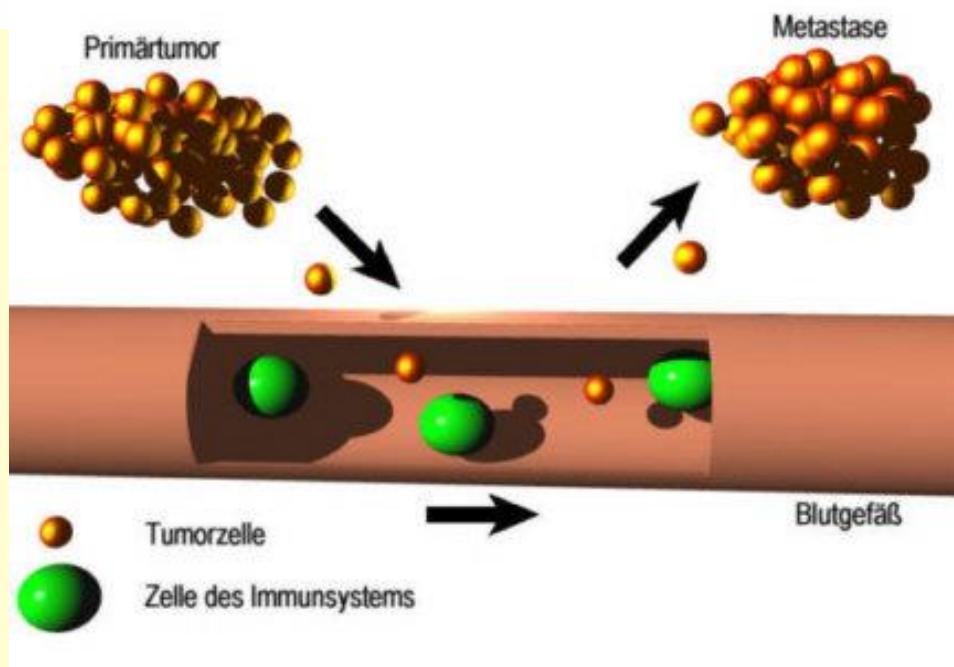
Blutgefäßinvasion  
von  
Tumorzellen  
führt zu  
Metastasen





**Das Problem einer Tumorerkrankung ist in vielen Fällen nicht der Primärtumor, der oft mit lokalen (meist chirurgischen) Maßnahmen behandelbar ist, sondern die Metastasierung. Einzelne Tumorzellen breiten sich im Körper aus und führen in anderen Organen oft zu nicht mehr kurativ therapierbaren Metastasen.**

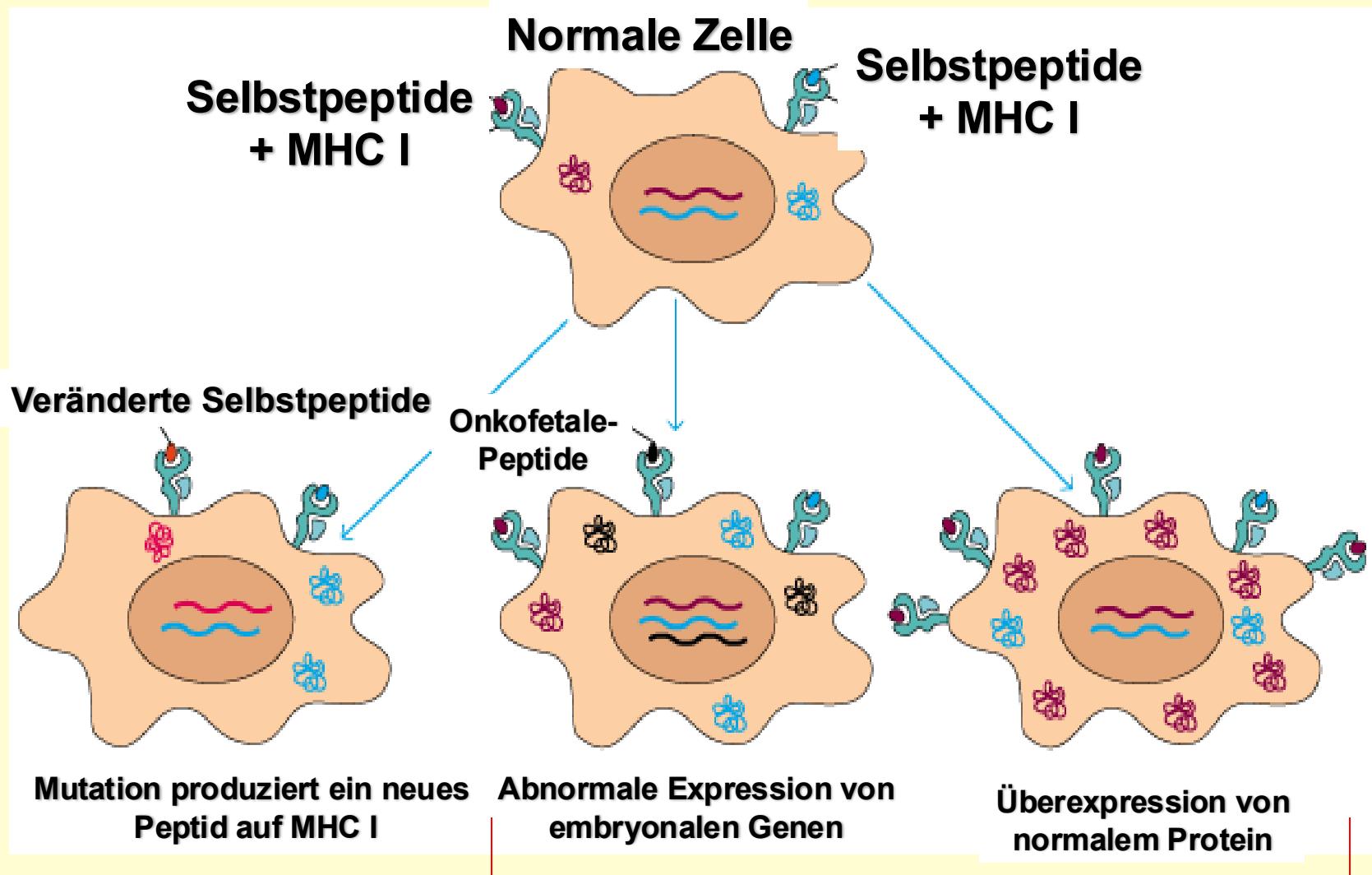
**Aus dem Zellverband des Primärtumors lösen sich einzelne Tumorzellen und dringen in Blut- und Lymphgefäß ein. In anderen Körperregionen verlassen die Tumorzellen die Gefäße und vermehren sich. Schließlich entstehen klinisch nachweisbare Metastasen.**



# Tumorantigene

= in Verbindung mit der neoplastischen Transformation einer Zelle neu oder vermehrt auftretende Strukturen, die mit Hilfe immunchemischer Methoden erfasst und als Tumormarker genutzt werden können

- tumorspezifische Antigene (TSA)  
**(es gibt kein allgemeines tumorspezifisches Antigen!)**
- tumorspezifische Transplantationsantigene (TSTA)  
**(auf MHC-I präsentierte mutierte Selbstantigene)**
- tumorassoziierte Antigene (TAA)  
**(AFP, CEA, hCG $\beta$ , PSA, CA, LDH,  $\beta$ 2-Mikroglobulin)**
- tumorassoziierte Transplantationsantigene (TATA)  
**(auf MHC-I präsentierte tumorassoziierte Antigene)**



