

## LEITARTIKEL

Aus der Universitätskinderklinik Zürich (Schweiz)

### Der Transfer-Faktor und seine therapeutische Bedeutung

Von Walter H. Hitzig

Körperfremde Antigene werden bei den Säugetieren durch den hochdifferenzierten immunologischen Apparat erkannt und mit Hilfe verschiedener Mechanismen eliminiert oder abgebaut. Dabei wirken humorale und zelluläre Immunmechanismen zusammen; die letzteren erzeugen die „Reaktionen vom verzögerten oder vom Tuberkulintyp“ (delayed type hypersensitivity reactions). Sie geben zwar immer noch schwierige Rätsel auf, doch scheinen sich für einige davon heute Lösungen abzuzeichnen.

Einige entscheidende Schritte in der Entwicklung seien hier kurz rekapituliert: *v. Pirquet* [26] entdeckte 1906 die *Umstimmung* nach einer Infektion mit Tuberkelbazillen (sein Ausdruck: „Allergie“ hat heute einen Bedeutungswandel durchgemacht), die sich während sehr langer Zeit in einer intensiven Reaktion auf kleinste Mengen Tuberkulin äußert. *Landsteiner* und *Chase* [16] fanden, daß diese „Überempfindlichkeit“ durch Leukozyten auf ein nicht-überempfindliches (= „nicht-sensibilisiertes“) Individuum übertragen werden kann. *Metaxas* und *Metaxas* [24] zeigten 1948, daß dafür *lebende Zellen* notwendig sind. 1949 veröffentlichte *Lawrence* [17] seine ersten Untersuchungen über einen *zellfreien Extrakt* aus derartigen sensibilisierten Leukozyten, der diese Übertragung ebenfalls ermöglichte; er nannte ihn „*transfer factor*“ [18].

Diese Mitteilung begegnete großer Skepsis bei den Fachimmunologen, weil die Übertragung zunächst nur beim Menschen gelang und keine kontrollierten Experimente an Versuchstieren möglich waren. Immerhin konnten *Lawrence* und *Pappenheimer* [20] 1956 genauere Angaben über einige physikochemische Charakteristika des Transfer-Faktors bekanntgeben. *David* et al. [7] gelang 1964 der erste indirekte Wirkungsnachweis *in vitro* auf Grund der Produktion des macrophage inhibiting factor (MIF). Über erste erfolgreiche klinische Anwendung berichteten 1968 *Buckley* et al. [2] bei chronischer mukokutaner Candidiasis.

In den letzten 15 Jahren wurden viele andere Aspekte der zellulären Immunreaktionen mit verschiedenen Methoden untersucht. Aus derartigen Untersuchungen geht hervor, daß den kleinen Lymphozyten (= *thymusabhängigen* oder *T-Lympho-*

---

Eingegangen am 22. April 1973.

zyten) eine zentrale Rolle bei allen Immunreaktionen vom verzögerten Typ zukommt. Bis dahin hatte man den kleinen Lymphozyten als Endstadium einer Zelle mit unbekannter Funktion angesehen. Nun zeigte es sich, daß er lediglich eine Ruheform darstellt, und daß er durch den Kontakt mit einem spezifischen Antigen in Aktivität versetzt wird und sich in einigen Tagen morphologisch und funktionell verwandelt [10] (Abb. 1). Der auf diese Weise aktivierte Lymphozyt produziert lösliche, biolo-

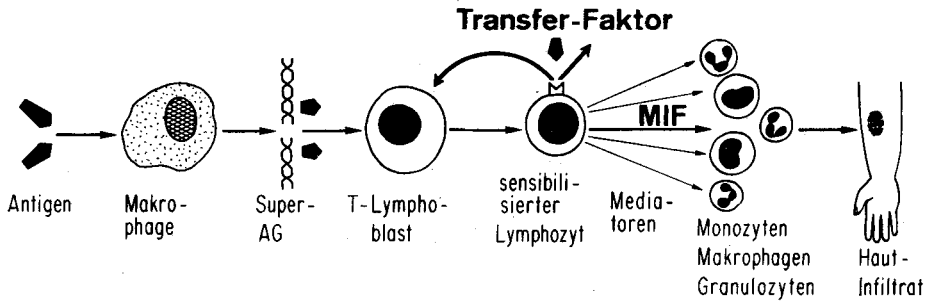


Abb. 1: Schematische Darstellung der Reaktionskette bei zellulärer Immunreaktion vom verzögerten Typ („delayed hypersensitivity reaction“).

