



Juan Francisco Colunga Valladares (Autor)

Synthese eines Glykosids von seco-CI-Q-Analogen

Juan Francisco Colunga Valladares

**Synthese eines Glykosids
von seco-CI-Q-Analogen für eine
selektive Krebstherapie**

 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1853>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Allgemeiner Teil

1 Einleitung

Die Krankheit Krebs spielte als Todesursache in früheren Generationen nur eine geringe Rolle. In heutiger Zeit tritt sie allerdings als Alterskrankheit aufgrund der verbesserten Lebensbedingungen und medizinischen Versorgung des und dadurch bedingten höheren Lebensalters des Menschen verstärkt in Erscheinung. So ist im Zuge einer ständig gestiegenen durchschnittlichen Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen auch die Anzahl von Degenerationserkrankungen, die eine längere Entwicklungsphase benötigen, stetig angestiegen. Hierzu gehören die etwa 200 Krebsarten, die bisher beim Menschen bekannt sind. Diese "Vielfalt" hängt damit zusammen, dass im Prinzip jede Körperzelle mutieren und damit den Prozess des ungehemmten Zellwachstums auslösen kann. Wesentliche Risikofaktoren hat auch die Industrialisierung mit sich gebracht, zu denen cancerogene Chemikalien sowie der Abbau der Ozonschicht und damit verbunden die verstärkte Exposition gegenüber UV-Strahlung gehören. Zu den vermeidbaren Risikofaktoren zählen der Tabakrauch und eine ungesunde Ernährungsweise, die zusammen für über die Hälfte aller Krebserkrankungen verantwortlich gemacht werden. Die genetischen Faktoren spielen im Vergleich dazu nur eine untergeordnete Rolle.

Die Konsequenz ist, dass Krebs heute hinter den Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache darstellt. In Abb. 1 sind die Todesfälle durch Krebs im Jahr 2000 in Europa dargestellt.¹

Bei der Behandlung von Krebs gehören regelmäßige Untersuchungen im Rahmen der Frühdiagnostik und die Vermeidung von Risikofaktoren zu den eigenverantwortlichen Beiträgen, während in der wissenschaftlichen Forschung die Entwicklung angemessener Therapien im Vordergrund steht. Dabei spielt die Chemotherapie – neben der Chirurgie und der Strahlentherapie – eine wichtige Rolle, da sie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung häufig die einzig erfolgversprechende Therapieform ist und ein hohes Entwicklungspotential beinhaltet. Bei Anwendung der zur Zeit zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika müssen allerdings oft gravierende Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, die auf die unzureichende Differenzierung der eingesetzten Zytostatika zwischen

malignem und gesundem Gewebe zurückzuführen sind, da im Wesentlichen nur die gesteigerte Proliferationsrate von Krebszellen ausgenutzt wird.