**TSA/TSTA**

**TAA/TATA**

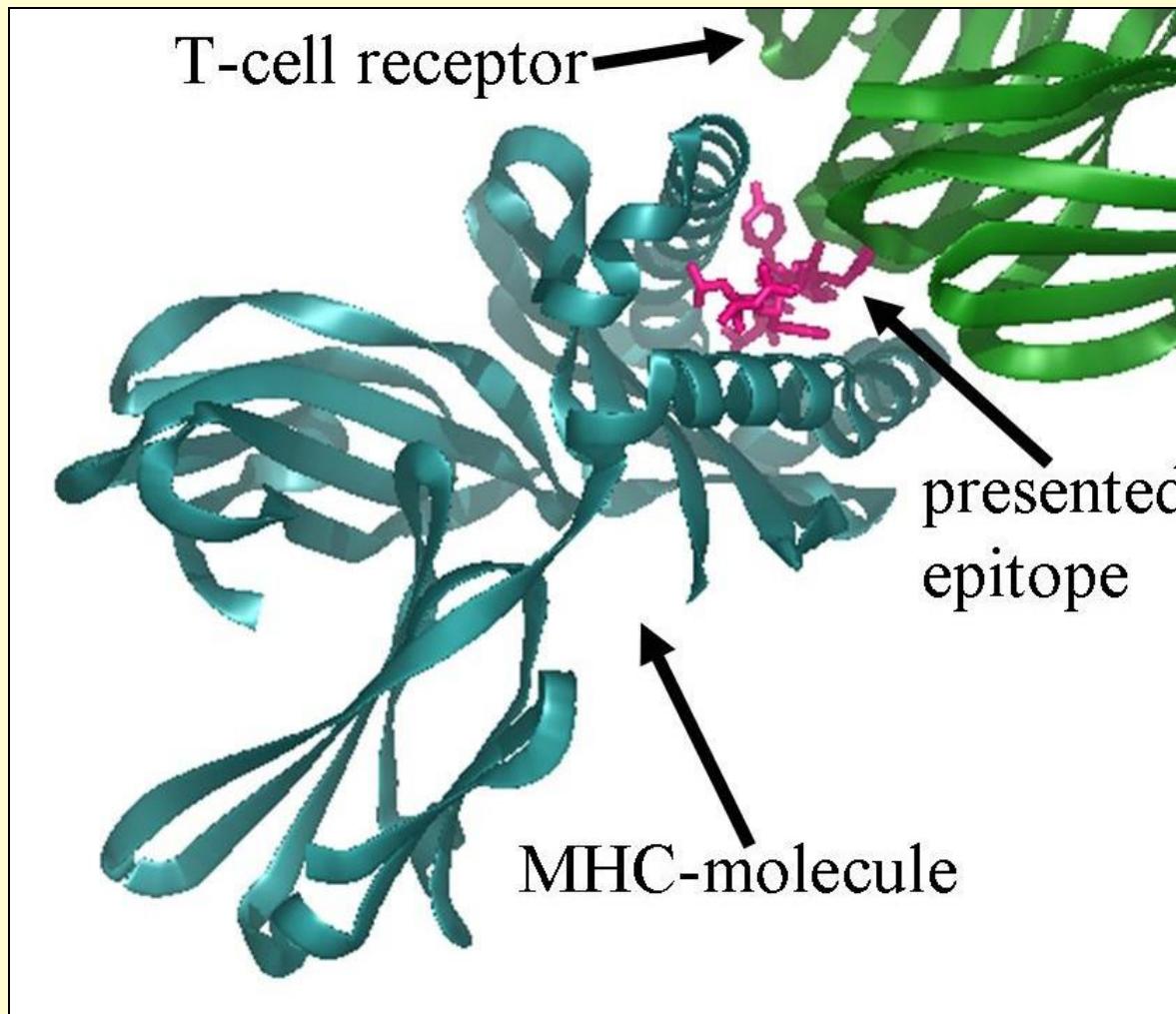
# Potenzielle Tumorantigene haben verschiedenen Ursprung I.

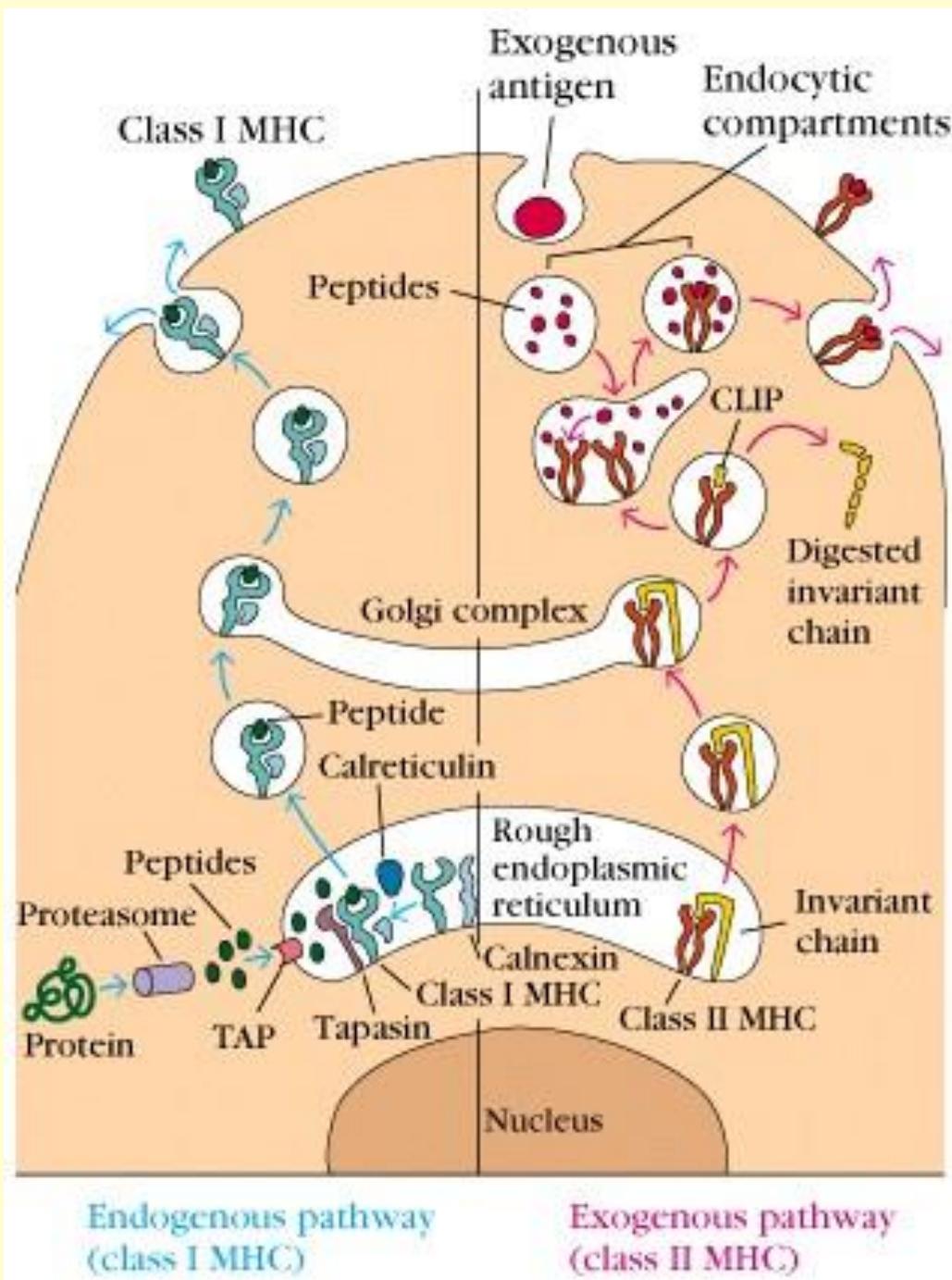
<b>Antigenklasse</b>	<b>Antigen</b>	<b>Art des Antigens</b>	<b>Tumortyp</b>
<b>Tumorspezifische mutierte Onkogene oder Tumorsuppressoren</b>	β-Catenin	Signalübertragungsfunktion	Melanom
	Caspase-8	Regulator der Apoptose	Schuppenzellkarzinom
<b>Onkofetale Antigene</b>	MAGE-1 MAGE-3	normale Hodenproteine	Melanom Brustkrebs Pankreaskrebs
	CEA	Membranprotein	Colonkarzinom Pankreaskarzinom
	AFP	Zirkulierende Glykoproteinmoleküle	Pankreaskarzinom Leberkarzinom

