G00001

Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors

BESCHREIBUNG:

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten, ein entsprechendes pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor wirkt.

Aminopeptidasen sind Enzyme der Zelloberfläche, die Peptide spalten. Sie werden von verschiedenen Zelltypen exprimiert. Ihre molekulare Funktion besteht u.a. in der Degradation biologisch aktiver Peptide. Die weiteren physiologischen, insbesondere die zellulären Funktionen der Aminopeptidasen sind bisher nicht geklärt. Jüngste Untersuchungen zeigen, daß Aminopeptidasen-Inhibitoren die Vermehrungsrate und die Invasion von Tumorzellen unterdrükken können. Diese Unterdrückung der Invasion wurde allgemein auf die proteolytische Aktivität von Zelloberflächen-assoziierten Aminopeptidasen zurückgeführt, die die extrazellulären Matrixproteine spalten, so daß die Tumorzellen in Organe eindringen und in diesen Organen wandern können. Zu den bekannten Aminopeptidasen-Inhibitoren gehören Actinonin, Bestatin und potente Inhibitoren vom Homophtalimid-Typ.

159159

Bestatin kann gemäß J. Yoneda et al. Clin. Exp. Metastasis 10, 49-59, 1992 die Degradation des Typ IV Kollagens und damit die Invasion von Tumorzellen verhindern. Der genannten Publikation ist außerdem zu entnehmen, daß Bestatin keinen Einfluß auf die Tumorzelladhäsion und die Migration zu der extrazellulären Matrix besitzt.

Aus einer Veröffentlichung in Biol. Pharm. Bull. 22, 1010-1012, 1999 geht hervor, daß die Hemmung der Invasion durch einen Aminopeptidasen-Inhibitor vom Homophthalimid-Typ PIQ-22 auf eine Hemmung der Ausbildung von Zellextensionen zurückzuführen ist, wobei die Ursache dieser Hemmung unklar bleibt und eine Inhibition der Aminopeptidase N, im folgenden auch mit CD13, bezeichnet, durch PIQ–22 ausgeschlossen wird. Nach der genannten Veröffentlichung haben die beiden Aminopeptidasen-Inhibitoren Actinonin und Bestatin, die CD13 hemmen, gemäß *in vitro* Untersuchungen mit einem unspezifischen Matrigel-Analysesystem keine Wirkung auf die Tumorzellinvasion. Für Bestatin konnte auch keine Wirkung auf die Ausbildung von Zellextensionen nachgewiesen werden.

Besonders nachteilig ist die Tatsache, daß die bisher existierenden Untersuchungsmethoden nicht die Bedingungen *in vivo* widerspiegeln und daher häufig zu unbefriedigenden Ergebnissen führen, so daß die Wirkung der einzelnen Aminopeptidasen-Inhibitoren nicht umfassend aufgeklärt werden kann. Meist bleibt unklar, ob die Inhibition der Aminopeptidasen bei Tumoren *in vivo*, d.h. am Patienten, wirksam ist und ob nicht sogar bei bestimmten Tumorformen durch Inhibition der Aminopeptidasen ein gegenteiliger Effekt, bestehend in einer Potenzierung des Invasionsverhaltens in vivo, eintreten könnte.

Außerdem ist bei den Aminopeptidasen-Inhibitoren mit bekannter Wirkung der Wirkmechanismus völlig unbekannt, so daß keine neuen Substanzen entwikkelt oder identifiziert werden können, die nur deshalb äußerst spezifisch wirken können, weil sie in bekannter Art und Weise in die Zellfunktionen eingreifen. Beispielsweise konnte noch nicht geklärt werden, mit welchen anderen Protei-

nen in ein- und derselben Zelle Aminopeptidasen Wechselwirkungen eingehen und in welcher Weise diese Wechselwirkungen komplexe Zellfunktionen kodieren. Es ist daher auch nicht bekannt, ob und welche zellulären Mechanismen, die auf solchen Wechselwirkungen beruhen, ggf. durch eine Inhibition der Aminopeptidasen gezielt blockiert werden können und welche neuen Indikationen sich hieraus für einen klinischen Einsatz solcher Inhibitoren bzw. der aus diesen Inhibitoren weiter entwickelten Substanzen ergeben könnten.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung einen Aminopeptidasen-Inhibitor mit vordefiniertem und kontrollierbarem Wirkverhalten bereitzustellen, der für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten verwendet werden kann. Es ist weiterhin Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein entsprechendes pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines solchen Aminopeptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor wirkt, bereitzustellen.

