MAGE-A3 Genexpression in Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion

U. Müller-Vogt, H. Text, O. Wendler, B. Heubeck, H. Iro

Einleitung:

MAGE-3 oder MAGE-A3 (Melanom assoziiertes Antigen) ist ein oft untersuchtes und aussichtsreiches Tumorantigen.

Sein Vorkommen scheint auf Tumorgewebe (mit Ausnahme von Hoden- und Plazentagewebe) begrenzt [1]. Zusätzlich wird es sowohl von zytotoxischen T-Zellen, als auch T-Helferzellen erkannt und gilt somit als vielversprechendes Tumorantigen für eine Immuntherapie gegen Karzinome[2].

Methodik:

Von 40 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion wurde entnommenes Tumormaterial auf eine Expression von MAGE-3 untersucht. Als Methoden wurden die semiquantitative Reverse-Transkription-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) und Immunfluoreszenz angewendet. Als Positivkontrolle der PCR galt cDNA aus humaner Plazenta (BD Bioscience). Die Immunfluoreszenz wurde mit Hilfe des murinen monoklonalen Antikörper 57B (MAb-57B) durchgeführt (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. G. Spagnoli, Universität Basel, Schweiz).

Ergebnis:

Bei 23 der 40 (57,5%) untersuchten Tumoren konnte eine Expression des MAGE-3 nachgewiesen werden. Abbildung 1 zeigt die MAGE-3 Expressionshäufigkeit der jeweiligen anatomischen Bereiche der Tumoren.

Zur Verifizierung der mRNA Expression in Tumorgeweben auch auf Proteinebene wurde die Immunfluoreszenz genutzt. Die gemessene Expression auf mRNA Ebene konnte so auf Proteinebene bestätigt werden.

Abbildung 2 zeigt exemplarisch die positive Immunfluoreszenz für MAGE-3 an drei anatomischen Bereichen.

Diskussion:

Erste Untersuchungen zur Expression des MAGE-3 an PEC der Kopf-Halsregion fanden 48% positive Tumoren[3], gefolgt von Messungen an nicht plattenepithelialen Kopf-Halstumoren wie papillären Karzinomen, adenoidzystischen Karzinomen, Adenokarzinomen und Mucoepidermoidkarzinomen mit einer Expressionsrate von 33%[4]. PEC der Mundregion zeigten in einer weiteren Studie 62% MAGE-3 positive Tumoren[5]. In einem ähnlichen Bereich befinden sich somit die von uns gemessenen 57,5% MAGE-3 Expression, die auch auf Proteinebene bestätigt werden konnten.

Erste Phase I Studien zur Immuntherapie unter Beteiligung von MAGE-3 an anderen Tumoren als Melanomen sind angelaufen[6]. Sollten sich hier positive Ergebnisse bestätigen so könnten eventuell auch Tumoren der Kopf- und Halsregion als mögliche Ziele einer MAGE-3 Antigen gestützten Immuntherapie fungieren.

Abbildung 1: MAGE-A3-positive Tumore. Prozentuale Auswertung von vier unterschiedlichen Kopf- und Halstumorbereichen. Für jeden anatomischen Bereich wurde die Prozentzahl an PCR positiven Tumoren ermittelt.

Abbildung 2: Immunfluoreszenz für MAGE-A3 von drei Tumorproben. Dargestellt sind in Kryomatrix eingebettete Gewebeschnitte von Kopf- und Halskarzinomen. Grün gefärbte Bereiche sind MAGE-A3-positiv, die Kerne sind blau dargestellt (DAPI-Färbung).

Literatur:

1. Jungbluth AA, Busam KJ, Kolb D, Iversen K, Coplan K, Chen YT, Spagnoli GC and Old LJ: Expression of MAGE-antigens in normal tissues and cancer. Int J Cancer 85: 460-465, 2000.
2. Roeder C, Schuler-Thurner B, Berthold S, Vieth G, Driesch P, Schuler G, Luftl M: MAGE-A3 is a frequent tumor antigen of metastasized melanoma. Arch Dermatol Res. 2005 Jan;296(7):314-9. Epub 2004 Nov 27
3. Gaugler B, Van den Eynde B, van der Bruggen P, Romero P, Gaforio JJ, De Plaen E, Lethe B, Brasseur F, Boon T: Human gene MAGE-3 codes for an antigen recognized on a melanoma by autologous cytolytic T lymphocytes. J Exp Med. 1994 Mar 1;179(3):921-30
4. Lee KD, Eura M, Ogi K, Nakano K, Chikamatsu K, Masuyama K, Ishikawa T: Expression of the MAGE-1, -2, -3, -4, and -6 genes in non-squamous cell carcinoma lesions of the head and neck. Acta Otolaryngol. 1996 Jul;116(4):633-9
5. Ries J, Schultze-Mosgau S, Neukam F, Diebel E, Wiltfang J: Investigation of the expression of melanoma antigen-encoding genes (MAGE-A1 to -A6) in oral squamous cell carcinomas to determine potential targets for gene-based cancer immunotherapy. Int J Oncol. 2005 Mar;26(3):817-24
6. Morse MA, Garst J, Osada T, Khan S, Hobelka A, Clay TM, Valente N, Shreenivas R, Sutton MA, Delcayre A, Hsu DH, Le Pecq JB, Lyster HK: A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Transl Med. 2005 Feb 21;3(1):9