# Potenzielle Tumorantigene haben verschiedenen Ursprung II.

<b>Antigenklasse</b>	<b>Antigen</b>	<b>Art des Antigens</b>	<b>Tumortyp</b>
<b>Gewebespezifische Differenzierungsantigene</b>	Tyrosinase	Enzym im Biosyntheseweg von Melanin	Melanom
	CALLA (CD10)	neutrale Endopeptidase	Leukämie
<b>Überexpression und anomale Genexpression</b>	HER-2/neu	Rezeptortyrosine-Kinase	Brustkrebs Ovarialkarzinom
<b>Modifizierte Glykolipid und Glykoprotein Antigene</b>	CA-125 (MUC16) CA- 19-9	Glykoprotein	Ovarialkarzinom Pankreaskarzinom
	MUC-1	Unterglykosyliertes Mucin	Brustkrebs Pankreaskrebs
<b>Die in dem Onkogen viruskodierten Antigene</b>	HPV Typ16 Proteine E6, E7	virale transformierende Genprodukte	Zervixkarzinom

# Antigenpräsentierung für T-Zelle

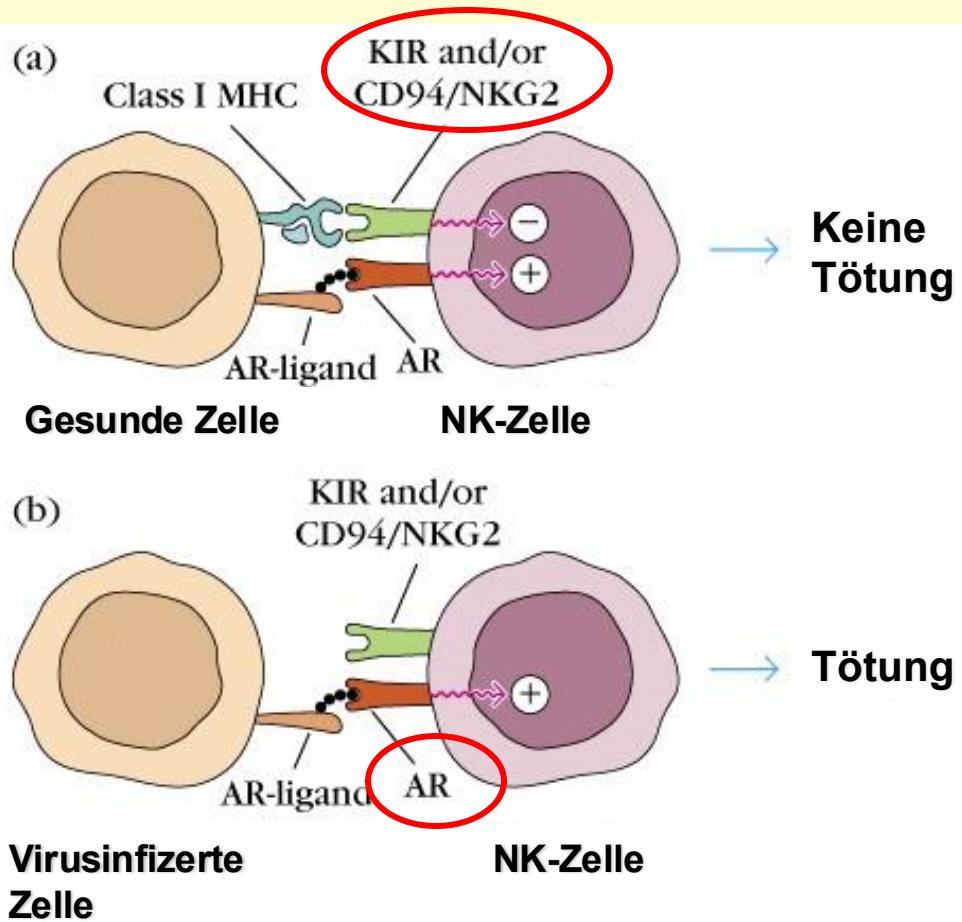




# Immunreaktionstypen gegen Tumoren

- **Angeborene Mechanismen**
  - **NK-Zell-vermittelte Zytotoxizität**
  - **Makrophagenvermittelte (hyperaktivierte Makrophage) - TNFalpha**
- **Adaptive Mechanismen**
  - **T (CD8+)-Zell-vermittelte Zytotoxizität**
  - **Immunglobulin-vermittelte (ADCC) Zytotoxizität**
  - **Netzwerk von zytotoxischen Zytokinen**