Eine der Aufgaben wird gelöst durch eine Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten, wobei der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138

16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

umfaßt.

Mit Hilfe eines Verfahrens der simultanen Detektion einer beliebigen Anzahl von Proteinen der Zelloberfläche wurde gefunden, daß Aminopeptidasen Zelloberflächenproteine kontrollieren, die nicht zu der Klasse der proteolytischen Enzyme, sondern zu der Klasse der Adhäsionsmoleküle gehören, wobei diese Adhäsionsmoleküle in einer bestimmten Kombination und räumlichen Anordnung entscheidend für die Polarisierung der Zellen sind. Aminopeptidasen sind hiernach übergeordnete Kontrollproteine in einem Proteinnetzwerk bestehend aus bis zu 30 verschiedenen Proteinspezies der Zelloberfläche, welche durch gezielte Wechselwirkung miteinander die Polarisierung von Tumorzellen und von anderen invasiven Zellen, wie Immunzellen, steuern und welche oben aufgeführt sind. Die Inhibition mindestens einer Aminopeptidase führt zu einer reproduzierbaren Veränderung von Oberflächenproteinkombinationen auf der Zelloberfläche, die stets auch eine Veränderung des CD13 umfaßt. Anhand zellbiologischer Experimente an Tumorzellen und an Immunzellen konnte gezeigt werden, daß die Inhibition und die damit verbundene Änderung der Oberflächenproteinkombinationen zu einer vollständigen Blockierung der Polarisierung der Tumorzellen bzw. der Immunzellen führte. Unter Polarisierung ist hier ein Vorgang zu verstehen, bei dem eine primär sphärische Zelle über verschiedene Zwischenstadien in eine längliche, gestreckte Zellform übergeht. Dieser Vorgang, der eine durch das komplexe Proteinnetzwerk gesteuerte Formveränderung darstellt, ist die Voraussetzung für die Zellwanderung, also die Migration, da nur Zellen mit länglicher Zellform wandern können. Der Vorgang der Polarisierung ist daher allen Vorgängen der Zellwanderung und damit auch der Invasion zwingend vorgeordnet.

Demgemäß liegt der Erfindung die Erkenntnis zugrunde, daß genau die Aminopeptidasen-Inhibitoren, die die Veränderung mindestens des Oberflächen-

proteins CD13 als Mitglied des spezifischen, oben definierten Proteinnetzwerkes aus bis zu 30 Oberflächenproteinen bewirken, ganz spezifisch den ersten und daher wichtigsten Schritt der Invasion hemmen und daher zur Herstellung eines äußerst spezifisch wirkenden und damit überaus wirksamen Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten verwendet werden können.

Der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor kann beispielsweise ein Aminopeptidasen-Inhibitor vom Homophtalimid-Typ und/oder Actinonin und/oder Bestatin und/oder ein Antikörper, insbesondere ein monoklonaler Antikörper, gegen eines der Oberflächenproteine sein. Insbesondere Bestatin wirkt entgegen den oben dargelegten Annahmen durch den genannten Wirkmechanismus und führt zu einer Veränderung der Oberflächenproteine des Proteinnetzwerks, das Proteine aus der oben genannten Gruppe umfaßt. Als besonders wirkungsvoll haben sich weiterhin das Actinonin, RB 3014 und ein gegen eine extrazelluläre Domäne des CD13 gerichteter, monoklonaler Antikörper (Klon SJ1D1) erwiesen.

Da durch die oben spezifizierten Aminopeptidasen-Inhibitoren neben der Polarisierung von Tumorzellen auch die Polarisierung von Immunzellen wirkungsvoll verhindert werden kann, können durch Verwendung der Aminopeptidasen-Inhibitoren wirkungsvolle Arzneimittel zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen oder Allergien, insbesondere Allergien der Atemwege, bereitgestellt werden.