Im Makrophagen wird ein fremdes Antigen angereichert und chemisch zum „Super-Antigen“ modifiziert; dieses aktiviert den T-Lymphozyten, der u. a. eine Reihe von Mediatoren bildet. Einer davon, der lösliche, dialysierbare Transfer-Faktor, rekrutiert weitere Lymphozyten, andere, wie der makrophagenimmobilisierende Faktor (MIF), veranlassen weitere Zellen zur Ausbildung eines lokalen Infiltrates.

gisch aktive Stoffe (Mediatoren) [4], die in die Umgebung diffundieren. Sie befähigen die primär reagierende Einzelzelle dazu, eine ganze Lawine von unbeteiligten Zellen in die Reaktion zu verwickeln (Zell-Kooperation), so daß innerhalb von 48 Stunden ein makroskopisch sichtbares zelluläres Infiltrat an der Injektionsstelle des Antigens entsteht (vgl. Tuberkulinprobe!). Physiologischerweise bauen diese Zellen einen Schutzwall gegen das eindringende Antigen auf, z. B. werden lebende Tuberkel-Bakterien in einem solchen Granulom eingeschlossen und an der weiteren Verbreitung und Vermehrung im Körper gehindert. Die am besten bekannten Mediatoren sind der makrophagenimmobilisierende Faktor (MIF), der vorüberziehende Makrophagen festhält [7,28], und der Transfer-Faktor. Der letztere kann weiter entfernte Lymphoblasten im ganzen Körper zur Reaktion gegen dasselbe Antigen rekrutieren und dadurch die Lokalreaktion ausweiten und zu einer allgemeinen Umstimmung des ganzen Organismus werden lassen [21].

Die *Wirkungsweise des Transfer-Faktors* wurde so erklärt, daß er einen im Lymphozyten vorbereiteten Reaktionsmechanismus in Gang setze, oder daß er eine gegen dessen Aktivität bestehende Hemmung beseitige (*Derepression*). Nach diesem einmaligen Anstoß, der mit der Drehung eines Schalters verglichen worden ist, läuft die Immunreaktion ohne weitere Zufuhr von Transfer-Faktor ab [21,23].

In jüngster Zeit wurden wesentliche Fortschritte erzielt, die manche von *Lawrences* früheren Behauptungen bestätigen und auf eine solide Basis stellen. Viele

von diesen Arbeiten sind noch nicht publiziert; sie wurden auf dem „*Workshop on basic properties and clinical applications of transfer factor*“ (16./17. 2. 73 in Tucson, Arizona, USA) vorgetragen. Die wichtigsten sollen hier kurz erwähnt werden:

1. Tiermodelle [1,4,15]

Mit besonderer Anordnung konnte die Wirkung von menschlichem Transfer-Faktor beim Affen nachgewiesen werden, ferner der Transfer vom einen Rhesus-Affen auf den andern, von Meerschweinchen zu Meerschweinchen, vom Meer-schweinchen auf das Kaninchen, von Ratte zu Ratte. Die Hautreaktionen wurden durch Biopsien verifiziert.

2. Nachweis *in vitro*

Dabei wird die Stimulation in Gewebeskultur gehaltener Lymphozyten auf Grund der Produktion von MIF bewiesen [19,25,32]. Um früheren Kontakt dieser Ziel-Lymphozyten mit einem spezifischen Antigen zu vermeiden, können Zellen aus Nabelschnurblut verwendet werden.

3. Fraktionierung

Damit sind die Voraussetzungen gegeben, um den rohen Leukozyten-Extrakt zu fraktionieren und die eigentliche Wirksubstanz genauer zu untersuchen. Sephadex-Chromatographie und ähnliche Verfahren erwiesen sich als nützlich [9,32]. Diese Versuche erlaubten die hochgradige Anreicherung einer Fraktion mit approximativem Molekulargewicht von 2000.

4. Charakterisierung

Die Aufklärung der *chemischen Struktur* derart angereicherter Substanzen hat 2 *wesentliche Komponenten* erkennen lassen: ein *Polypeptid*, das aus maximal 12 Aminosäuren besteht und einen *Ribonukleinsäure-Anteil* von 2 bis 3 verschiedenen Basen [9]. Die Aminosäuren-Sequenz des Peptidanteils scheint schon weitgehend bekannt zu sein [8]. Tab. 1 zeigt die wesentlichen, heute bekannten Eigenschaften des Transfer-Faktors.

Biologische Eigenschaften	Biochemische Eigenschaften	Immunologische Eigenschaften
Übertragung zellulärer Immun-Reaktionen	stabil bei 37 °C (6 h) labil bei 56 °C (½ h)	Antigen-spezifisch reagiert mit Antigen, wird aber nicht neutralisiert
Beginn früh (Std.) Dauer lang (Monate)	resistent gegen DNase, RNase und Trypsin	
Aus Lymphozyten freigesetzt	Löslich, dialysierbar, lyophilisierbar. Kein Protein. Mol. Gewicht um 2000. Polypeptid (12 Aminosäuren) + Nukleinsäuren (2-3).	Von Transplantations-Antigenen abtrennbar.