# Das entgegengesetzte Signalmodell der NK-Zellenaktivierung

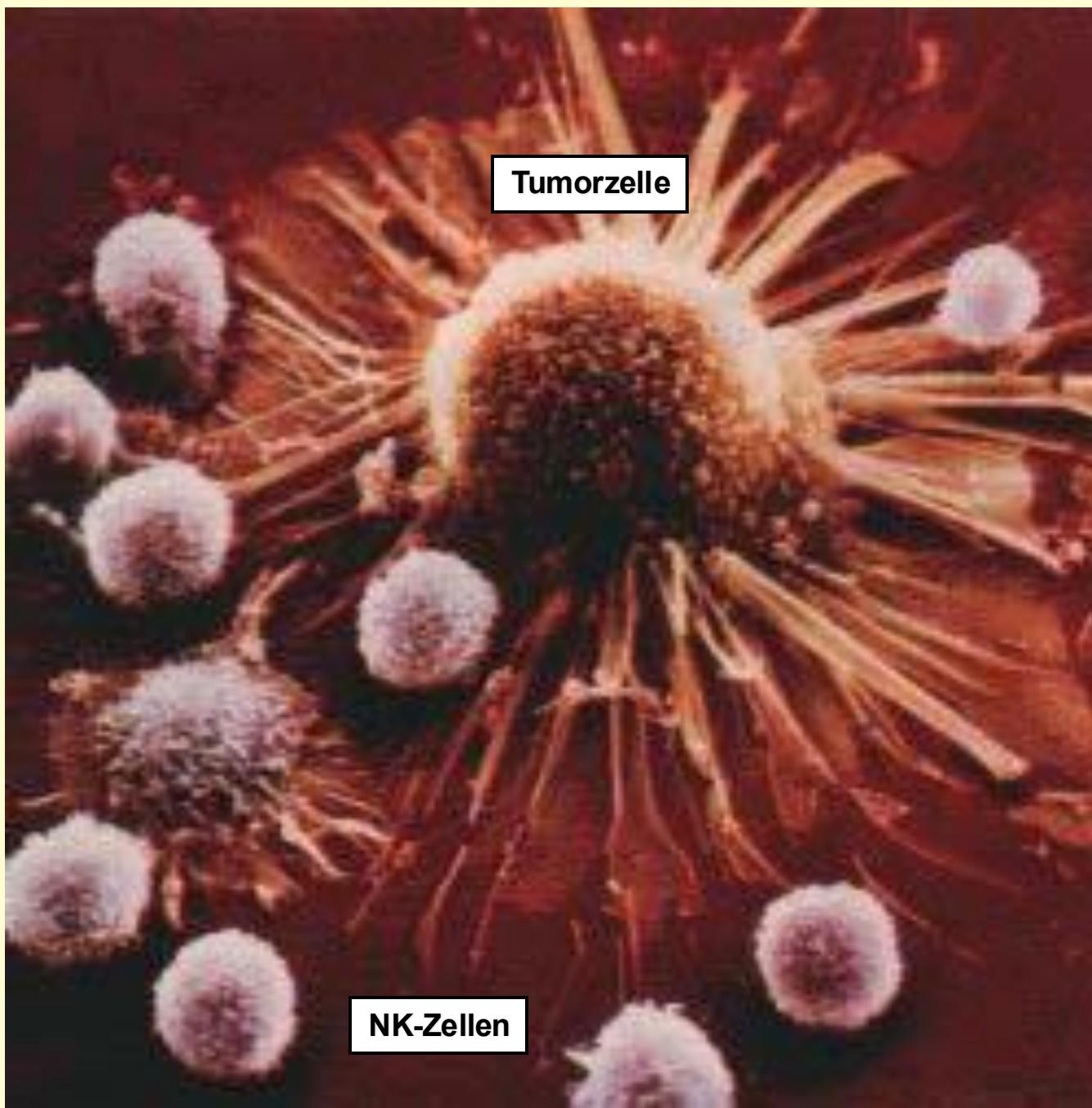


**Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen**

**Veränderte oder fehlende MHC-I - Moleküle können kein negatives Signal auslösen, die NK-Zelle wird durch Signale von aktivierenden Rezeptoren (KAR) stimuliert**