Vorteilhafterweise kann zur Herstellung des Arzneimittels mindestens ein weiterer Inhibitor eingesetzt wird, der mindestens ein Oberflächenprotein verändert und/oder inhibiert, das keine Aminopeptidase ist. Unter Inhibition ist in diesem Fall die allgemeine Hemmung der Funktion des mindestens einen Oberflächenproteins zu verstehen, die auch durch eine Expressionsänderung erfolgen kann. Durch den Einsatz einer Inhibitorkombination kann die Blockierung der Polarisierung enorm verstärkt werden. Beispielsweise kann als ein weiterer

Inhibitor ein Antikörper gegen CD45RA eingesetzt werden. Gerade dieser Inhibitor verstärkt die Wirkung eines Aminopeptidasen-Inhibitor nach der obigen Definition besonders, so daß die Polarisierung durch diese Inhibitorkombination gezielt und besonders effektiv gehemmt werden kann.

Mindestens ein Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor kann insbesondere neben der Veränderung des CD13 eine Veränderung mindestens eines weiteren Oberflächenproteins der Tumor- und/oder Immunzellen bewirken, das die Adhäsion an Endothelzellen und/oder extrazelluläre Strukturen, insbesondere an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazelluläre Strukturen, vermittelt. Mindestens ein Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor kann auch eine Veränderung der adhäsiven Funktionen von Endothelzellen bewirken. Auf diese Weise kann verhindern werden, daß die Tumor- und/oder Immunzellen an die Endothelzellen binden, was für die Polarisierung unerläßlich ist. Um eine Invasion in ein bestimmtes Organ oder die Migration innerhalb dieses Organs gezielt zu verhindern, können diejenigen Aminopeptidase-Inhibitoren bzw. diejenigen weiteren Inhibitoren eingesetzt werden, die spezifisch die Bindung an die organspezifische Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen blockieren.

Besonders vorteilhaft ist es weiterhin, wenn durch mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder durch mindestens einen weiteren Inhibitor die Expression mindestens eines Oberflächenproteins, insbesondere eines Adhäsionsmoleküls, beeinflußbar ist.

Eine der obigen Aufgaben wird durch ein pharmazeutisches Präparat gelöst, das unter einer Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors und/oder einer Kombination von mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor und mindestens einem weiteren Inhibitor nach den obigen Ausführungen herstellbar ist.

Weiterhin wird eine der aufgeführten Aufgaben durch ein Verfahren zur Identifikation von Aminopeptidasen-Inhibitoren gelöst, die eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirken, wobei bei dem Verfahren zunächst Oberflächenproteinkombinationen eines Proteinnetzwerkes detektiert werden, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

umfaßt. In einem nächsten Schritt werden die oder gleichartige Tumor- und/oder Immunzellen mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelt. Anschließend werden die Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, detektiert und mit den Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerks, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, verglichen. Der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor bewirkt bei einer Abweichung durch mindestens eine Veränderung des Oberflächenproteins CD13 die Blockierung der Polarislerung der Tumor- und/oder Immunzellen.

In einem zusätzlichen Schritt kann der mindestens eine identifizierte Aminopeptidasen-Inhibitor zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zugegeben werden und die weitere Entwicklung der mindestens einen polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert werden, um so die tatsächliche Blockierung der Polarisierung nachzuweisen.

Das Verfahren kann weiterhin einen Kontrollschritt umfassen, bei dem die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazelluläre Strukturen detektiert wird, die Bindung der mit dem mindestens einen identifizierten Aminopeptidasen-Inhibitor behandelten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und die detektierten Bindungen verglichen werden. Wird bei den behandelten Tumor- und/oder Immunzellen eine verminderte Bindung festgestellt, wird die Polarisierung besonders effektiv gehemmt, da eine wirkungsvolle organspezifische Adhäsion verhindert wird.