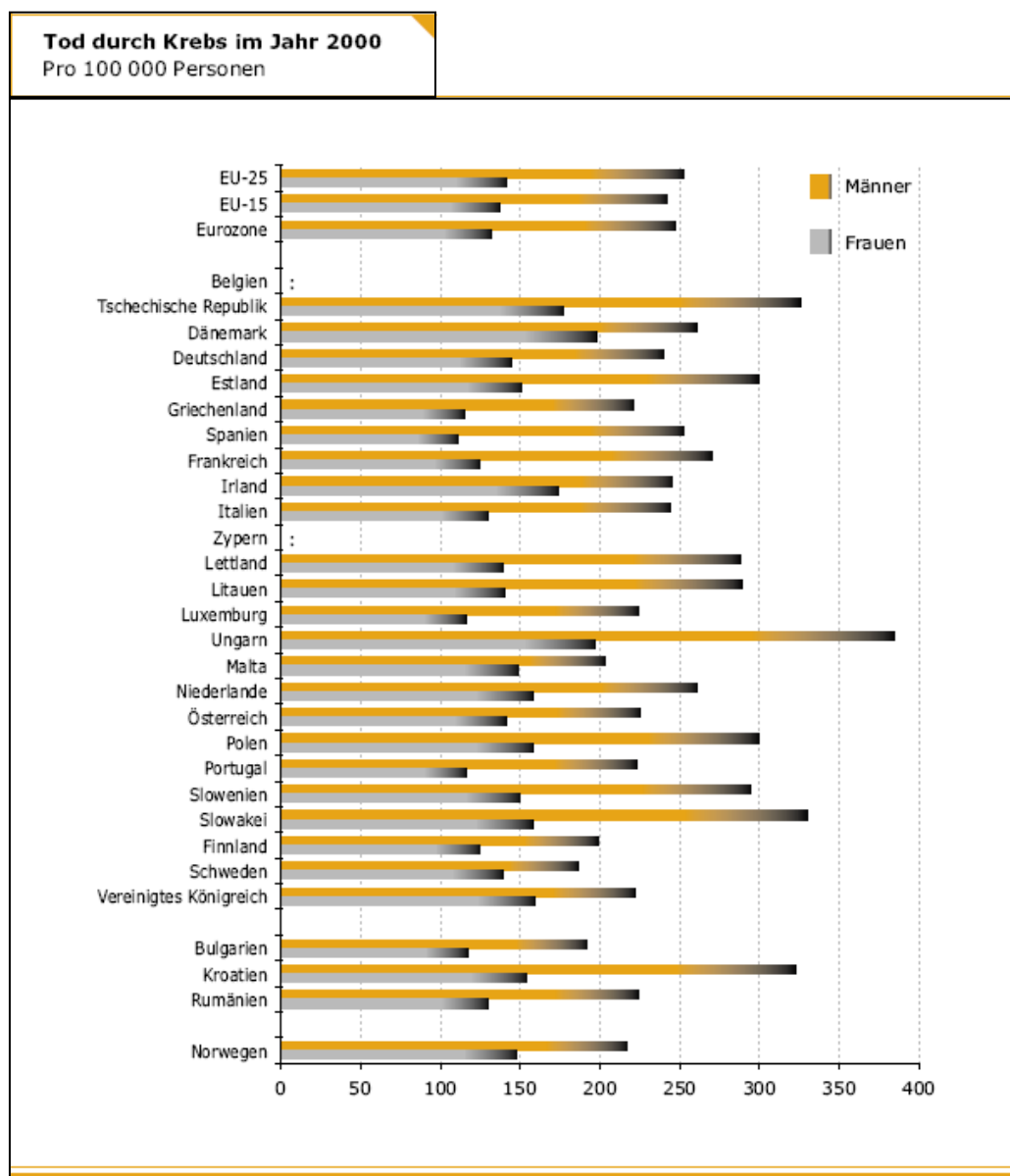


Abb. 1. Tod durch Krebs im Jahr 2000.

Zum Beitrag, den die synthetische organische Chemie zur Krebsbehandlung liefern kann, gehört die chemische Modifikation von antitumorwirksamen Naturstoffen, um ihre Selektivität oder ihre Wirksamkeit zu erhöhen. Hierzu sind im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* bereits vielversprechende Therapieansätze entwickelt worden.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Forschung für eine selektive Krebstherapie angefertigt und beschäftigt sich mit der Synthese neuer Zytostatika.

2 Medizinische Grundlagen der Cancerogenese

Der exakte molekulare bzw. genetische Mechanismus der Entstehung von Krebs ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Sicher ist, dass der Ausgangspunkt durch Veränderungen in einer einzigen Körperzelle markiert wird. Bevor dies aber zur eigentlichen Cancerogenese, also der unkontrollierten Neubildung von Körperzellen (Neoplasie) führt, müssen in der Folge noch weitere Mutationsereignisse auftreten, die hauptsächlich die Kontrollgene für ungehemmtes Zellwachstum betreffen.² Die Ursache solcher Mutationen kann zum einen in der genetischen Prädisposition (endogene Noxen) gesucht werden, die allerdings nur für etwa fünf Prozent der Erkrankungen verantwortlich ist. Den weitaus größeren Teil machen Umwelteinflüsse (exogene Noxen), energiereiche Strahlung,³ chemische Stoffe (z.B. Asbest, Benzol, Tabakrauch), aber auch eine falsche Ernährungsweise aus. Daneben gelten Krankheitserreger wie Viren (biologische Noxen) für die Entstehung bestimmter Krebsarten als Hauptrisikofaktoren. Zwischen der Einwirkung von Cancerogenen und dem Auftreten einer Krebserkrankung liegt eine Latenzzeit, die beim Menschen Jahre bis Jahrzehnte betragen kann.