→ schüttet den Inhalt ihrer Granula aus → Apoptose

**Tumorzelle können die MHC-ähnlichen Moleküle MICA, MICB, ULB exprimieren, die Ligande für NKG2D-Rezeptore sind**

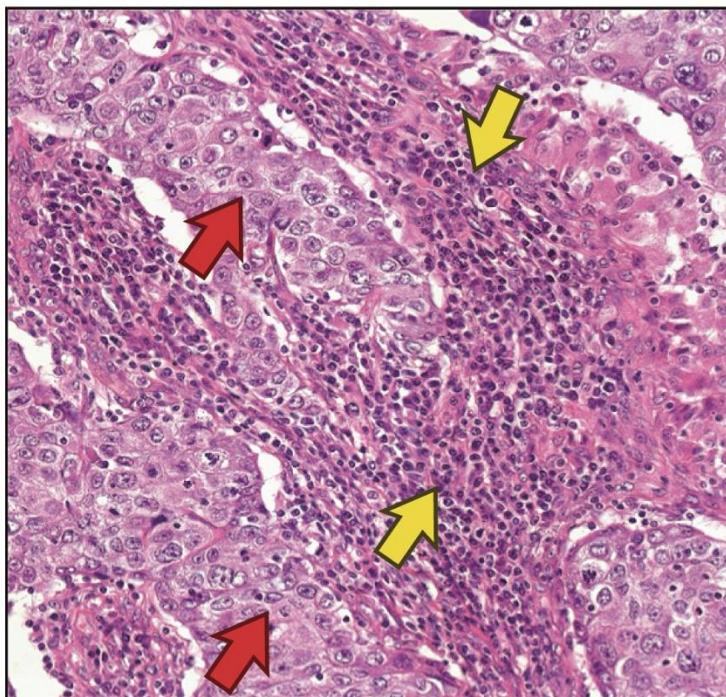


Tumorzelle

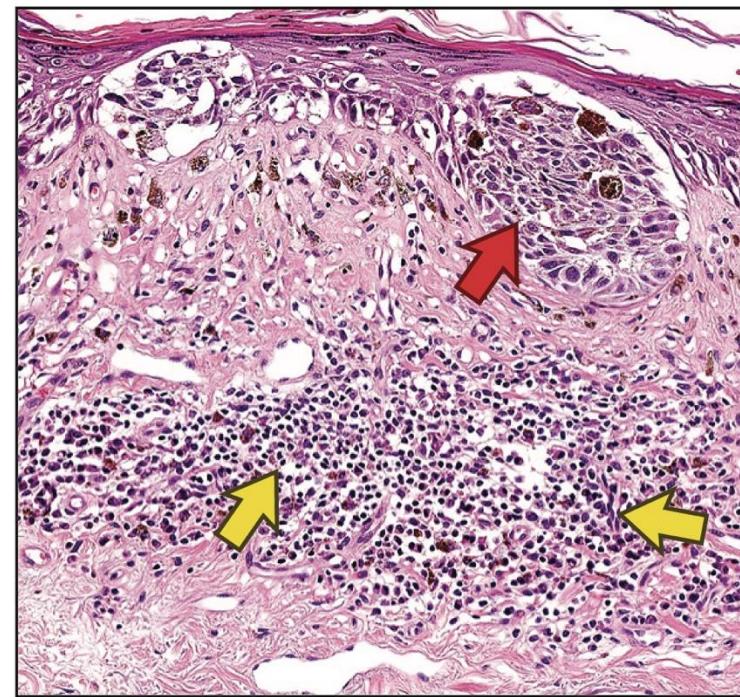
NK-Zellen

# Lymphozyt-Infiltrationen in verschiedenen Krebsen

Medullary breast carcinoma



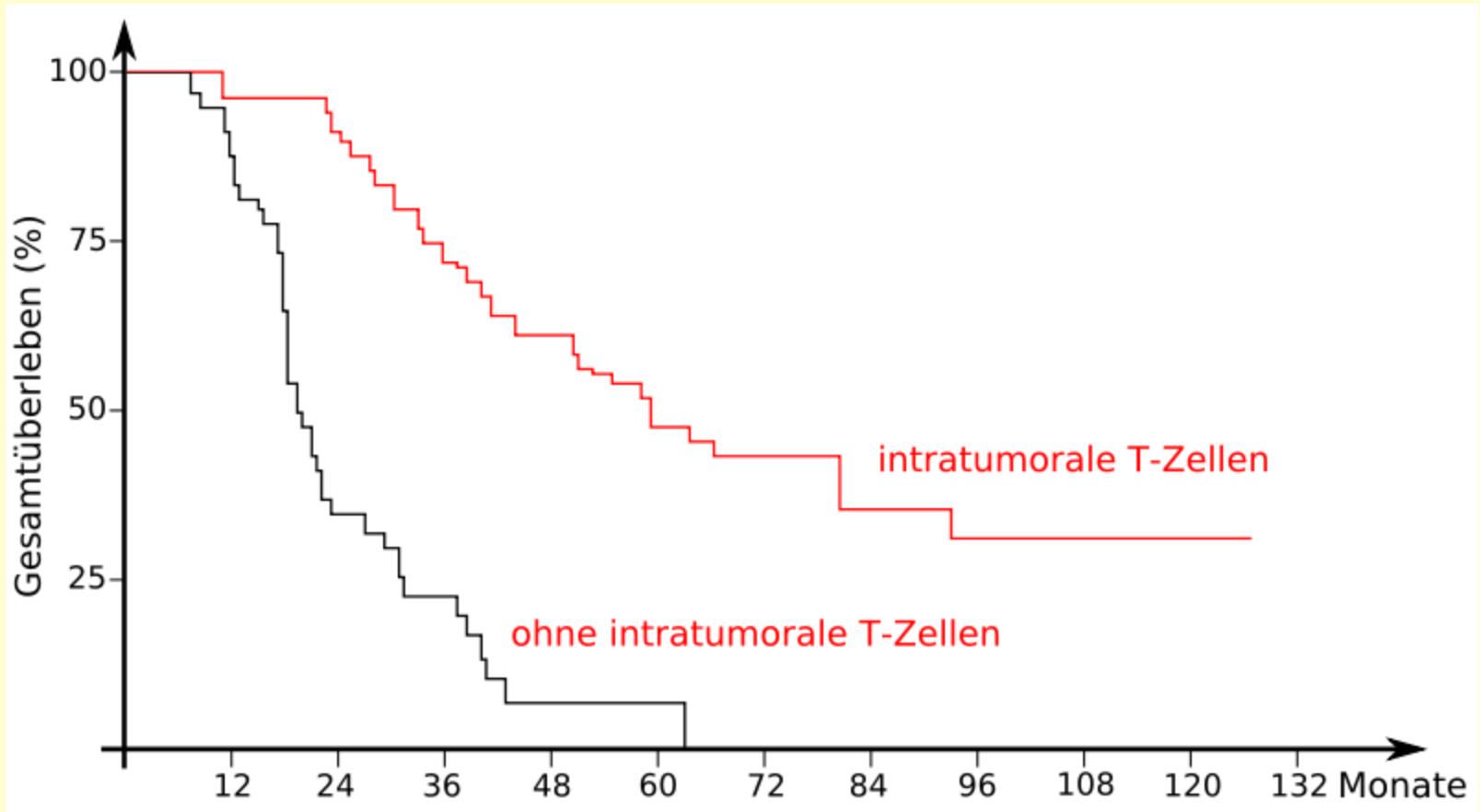
Malignant melanoma of the skin



→ Tumor cells

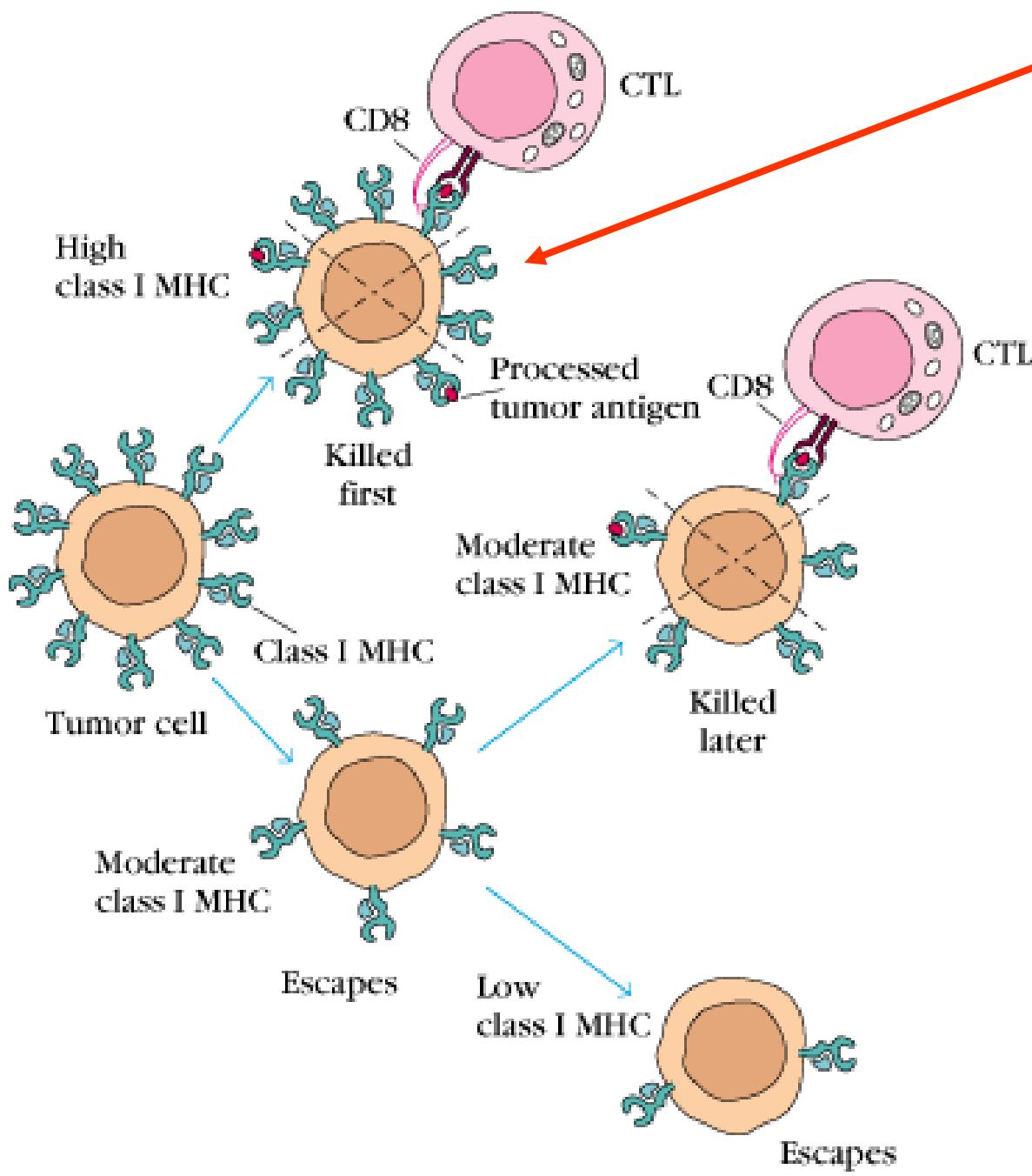
→ Lymphocytes

# Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinomen, mit und ohne Infiltration des Tumors mit T-Lymphozyten



# **„Tumor escape“ („Flucht“)**

- **MHC-I - Überexpression, oder verminderte Expression**
- **Die verminderte Expression der kostimulierenden Moleküle (CD80, CD86)**
- **FcR-Überexpression**
- **Zytokinrezeptor-Unzulänglichkeit**
- **Produktion von blockierenden Glykoproteinen**



**Hohe MHC-I - Expression →  
frühe Erkennung  
→ Zerstörung**

**Mittelmäßige MHC-I -  
Expression  
→ spätere Erkennung →  
Zerstörung**

**Niedrige MHC-I - Expression  
→ keine Erkennung →  
keine Zerstörung**

# „Tumor escape“

## Unterwanderung der T-Zellen Abwehr

- Verlust der Tumorantigene
- Verhinderung der Präsentation
- Passive Toleranz (keine Kostimulation)
- Aktive Toleranz (IL-10, TGF- $\beta$ )
- Direkte Eliminierung der T-Zellen (FasL)
- Apoptoseresistenz (IFN- $\gamma$ -Resistenz)