Eine der obigen Aufgaben wird durch ein Verfahren zur Identifikation von Inhibitoren gelöst, die in Kombination mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirken, wobei in dem Verfahren zunächst Oberflächenproteinkombinationen eines Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, detektiert werden, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe umfaßt, deren Zusammensetzung bereits oben aufgeführt ist. Die oder gleichartige Tumor- und/oder Immunzellen werden mit mindestens einem potentiellen Inhibitor behandelt und die Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, werden detektiert. Daraufhin werden die detektierten Oberflächenproteinkombinationen verglichen, wobei der mindestens eine Inhibitor bei einer Abweichung durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins zur Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen geeignet ist.

Die oder die gleichartigen Tumor- und/oder Immunzellen können neben dem mindestens einen Inhibitor auch mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelt werden, wobei die Kombination von dem mindestens einen

Inhibitor und dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor bei einer Abweichung der in den zwei verschiedenen Schritten detektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins CD13 die Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt.

Das Verfahren kann außerdem einen weiteren Schritt umfassen, bei dem der mindestens eine identifizierte Inhibitor oder eine Kombination aus dem mindestens einen identifizierten Inhibitor und dem mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zugegeben wird und die weitere Entwicklung der mindestens einen polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert wird.

Vorteilhafterweise kann das Verfahren einen Kontrollschritt umfassen, in dem die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazelluläre Strukturen detektiert wird, in dem die Bindung der mit dem mindestens einen identifizierten Inhibitor und/oder mit einer Kombination aus dem mindestens einen identifizierten Inhibitor und dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor behandelten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und in dem die detektierten Bindungen verglichen werden.

Grundsätzlich kann das Detektieren der Oberflächenproteinkombinationen Verfahrensschritte eines automatisierten Verfahrens zur Bestimmung von Molekülklassen, Molekülgruppen oder Molekülteilen in einem festen oder flüssigen Objekt gemäß der DE 197 09 348 C umfassen. Bei diesen Verfahrensschritten können in ein- und demselben Objekt, nämlich beispielsweise in einer Probe von Immunzellen und/oder Tumorzellen, Oberflächenproteine mittels sequentieller Aufbringung von Reagenzlösungen Yn (n = 1,2,3...N) mittels einer automatischen Vorrichtung untersucht und gemessen werden, wobei die Verfahrensschritte umfassen:

I. Aufnahme einer ersten Reagenzlösung Y1 aus einem Behälter, der die Reagenzlösung enthält,

II. Aufbringen der Reagenzlösung Y1 auf das Objekt, das sich auf einer objekttragenden Vorrichtung befindet,

III. Einwirken der Reagenzlösung über einen automatisch eingestellten Zeitraum,

IV. Aufnahme von mindestens einem Einzelmarkierungsmuster des zuvor mit der ersten Reagenzlösung Y1 markierten Objekts,

V. Wiederholung der Schritte I-IV durch Aufbringen der ersten Reagenzlösung Y1 oder einer zweiten Reagenzlösung Y2 oder eines Gemisches aus erster und zweiter Reagenzlösung, und

VI. Wiederholung der Schritte I bis V mit weiteren Reagenzlösungen Yn (n = 2,3...N) oder einem Gemisch davon und wobei

die in jedem Verfahrenszyklus erhaltenen Markierungsverteilungsmuster durch computergestützte Bildüberlagerung in ein komplexes molekulares Kombinationsmuster des zu untersuchenden Objekts überführt werden.

Aus diesem Kombinationsmuster können Informationen über das Vorhandensein der oben genannten Proteine gewonnen werden und damit auch die Oberflächenproteinkombinationen detektiert werden, wenn die verwendeten Reagenzlösungen markierte Substanzen enthalten, die gegen die entsprechenden Proteine gerichtet sind.