Vermehrung, Wachstum, Differenzierung und Tod von Zellen sind genetisch geregelt. Die Funktion der Gene, die diese Vorgänge steuern, wird im Organismus durch übergeordnete, extrazelluläre Kontrollmechanismen reguliert. Über die interzelluläre Kommunikation ist sichergestellt, dass sich gleichartige Zellen in einem Gewebe gleich verhalten und eine funktionelle Einheit bilden. Während die Zellzahl im Entwicklungsstadium stetig zunimmt, bleibt sie nach der Differenzierung auf ihre jeweilige Funktion beim Erwachsenen weitgehend konstant. Untergang und Neubildung (etwa 50 Millionen Zellen pro Sekunde) von Zellen stehen dann im Gleichgewicht. Im Gegensatz zu normalen Zellen erreichen Krebszellen nicht den Endzustand der Differenzierung. Sie vermehren sich unkontrolliert unter Umgehung von körpereigenen Regelmechanismen.

Prinzipiell ist ein Tumor – neben seinem histologischen Erscheinungsbild – durch die Wachstumsgeschwindigkeit und die Wachstumsautonomie charakterisiert. Benigne Tumoren wachsen am Ort ihrer Entstehung als kompakter Zellverband, verdrängen zwar das umliegende Gewebe, zerstören es aber nicht und bilden keine Tochtergeschwülste (Metastasen). Im Gegensatz dazu wachsen maligne Tumoren unkontrolliert, brechen in Organe und Gefäße ein (Invasivität), zerstören diese (Destruktion) und können an anderen Stellen des Organismus Metastasen bilden.⁴ Zur makroskopischen Einteilung unterscheidet man Tumoren gemäß der TNM-Klassifizierung.⁵ (T = Tumor, N = Nodus/Knoten, M =

Metastasen) nach ihrer Abstammung vom jeweiligen Muttergewebe, dem Grad ihrer Ausdehnung (Staging) und dem histologisch ermittelten Differenzierungsgrad (Grading). Gutartige Zellwucherungen erhalten allgemein die Endung –om und maligne Entartungen entsprechend –karzinom. Die Endung –sarkom gilt für epitheliale Tumoren, wenn sie dem Bindegewebe entstammen.

Im Normalfall dirigieren Gene den Lebenszyklus einer Zelle, wobei die sog. Proto-Onkogene das Zellwachstum fördern und die Tumorsuppressorgene hemmend wirken.⁶