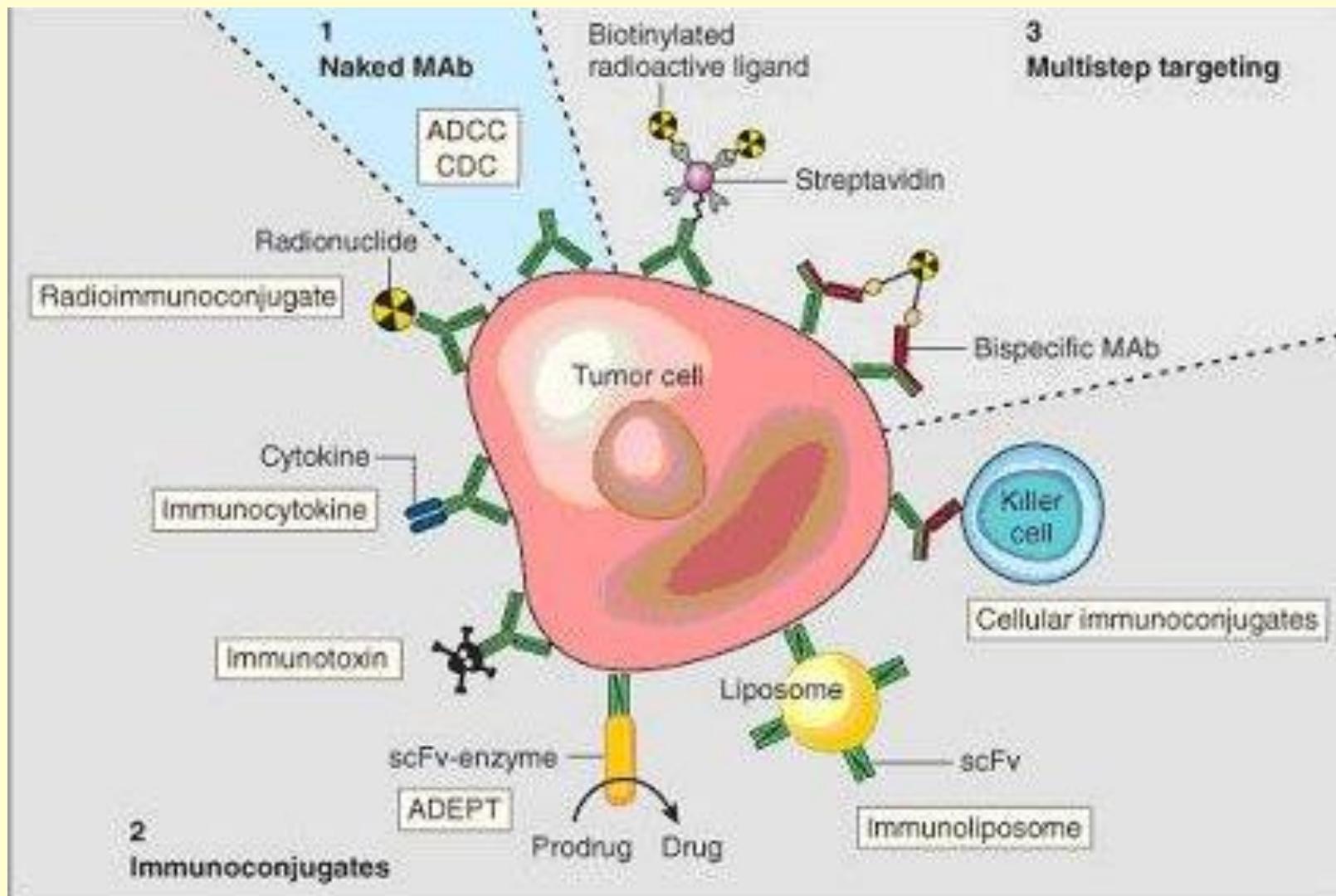
## Unterwanderung der NK-Zellen Abwehr

- Induktion von MHC I
- Sekretion löslicher Stressproteine (NK-Zellen-Ligandmoleküle)
- Apoptoseresistenz (IFN- $\gamma$ -Resistenz)

# Mögliche Immuntherapien gegen Tumoren

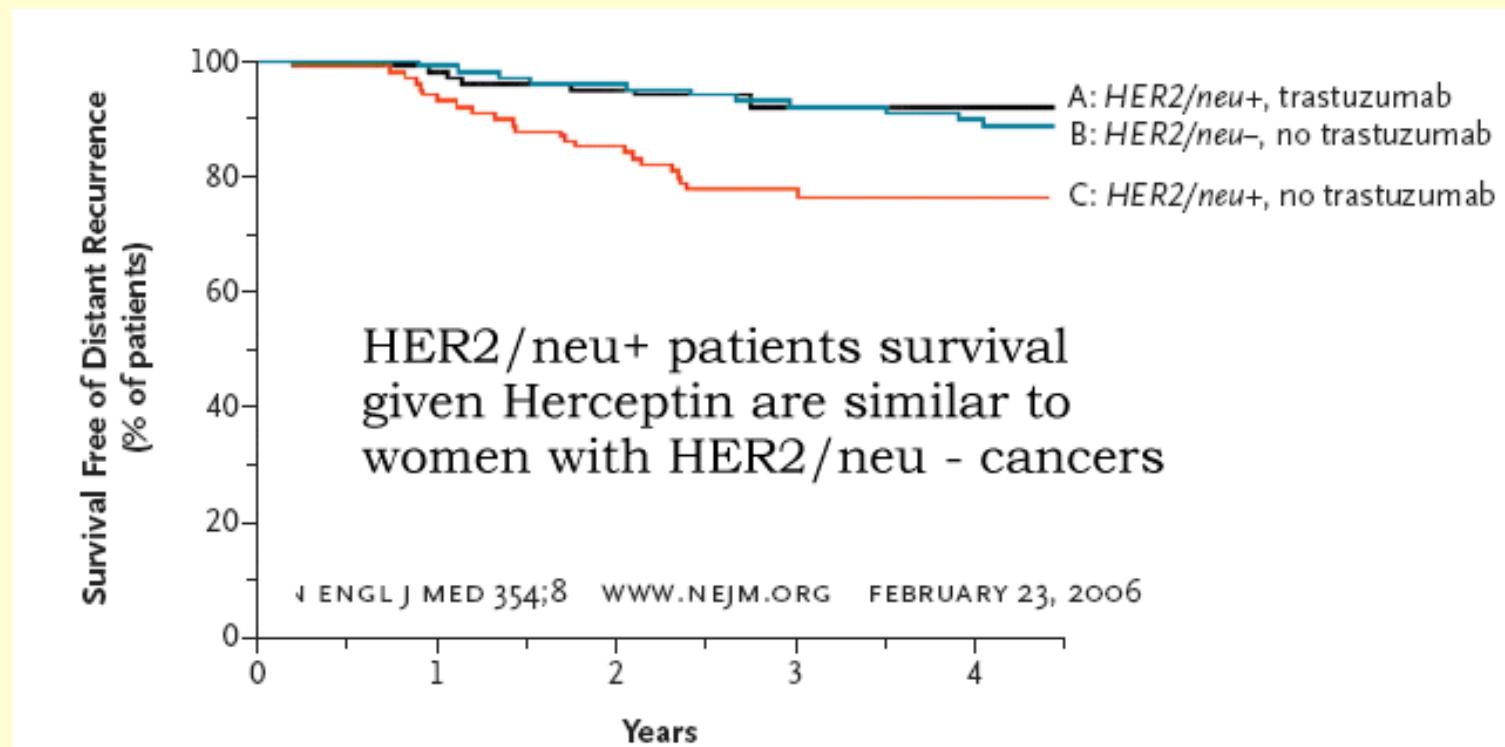
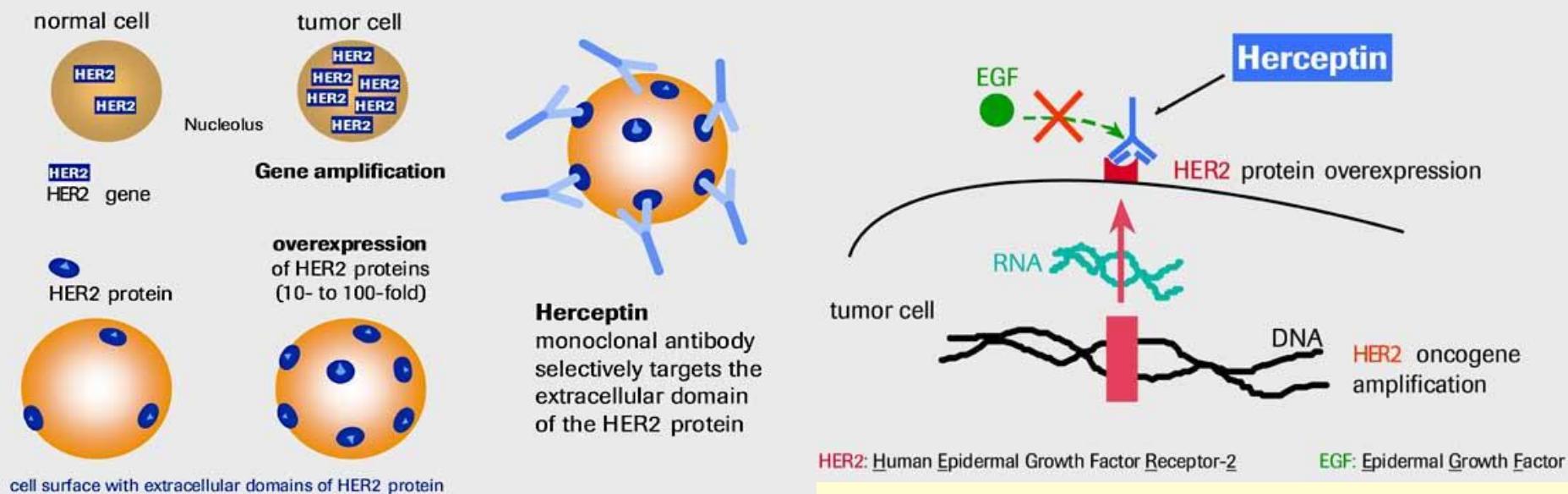
- **Monoklonale Antikörper**
- **Tumorvakzine**
- **Zytokin-Therapie**