Bei den aufgeführten Kontrollschritten wird überprüft, ob die Polarisierung durch den mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder den mindestens einen weiteren Inhibitor verhindert wird, indem die Bindung bestimmter Moleküle an definierte Strukturen gehemmt wird. Diese Kontrollschritte können durchgeführt werden, indem Immunzellen (Lymphozyten) und/oder Tumorzellen in Form eines kontinuierlichen Zellflusses in einem speziellen Gerät, das in der DE 199 32 158 A beschrieben wird, über mindestens eine Probe mit den definierten Strukturen geleitet werden. Während ohne Behandlung mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder dem mindestens einen weiteren Inhibitor eine Bindung der Zellen an die definierten Strukturen erfolgen sollte, findet nach der Behandlung der Zellen mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder dem

mindestens einen weiteren Inhibitor keine Bindung oder eine verminderte Bindung an die Strukturen statt. Die Probe kann beispielsweise aus einem Organgewebeschnitt bestehen.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung gehen aus den im folgenden aufgeführten Untersuchungsergebnissen hervor, die unter anderem anhand von einer Figur beschrieben werden.

Die Figur zeigt in zeitlicher Abfolge Fotografien von polarisierenden Zellen, unbehandelt und mit einem Targetinhibitor behandelt.

Mit Hilfe zahlreicher Untersuchungen konnten die bereits oben aufgeführten 30 Zelloberflächenproteine identifiziert werden, die zu einem spezifischen Proteinnetzwerk gehören, das die frühen Phasen der Polarisierung von Tumorzellen und Immunzellen kontrolliert. In einer weiteren Untersuchung wurden nun Oberflächenproteinkombinationen dieses Proteinnetzwerkes von Karpas-Zellen unbehandelt und nach der Behandlung mit dem Aminopeptidasen-Inhibitor Actinonin detektiert. Zu diesem Zweck wurden zwei Gruppen V1 und V2 von Karpas-Zellen gebildet, wobei die Zellen der Gruppe V1 nicht behandelt wurden, während die Zellen der Gruppe V2 mit Actinonin behandelt wurden. In Tabelle 2 sind diejenigen Oberflächenproteinkombinationen zusammengestellt, die sowohl bei den mit Actinonin behandelten als auch bei den unbehandelten Zellen vorkommen. In dieser und den weiteren Tabellen 3 und 4 sind jedoch beispielhaft nur 18 der 30 Proteine aufgeführt, wobei die detektierten Proteine mit 1 gekennzeichnet sind und die nicht-detektierten Proteine mit 0 gekennzeichnet sind.

Die Proteine sind von 1 bis 18 durchnumeriert, wobei die Nomenklatur aus der Tabelle 1 hervorgeht.

Tabelle 1

1. CD2	2. CD3	3. CD4	4. CD8	5. CD16	6. CD56
7. CD57	8. CD26	9. CD38	10. CD71	11. HLA-DR	12. HLA-DQ
13. CD11b	14. CD45RA	15. CD7	16. CD62L	17. CD36	18. CD19

Die in den Tabellen 2 bis 4 angegebenen Zellanzahlen beziehen sich auf jeweils 1000 untersuchte Zellen in den Gruppen V1 und V2. In der Tabelle 2 ist eine Gesamtanzahl von 203 unterschiedlichen Proteinkombinationen aufgeführt.

In der Tabelle 3 sind die Oberflächenproteinkombinationen aufgeführt, die nur bei den unbehandelten Karpas-Zellen vorkommen und nie bei den Actinonin-behandelten Karpas-Zellen zu finden sind. Die Anzahl der in dieser Tabelle 3 bezeichneten Proteinkombinationen beträgt 131.

In der Tabelle 4 sind schließlich diejenigen Oberflächenproteinkombinationen aufgeführt, die ausschließlich bei den Actinonin-behandelten Karpas-Zellen vorkommen. Die Tabelle 4 enthält 60 verschiedene Proteinkombinationen.

Aus den Tabellen 2 bis 4 geht hervor, daß bei Betrachtung von lediglich 18 Proteinen der 30 Proteine insgesamt 394 unterschiedliche Oberflächenproteinkombinationen auftreten, wobei bei den unbehandelten Zellen insgesamt 334 unterschiedliche Kombinationen zu finden sind und bei den behandelten Zellen insgesamt 263 unterschiedliche Kombinationen detektiert werden können. Die hiermit nachgewiesene Änderung der Oberflächenproteinkombinationen führt zu einer spezifischen Blockierung der Zellpolarisierung.

