

## 1.1. Zusammenfassung

Das Hodgkin Lymphom (M. Hodgkin) ist eine maligne Erkrankung des Lymphsystems. Diagnostisch wegweisend sind in der Histologie die CD30 positiven Reed-Sternberg- sowie Hodgkin Zellen. Therapeutisch sind in den letzten Jahren durch Kombination von Chemo- und Radiotherapie große Fortschritte erreicht worden, so dass das Hodgkin-Lymphom heute für einen Großteil der Patienten zu einer heilbaren Erkrankung geworden ist. Nachteil der Therapie ist die hohe Toxizität mit einem signifikanten Anteil an therapieinduzierten Sekundärneoplasien. Außerdem sind die therapeutischen Optionen sowie die Erfolgsrate im Rezidivfall limitiert. Die Immuntherapie könnte eine Lösung dieses Problems darstellen, da diese Therapieform eine deutlich geringere Langzeittoxizität aufweist und zusätzlich zu den bereits etablierten Therapien eingesetzt werden kann.

Diese Arbeit beschreibt die Herstellung und *in vitro*-Charakterisierung eines Fusionsproteins bestehend aus einem chimären anti-CD30-Antikörper und humanem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), der die CH2/CH3 Fc-Domäne des IgG1 ersetzt. Das Konstrukt wurde durch rekombinante DNA-Technologie generiert und behält seine von IgG1 stammende Struktur mit dem als Dimer angebindenen TNF. Zur Produktion ausreichender Proteinmengen für präklinische *in-vitro* Versuche wurde die transiente Transfektion in HEK293-Zellen angewandt. Die Erkennung des CD30-Antigens durch das neue Konstrukt wurde durchflusszytometrisch analysiert und ist nur geringfügig schlechter als die des elterlichen CD30-IgG-Antikörpers. Die Integrität und korrekte Produktion des Konstruktes wurde durch Detektion über einen sekundären Anti-TNF-Antikörper durchflusszytometrisch überprüft. Die Funktionalität des Immunzytokins wurde analysiert mittels TNF sensiblen WEHI-S Zellen. Gebunden an CD30 positiven Zellen war in WEHI-S Zellen Apoptose auslösbar, d.h. trotz der dimeren Struktur ist eine Bindung und Aktivierung von TNF-Rezeptoren möglich. Diese Arbeit zeigt die Funktionalität des Konstruktes *in vitro* und belegt damit, dass chimäre Immunzytokine ein möglicher therapeutischer Ansatz zur Krebstherapie sein können. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse legen den Grundstein für eine weitergehende Untersuchung dieses Konstruktes bis hin zu klinischen Studien.