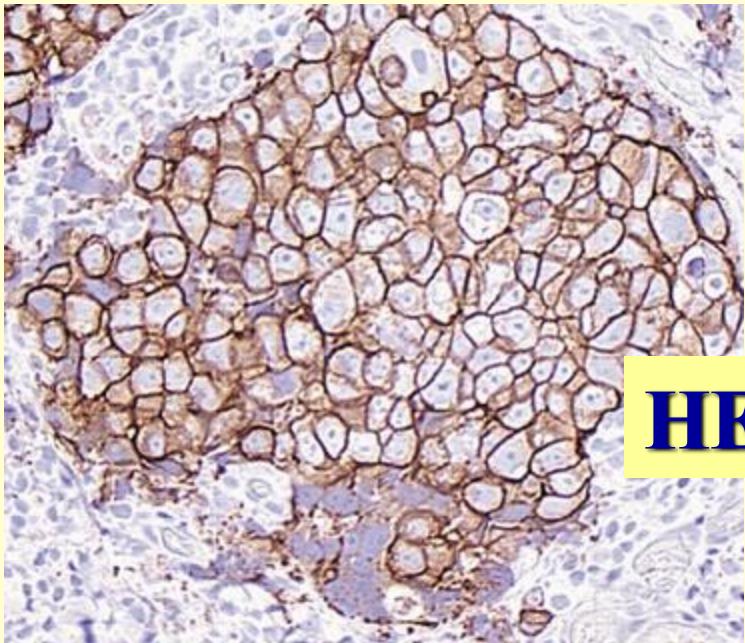
# Tumorthерапie mit monoklonalen Antikörpern



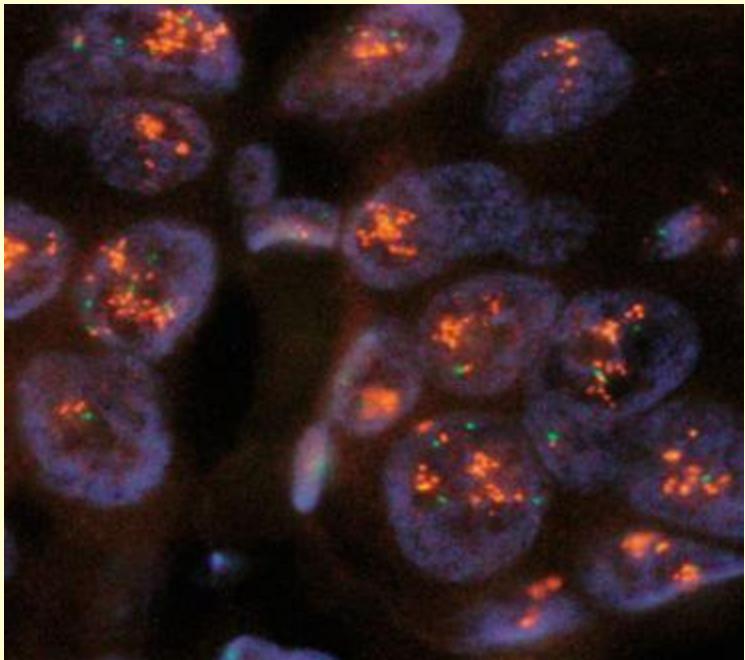
# Monoklonale Antikörper in der Tumorthерапie

<b>Antikörper</b>	<b>Jahr</b>	<b>Typ</b>	<b>Zielmolekül</b>	<b>Behandlung der Erkrankungen</b>
Rituximab (MabThera®)	1997	chimärischer	CD20	Non-Hodgkin-Lymphom
Trastuzumab (Herceptin ®)	1998	humanisierter	HER-2/neu	Brustkrebs
Gemtuzumab (Mylotarg®)	2000	humanisierter	CD33	Akute myeloische Leukämie
Alemtuzumab (MabCampath®)	2001	humanisierter	CD52	Akute und chronische lymphatische Leukämie
Bevacizumab (Avastin®)	2005	humanisierter	VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Darmkrebs, Blutkrebs, Bronchialkarzinom
Panitumumab (Vectibix®)	2006	humaner	EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)	Maligne Tumoren der kolorektalen Region
Ipilimumab (Yervoy®)	2011	humaner	CTLA-4 (CD154)	Melanome, Lungenkarzinom
Brentuximab	2011	chimärischer	CD30	Hogkin-Lymphom