Eine weitere Untersuchung wird anhand der Figur erläutert. In (I) ist der normale zelluläre Prozeß der Polarisierung einer Tumorzelle gezeigt. Durch *in vitro life imaging* wird erfaßt, wie sich eine Sarkom-Zelle aus einer primär sphärischen Zellform heraus über die Bildung von 3 Zellextensionen (tripolare Zellform) und anschließende gezielte Rückbildung nur einer der drei Extensionen

(weißer Pfeil bei 360 min) polarisiert. Die Definition einer Längsachse ist Voraussetzung für die darauf folgende Zellmigration. In (II) ist nachgewiesen, daß die Applikation eines selektiven Targetinhibitiors, hier ein monoklonaler Antikörper gegen eine extrazelluläre Domäne des CD13 (schwarzer Pfeil), die Zellpolarisierung vollständig verhindert. Die Zelle wird sphärisch und hoch adhäsiv, was aus dem Vergleich zwischen einer Fotografie der inhibierten Zelle (II) nach 480 min und einer Fotografie der nicht-inhibierten Zelle (I) nach 480 min (I) hervorgeht.

Ähnliche Ergebnisse erhält man bei dem Einsatz von Actinonin oder Bestatin als Targetinhibitor.

Tabelle 2

Proteincode[1]	Proteine [1 - 18], binär																		V1 Zellan-zahl	V2 Zellan-zahl
Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000	in 1/1000
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	136.4	153.2
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	78.2	91.9
3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	71.9	57.6
4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	40.0	62.2
5	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	50.7	37.9
6	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	43.9	44.3
7	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	43.0	37.6
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26.5	41.8
9	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	33.2	31.4
10	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	23.5	29.7
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	20.6	29.3
12	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	21.5	24.2
13	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	29.4	15.4
14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	13.2	22.3
15	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	15.1	17.3
16	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	17.1	15.0
17	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	15.7	15.5
18	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	14.6	9.7
19	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	9.8	13.4
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3.7	14.5
21	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	11.1	6.3
22	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	9.2	6.7
23	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7.5	7.4
24	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.6	5.7
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6.9	7.3
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3.1	11.0
27	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9	7.5
28	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	8.9
29	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4.9	7.0
30	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	7.7	4.0
31	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	6.8	2.8
32	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	6.1
33	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4.2	5.3
34	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	6.2	3.2
35	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	4.5	4.8
36	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3.0	5.4
37	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4.2	3.9
38	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3.8	4.3
39	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	5.5	2.5

[1] Proteincode = Binärcode pro Zeile

40	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2.6	4.7
41	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	3.2	4.0
42	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	6.5	0.8
43	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	2.8
44	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3.2	3.7
45	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5.7	0.6
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3.7	2.5
47	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3.5	2.2
48	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	3.0	2.2
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2.4	2.7
50	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2.5	2.4
51	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	2.8	2.0
52	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	3.5	1.0
53	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3.1	1.0
54	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2.6	1.5
55	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2.2	2.0
56	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2.2	1.7
57	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1.3	2.4
58	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.7	2.9
59	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	2.0	1.5
60	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2.0	1.5
61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1.8	1.6
62	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2.8	0.6
63	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1.7	1.6
64	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1.2	2.1
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2.5	0.7
66	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	2.2	1.0
67	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1.3	1.8
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3.0	0.1
69	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1.9	1.2
70	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1.4	1.5
71	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2.2	0.7
72	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1.8	1.0
73	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1.7	1.2
74	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.4	1.4
75	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1.9	0.8
76	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.1	1.5
77	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1.1	1.4
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1.0	1.5
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2.0	0.3
80	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1.7	0.6
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1.1	1.2
82	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.7	1.4
83	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1.3	0.7
84	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1.2	0.8
85	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1.2	0.7
86	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.7	1.2

