

Zusammenfassung

Das tumorassoziierte Antigen CEA wird von seinem spezifischen Mak T84.66 durch ein Epitop erkannt, welches der intermolekularen Adhäsion zugrunde liegt. Die intermolekulare Vernetzung des CEA bildet mit CEACAM6 und CEACAM1 das zur Epithel-Bakterien-Interaktion notwendige Glykokalix-Gerüst der Kolonmukosa. Die molekulare Beschreibung dieses Epitopes ist eventuell für Anwendungen in der Medizin sowie für grundlagenwissenschaftliche Zusammenhänge von Interesse.

In dieser Arbeit wird das Epitop der spezifischen Bindung zwischen CEA und Mak T84.66 auf ein 85AS langes Peptid als Fragment der CEA A3 Domäne eingegrenzt.

Die vollständige CEA A3 Domäne und das N-terminal deletierte 85AS-Peptid zeigten auf den Mak T84.66 eine spezifische, ähnlich starke Reaktion im ELISA als Phagendisplay, während die kürzeren CEA A3 Fragmente im ELISA, Westernblot und Vakuum-Dot-Blot keine Bindung zeigten. Gegenüber dem polyklonalen α CEA Ak zeigten die Fragmente eine größenabhängig abnehmende Signalintensität im Vakuum-Dot-Blot.

Die Fragmente der CEA A3 Domäne wurden durch eine teilrandomisierte und durch eine definierte PCR-Deletions-mutagenese auf Nukleinsäureebene hergestellt und in ein E.coli-Expressionssystem kloniert. Es konnten insgesamt zehn Peptid-Fragmente als Phagendisplay oder als lösliches Protein gewonnen und in den oben genannten Assays untersucht werden.

Aufgrund der Ergebnisse und der vorliegenden Literatur konnte eine Hypothese zur Lokalisation des CEA-Epitops für T84.66 erstellt werden, in der der F β -Strang des CC'FG β -Faltblattes die zentrale Rolle spielt.

Folgerichtig scheinen Untersuchungen mit chimären Domänen erfolgversprechend, bei denen ein Austausch mit hoch-homologen aber nicht epitoptragenden Domänenanteilen einen positiven Epitopnachweis erbringen könnten.