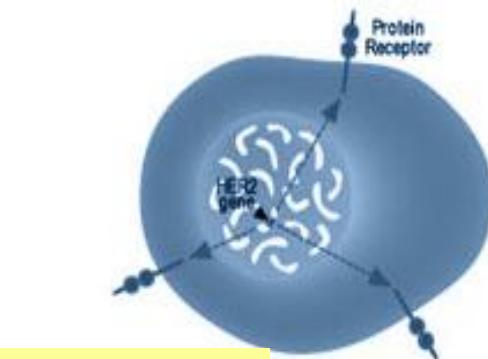


## HER-2/neu



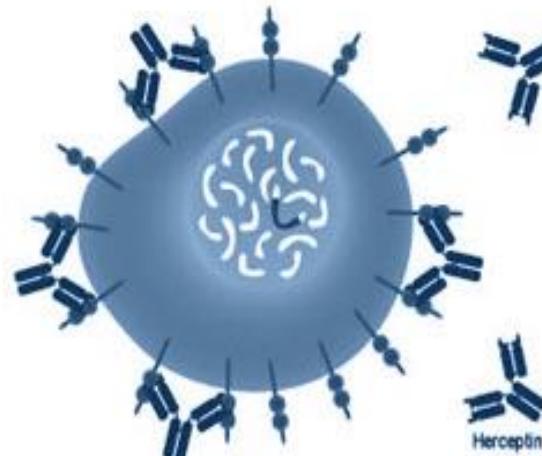
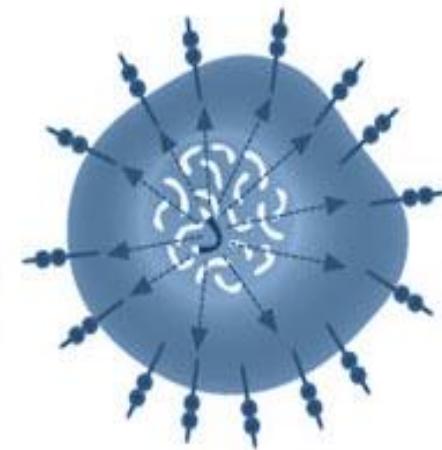
### HER2 Overexpressing Cancer Cell

Cancerous breast tissue cells that overexpress (or overproduce) the HER2 gene produce extra protein receptors on the cell surface. The higher density of receptors triggers the cell to divide and multiply at an accelerated rate, thus contributing to tumor growth. Approximately 25-30% of all women with metastatic breast cancer overexpress the HER2 protein.



### Normal Cell

In normal breast tissue cells, the HER2 gene produces a protein receptor on the cell surface. These growth factor-like receptors are thought to play a role in normal cell growth by signaling the cell to divide and multiply.



### Herceptin® (Trastuzumab)

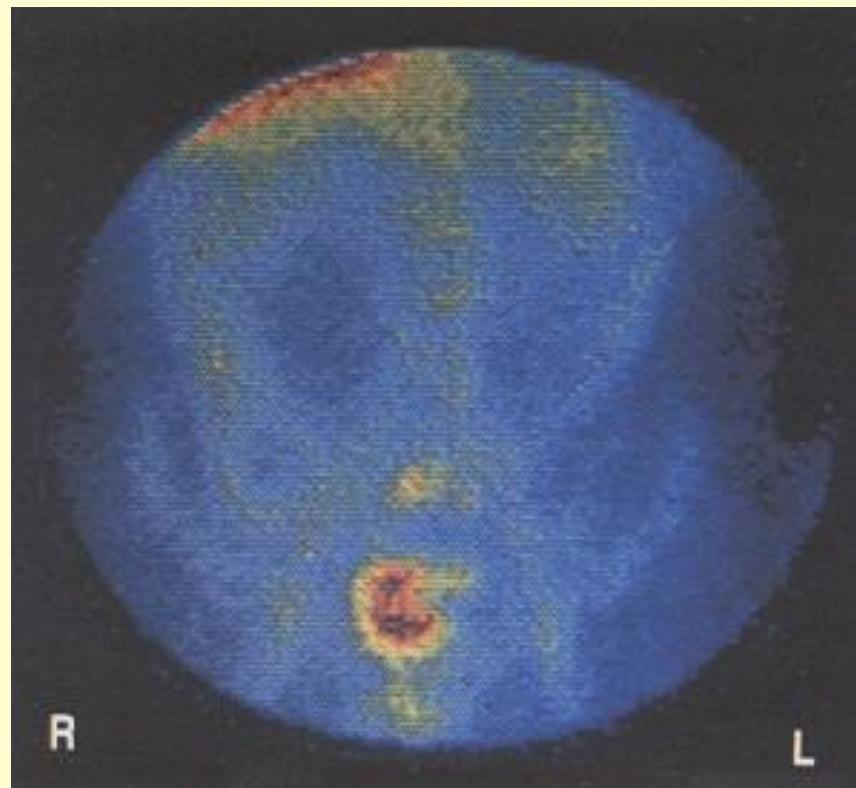
It is thought that Herceptin (a HER2 antibody) binds to numerous HER2 receptor sites found on the cell surface, blocking the receptor sites and possibly preventing further growth by interrupting the growth signal. As a result, the HER2 antibody may slow progression of the disease.



# **Radioaktiv markierte monoklonale Antikörper**

**Mithilfe eines radioaktiv markierten  
monoklonalen Antikörpers gegen  
karzinoembryonales Antigen (CEA)  
lassen sich Rezidive eines  
kolorektalen Karzinoms  
nachweisen.**

**Dem Patienten wurde intravenös  
ein mit  $^{111}\text{Indium}$  markierter  
monoklonaler Antikörper gegen  
CEA injiziert.**



# Tumorvakzinen

<b>Typ</b>	<b>Inhalt</b>	<b>Tierversuche</b>	<b>Klinische Untersuchungen</b>
<b>Getötete Tumorvakzinen</b>	Getötete Tumorzellen + Adjuvanten	Melanom, Kolontumor	Melanom, Kolontumor
	Tumorzell-Lysaten + Adjuvanten	Sarkom	Melanom
<b>Tumorantigene</b>	Melanomantigene	Melanom	Melanom
	Hitzeschockproteine	Verschieden	Melanom, Nierenkarzinom, Sarkom
<b>Professionelle APZ-Vakzinen</b>	Dendritische Zellen werden mit Tumorantigenen geladen	Melanom, B-Zell-Lymphom, Sarkom	Melanom, Non-Hodgkin-Lymphom, Prostatakarzinom
	Dendritische Zellen werden mit genkodierten Tumorantigenen transfektiert	Melanom, Kolontumor	Verschiedene Karzinome
<b>Zytokine- und Kostimulatorvakzinen</b>	Tumorzellen werden mit Zytokin- oder B7-Genen transfektiert	Nierenkarzinom, Sarkom, B-Zell-Leukämie, Lungenkarzinom	Melanom, Sarkom und andere
	APZ werden mit Zytokinegenen und geladenen Tumorantigenen transfektiert		Melanom, Nierenkarzinom und andere
<b>DNA-Vakzinen</b>	Immunisierung mit plasmidkodierten Tumorantigenen	Melanom	Melanom
<b>Virusvektoren</b>	Adenovirus, Vacciniaivirus kodierte Tumorantigene + Zytokine	Melanom, Sarkom	Melanom

# Zytokinetherapie

Zytokine	Tumorrejektion in Tieren	Klinische Untersuchungen	Toxizität, Nebenwirkungen
Interleukin-2	+	Melanom, Nierenkarzinom, Kolonkarzinom, limitierte Möglichkeiten (<15%)	Schock, Lungenödem
Interferon-alpha	-	Melanom	Fieber, Müdigkeit
TNF	Nur örtlich gegeben	Sarkom, Melanom	Septischer Schock
Interleukin-12	unterschiedlich	Toxizitätversuche (Phase I) in Melanom und in anderen Versuchen	Abnormale Leberfunktionen
GM-CSF	-	Täglich benutzt, um Knochenmarkfunktion zu befördern	Knochenschmerz