87	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1.6	0.2
88	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.6	1.2
89	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.4	1.4
90	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.6	0.1
91	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1.2	0.3
92	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1.0	0.6
93	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.8	0.7
94	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	1.0
95	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	1.4
96	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1.1	0.3
97	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.7	0.7
98	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.5	0.9
99	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.9
100	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	0.3
101	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.8	0.5
102	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.7	0.6
103	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.6	0.7
104	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.8
105	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.4	0.9
106	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.2	1.0
107	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1.0	0.2
108	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.6	0.6
109	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.6	0.6
110	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.8
111	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.8
112	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.8	0.2
113	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.8	0.2
114	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.8	0.2
115	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.7	0.3
116	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.6
117	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.5	0.6
118	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.7
119	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.8	0.1
120	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.2
121	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.7	0.2
122	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.6	0.3
123	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.6	0.3
124	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.5	0.5
125	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5
126	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.5	0.5
127	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5
128	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.7
129	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.7
130	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.6	0.2
131	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.3
132	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.5	0.3
133	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.3

134	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
135	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.5
136	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
137	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.5
138	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.6
139	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.6	0.1
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.6	0.1
141	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.2
142	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.2
143	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
144	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.4	0.3
145	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
146	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.5
147	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
148	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
149	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.1
150	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.5	0.1
151	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
152	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
153	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.2
154	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
155	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.3
156	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.3
157	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.2	0.3
158	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.5
159	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.5
160	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.5
161	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.5
162	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.1
163	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.4	0.1
164	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.1
165	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.1
166	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.2
167	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.2
168	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
169	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.2
170	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.2
171	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
172	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.2
173	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.3
174	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.1
175	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
176	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
177	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.2	0.1
178	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
179	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
180	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2

181	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
182	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
183	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.2
184	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
185	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.2
186	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.2
187	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
188	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.1
189	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.1
190	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
191	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
192	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.1
193	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
194	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
195	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.1
196	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
197	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
198	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
199	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
200	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
201	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
202	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
203	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.1
																gesamt			971.3	990.9

Tabelle 3

Proteincode[2]	Proteine [1 - 18], binär																		V1 Zellan-zahl	V2 Zellan-zahl
Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000	in 1/1000
1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1.7	0.0
2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1.2	0.0
3	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.8	0.0
4	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.0
5	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.0
6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.7	0.0
7	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.6	0.0
8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.6	0.0
9	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.0
10	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0
11	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.0
12	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
13	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
14	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
15	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
16	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
17	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
19	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
20	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.0
21	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
22	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
23	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
24	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
25	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.4	0.0
26	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
28	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
29	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
30	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
31	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.0
32	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
33	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
34	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
35	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
36	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0
37	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
38	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
39	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0

[2] Proteincode = Binärcode pro Zeile

40	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
41	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
42	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
43	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
45	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
46	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
47	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.1	0.0
48	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
49	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
50	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
51	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
52	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
53	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
54	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
55	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
56	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
57	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
58	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
59	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
60	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
61	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
62	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
63	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
64	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
65	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
66	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
67	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
68	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
69	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
70	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
71	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
73	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
74	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
75	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
76	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
77	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
78	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
79	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
80	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
81	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
82	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
83	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
84	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
85	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
86	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0

87	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
88	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
89	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
90	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
91	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
92	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
93	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
94	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
95	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
96	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
97	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
98	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
99	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
100	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
101	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
102	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
103	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
104	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0
105	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
106	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
107	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0
108	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
109	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
110	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0.1	0.0
111	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
112	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
113	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
114	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
115	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
116	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
117	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
118	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
119	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
120	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
121	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
122	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
123	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
124	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
125	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
126	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
127	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
128	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
129	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
131	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
																gesamt			28.7	0

Tabelle 4

Proteincode[3]	Proteine [1 - 18], binär																		V1 Zellan-zahl	V2 Zellan-zahl
Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000	in 1/1000
1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.6
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.6
3	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.3
4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.3
5	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.2
6	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
7	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.2
8	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
9	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
10	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.2
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.2
12	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
13	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.0	0.1
14	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
15	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
16	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
17	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.0	0.1
18	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
19	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
20	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
21	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
22	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
23	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
24	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
25	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
27	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
28	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
29	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
30	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
31	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
32	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
33	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
34	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0.0	0.1
35	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
36	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
37	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
38	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
39	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1

[3] Proteincode = Binärcode pro Zeile

40	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1
41	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
42	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
43	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
44	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
45	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
47	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
48	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
50	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
51	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1
52	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
53	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
54	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
55	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
56	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
57	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
58	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
																gesamt			0.0	9.1

Verwendung eines Aminopeptidasen-Inhibitors

ANSPRÜCHE:

1. Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten, wobei der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

umfaßt.