Tab. 1: Eigenschaften von Transfer-Faktor (nach [9,15;19,20,24,32]).

Diese Ergebnisse haben der Forschung eine feste neue Basis gegeben und manche Frage gelöst; gleichzeitig sind aber wieder neue Probleme aufgetaucht. Vor allem ist es schwer, eine Erklärung für die Spezifität der Transfer-Faktor-Präparate zu geben. Früher dachte man daran, daß Bruchstücke von Immunglobulinen, vor allem der Anteil um die Antikörperbindungsstelle, das Polypeptid ausmachen könnten. Diese Möglichkeit ist nach den neuesten Untersuchungen unwahrscheinlich geworden.

### Therapeutische Anwendung

Es war naheliegend, dieses Prinzip der Übertragung erworbener Immunreaktionen in der Therapie anzuwenden. Als Empfänger kommen Patienten mit Störungen zellulärer Immunfunktionen in Betracht [3]. Tatsächlich waren die ersten therapeutischen Erfolge recht vielversprechend [2,6,11,13,22,27,30,31]. Da das Material relativ leicht zu beschaffen ist, und da bisher nie eine gefährliche oder auch nur unangenehme Nebenreaktion beim Empfänger beobachtet worden ist, wurden Patienten mit zahlreichen Krankheiten behandelt (Tab. 2). Auch bei großer Skepsis und Zurückhaltung sind zwei Indikationen heute kaum mehr umstritten: die mukokutane Candidiasis, besonders die granulomatöse Form [27], und das *Wiskott-Aldrich*-Syndrom [30]. Bei allen übrigen Krankheiten sind vereinzelte aber inkonstante Erfolge beschrieben worden. In schweren Fällen, bei denen konventionelle Methoden versagt haben, ist ein Therapieversuch mit aller nötigen Kritik deswegen gerechtfertigt.

Außer diesen bis heute näher studierten Anwendungsbereichen (Tab. 2) scheinen Versuche bei Patienten mit chronischen viralen Infekten berechtigt, wie Komplika-

Diagnose	Anzahl Patienten behandelt	gebessert
Infektionskrankheiten		
Chron. mukokutane Candidiasis	26	15
Vaccina generalisata	3	3
Coccidioidosis disseminata	7	2
Lepra	13	0
Miliar-Tuberkulose	1	1
Hepatitis chronica	4	1
Stomatitis aphthosa	3	0
Immunmangelkrankheiten		
<i>Wiskott-Aldrich</i> -Syndrom	25	13
Schwerer kombin. Immunmangel	7	4
Ataxia teleangiectatica	5	3
Variable Hypogammaglobulinämie	8	3
Behçet-Syndrom	1	1
Maligne Erkrankungen		
Mamma-Carcinom	5	1
Nasopharyngeales Carcinom	2	2
Melanom	24	7
Sarkom	2	0
Lupus erythematodes	1	0
Mycosis fungoides	1	0

Tab. 2: Klinische Erfahrungen mit Transfer-Faktor-Behandlung (nach [11,12,19,21,22,29]).

tionen bei Hepatitis, Herpes simplex, Varizellen, Zytomegalie, Vaccina generalisata und Masern.

Auch *Onkologen* haben versucht, aus dem neuen Prinzip Nutzen zu ziehen. Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß Tumor-Patienten eine Toleranz oder Anergie gegen ihren Tumor entwickeln, sodaß ihre an sich intakten Immunmechanismen ihn nicht mehr angreifen. In dieser Situation könnte Transfer-Faktor eine Umstimmung erzeugen, sei es, daß die Immuntoleranz durchbrochen wird, sei es, daß der Patient eine neue, ihm bisher unbekannte Immunreaktivität erwirbt. Über gewisse Erfolge wurde bei Melanom berichtet, das bekanntermaßen zu einer immunologischen Ausnahme-Situation des Patienten führt. Leider waren aber auch die Mißerfolge häufig [29].

Die Spezifität des Transfer-Faktors ließ daran denken, daß von *hyperimmunisierten Spendern* eine ganze Kollektion *spezifischer Präparate* hergestellt werden könnte. Dadurch könnte einem Patienten in einer entsprechenden Mangelsituation kurzfristig die notwendige Reaktionsfähigkeit übermittelt werden, beispielsweise würde einem Patienten mit Pseudomonas-Sepsis Transfer-Faktor von Pseudomonas-hyperimmunisierten Spendern gegeben [21].