2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,

daß der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor ein Aminopeptidasen-Inhibitor vom Homophtalimid-Typ und/oder Actinonin und/oder Bestatin und/oder ein Antikörper, insbesondere ein monoklonaler Antikörper, gegen eines der Oberflächenproteine ist.

3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Immunkrankheiten Autoimmunkrankheiten oder Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen oder Allergien, insbesondere Allergien der Atemwege, sind.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß zur Herstellung des Arzneimittels mindestens ein weiterer Inhibitor eingesetzt wird, der mindestens ein Oberflächenprotein inhibiert, das keine Aminopeptidase ist.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß mindestens ein Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor eine Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, das die Adhäsion an Endothelzellen und/oder extrazelluläre Strukturen, insbesondere organspezifische Endothelzellen und/oder organspezifische extrazelluläre Strukturen, vermittelt.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß mindestens ein Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor eine Veränderung der adhäsiven Funktionen von Endothelzellen bewirkt.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,** daß durch mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder durch mindestens einen weiteren Inhibitor die Expression mindestens eines Oberflächenproteins, insbesondere eines Adhäsionsmoleküls, beeinflußbar ist.

8. Pharmazeutisches Präparat, das unter einer Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors oder einer Kombination von mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor und mindestens einem weiteren Inhibitor nach den Ansprüchen 1 bis 7 herstellbar ist.

9. Verfahren zur Identifikation mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors, der eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, folgende Schritte umfassend:

a) Detektieren von Oberflächenproteinkombinationen eines Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

umfaßt;

b) Behandeln der oder gleichartiger Tumor- und/oder Immunzellen mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor;

c) Detektieren der Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden; und

d) Vergleichen der in Schritt a) und in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen, wobei der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor bei einer Abweichung der in Schritt a) detektierten Oberflächenproteinkombinationen von den in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens eine Veränderung des Oberflächenproteins CD13 die Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt.

10. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem der mindestens eine in Schritt d) identifizierte Aminopeptidasen-Inhibitor zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zugegeben wird und die weitere Entwicklung der mindestens einen polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazelluläre Strukturen detektiert wird, in dem die Bindung der mit dem mindestens einen in Schritt d) identifizierten Aminopeptidasen-Inhibitor behandelten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endo-

thelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und in dem die detektierten Bindungen verglichen werden.

12. Verfahren zur Identifikation mindestens eines Inhibitors, der in Kombination mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, folgende Schritte umfassend:

a) Detektieren von Oberflächenproteinkombinationen eines Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

umfaßt;

b) Behandeln der oder gleichartiger Tumor- und/oder Immunzellen mit mindestens einem potentiellen Inhibitor, der nicht gegen eine Aminopeptidase gerichtet ist;

c) Detektieren der Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden; und

d) Vergleichen der in Schritt a) und in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen, wobei der mindestens eine Inhibitor

bei einer Abweichung der in Schritt a) detektierten Oberflächenproteinkombinationen von den in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins zur Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen geeignet ist.

13. Verfahren nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet,
daß die oder die gleichartigen Tumor- und/oder Immunzellen in Schritt b) auch mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelt werden, wobei die Kombination von dem mindestens einen Inhibitor und dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor bei einer Abweichung der in Schritt a) detektierten Oberflächenproteinkombinationen von den in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins CD13 die Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 oder 13,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem der mindestens eine in Schritt d) identifizierte Inhibitor oder eine Kombination aus dem mindestens einen in Schritt d) identifizierten Inhibitor und mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zugegeben wird und die weitere Entwicklung der mindestens einen polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazellu-

läre Strukturen detektiert wird, in dem die Bindung der mit dem mindestens einen in Schritt d) identifizierten Inhibitor oder mit einer Kombination aus dem mindestens einen in Schritt d) identifizierten Inhibitor und mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und in dem die detektierten Bindungen verglichen werden.