Im speziellen Fall maligner Erkrankungen müßte der Transfer-Faktor aus den Lymphozyten von Spendern extrahiert werden, die von der in Frage stehenden Krankheit geheilt worden sind. Daraus ergäbe sich aber ein äußerst *schwieriges ethisches Problem*: auf derartige geheilte Patienten könnte aus dieser theoretischen Überlegung heraus ein moralischer Druck mit einer Verpflichtung zum Blutspenden ausgeübt werden. Zur Zeit ist es aber noch unbekannt, ob durch den Entzug derart großer Mengen sensibilisierter Lymphozyten das eigene Immunsystem dieses Rekonvaleszenten in einer Weise gestört werden könnte, die ein Rezidiv begünstigen würde. Da diese Möglichkeit immerhin nicht auszuschließen ist, darf man die Rekonvaleszenten von Malignomen nicht zur Blutspende zulassen [22].

Therapieergebnisse sollten jedoch nie unkritisch akzeptiert oder weiterverbreitet werden. Es scheint daher in hohem Grade wünschbar, als Maß für den Erfolg einer Behandlung exakte Meßgrößen beizuziehen, beispielsweise die Freisetzung und die quantitative Messung biologisch aktiver Mediatoren [5,14]. Es wird also voraussichtlich noch einige Jahre dauern, bis der Platz dieser neuen Therapieform auf Grund gut kontrollierter klinischer Studien klar abgegrenzt werden kann.

*Literatur*: 1 Baram, P.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 2 Buckley, R. H., L. J. Lucas, B. G. Hattler, C. M. Zmizewski and D. B. Amos: Clin. exp. Immunol. 3, 152 (1968). — 3 Bull. Wld. Hlth. Org.: 45, 125 (1971). — 4 Burger, D. R.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 5 Chase, M. W.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 6 Chilgren, R. A., H. J. Meuwissen, P. G. Quie and R. Hong: Lancet 1967/II, 688. — 7 David, J. R., S. Al-Askari, H. S. Lawrence and L. Thomas: J. Immunol. 93, 264 (1964). — 8 Fudenberg, H. H.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 9 Gottlieb, A.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 10 Gowans, J. L., D. D. McGregor, D. M. Cowen und C. R. Ford: Nature 196, 651 (1962). — 11 Grob, P.: Persönl. Mitteil. 1973. — 12 Hitzig, W. H.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 13 Hitzig, W. H., H. P. Fontanellaz, U. Müntener, S. Paul, L. E. Spitler und H. H. Fudenberg: Schweiz. med. Wschr. 102, 1237 (1972). — 14 Keller, R.: Schweiz. med. Wschr. 100, 1647 (1970). — 15 Kirkpatrick, Ch. H.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. —

16 Landsteiner, K. and M. W. Chase: *J. exp. Med.* 71, 237 (1940). — 17 Lawrence, H. S.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 71, 516 (1949). — 18 Lawrence, H. S.: *J. clin. Invest.* 33, 951 (1954). — 19 Lawrence, H. S.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 20 Lawrence, H. S. and A. M. Pappenheimer (Jr.): *J. exp. Med.* 104, 321 (1956). — 21 Lawrence, H. S. und F. T. Valentine: *Amer. J. Path.* 60, 3 (1970). — 22 Levin, A. S.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 23 Levin, A. S., L. E. Spitler, D. P. Stites und H. H. Fudenberg: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 67, 821 (1970). — 24 Metaxas, M. N. und M. Metaxas-Bühler: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 69, 163 (1948). — 25 Paque, R.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 26 v. Pirquet, C.: *Allergie. Münch. med. Wschr.* 30, 1457 (1906). — 27 Rich, R. B., Ch. H. Kirkpatrick und T. K. Smith: *J. Clin. Invest.* 51, 78a (1972). — 28 Rocklin, R. E., O. L. Meyers und J. R. David: *J. Immunol.* 104, 95, 1970. — 29 Spitler, L. E.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973. — 30 Spitler, L. E., A. S. Levin, D. P. Stites, H. H. Fudenberg und H. Huber: *J. clin. Invest.* 51, 3216 (1972). — 31 Valdimarsson, H., C. B. S. Wood, J. R. Hobbs und P. J. J. Holt: *Clin. exp. Immunol.* 11, 151 (1972). — 32 Valentine, F.: Workshop on ... Transfer Factor, Tucson 1973.

Ansch. d. Verf.: Prof. Dr. W. H. Hitzig, Kinderspital, CH-8032 Zürich, Steinwiesstr. 75.