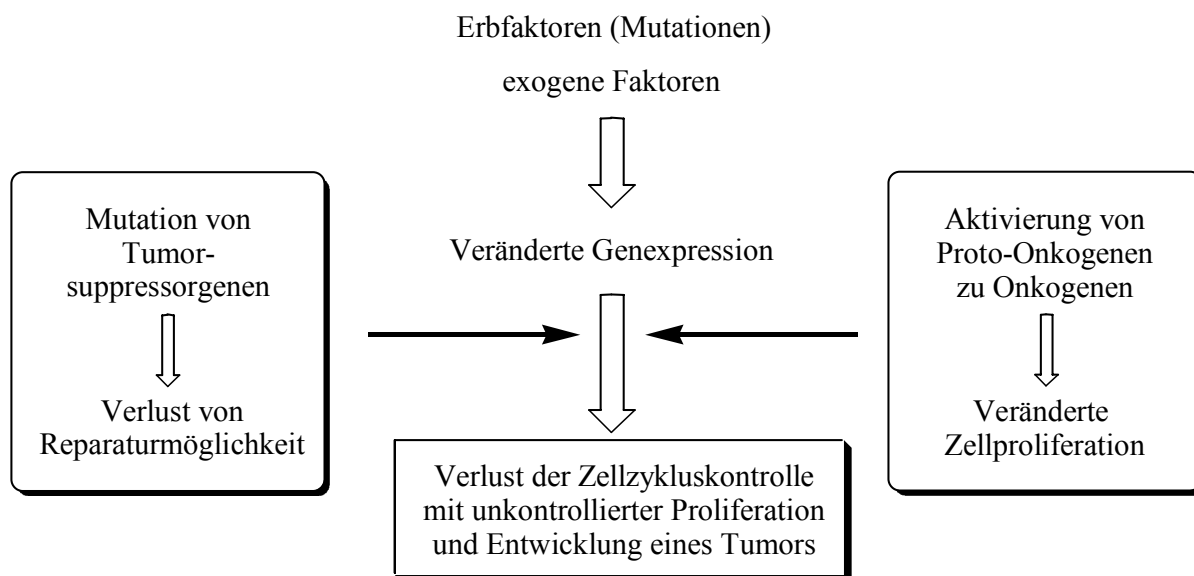


Abb. 2. Genetische Grundlagen der Cancerogenese.

Die Umwandlung von Proto-Onkogenen zu Onkogenen durch Mutationen bzw. deren gesteigerte Expression führt zur verstärkten Aktivität der entsprechenden (Onko)-Proteine.⁷ Die derart veränderten Wachstumsfaktoren können im Gegensatz zu den physiologischen Proteinen ein Dauersignal zur Zellteilung bewirken und damit der Apoptose entgegenwirken. Darüber hinaus nimmt man an, dass durch mutagene Substanzen die Tumorsuppressorgene, zu denen unter anderem das p53-Gen zählt, inaktiviert werden können (Abb. 2).⁸ Die durch p53 kontrollierten Faktoren hemmen den Eintritt von Zellen in die S-Phase des Zellzyklus (Phase der DNA-Synthese) und ermöglichen dadurch eine DNA-Reparatur. Außerdem wird im Fall irreparabler DNA-Schäden durch p53 auch der programmierte Zelltod eingeleitet. Ein durch Mutation verursachter Funktionsverlust derartiger Tumorsuppressorgene fördert also ebenfalls die Zellproliferation. Mutierte p53-Gene wurden inzwischen bei der Hälfte aller menschlichen Tumorarten entdeckt. Die Frage, welche Mutation für die maligne Transformation verantwortlich ist, ist nicht generell zu beantworten. Angesichts der mehr

fachen Kontroll- und Steuerungsmechanismen des Zellstoffwechsels muss in einer Zelle mehr als eine Mutation erfolgen, damit sich ein manifester Tumor entwickelt.

3 Konzepte der Therapie maligner Entartungen

Therapeutische Maßnahmen beim manifesten Krebs beschränken sich auf eine Vernichtung oder Wachstumshemmung von Tumorzellen. Die drei Säulen der klassischen Tumorthherapie sind sinnbildlich durch die drei "S" (Stahl, Strahl und (S)Chemotherapie) repräsentiert. Bei soliden, klar umgrenzten Tumoren stellt eine operative Entfernung des entarteten Gewebes die Methode mit den besten Heilungschancen und geringsten Nebenwirkungen dar. Ist der Tumor schwer zugänglich oder betrifft er lebenswichtige Strukturen wie zum Beispiel Hirnstrukturen, kann eine Strahlenbehandlung angebracht sein, die zudem für den Gesamtorganismus weniger belastend ist als ein operativer Eingriff. In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in dem es bereits zu Metastasenbildung gekommen ist, bleibt jedoch meist nur eine Chemotherapie als letzte Möglichkeit, wobei beträchtliche Nebenwirkungen durch mangelnde Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe in Kauf genommen werden müssen. Da das Ziel von Chemotherapeutika stark proliferierende Zellen sind, zeigen sich Schäden typischerweise an sich ständig regenerierenden Geweben wie zum Beispiel dem Knochenmark (Aplastie), der Schleimhaut (Mukositis) und Haarzellen (Alopezie).

Zu den neuen vielversprechenden Methoden gehören gen- und immuntherapeutische Ansätze, die unterstützend eingesetzt werden können.

3.1 Chemotherapie

Der Begriff Chemotherapie bezeichnet in der Krebsbehandlung die Applikation von toxischen Substanzen (Zytostatika), die in den Stoffwechsel und die Teilung von Zellen eingreifen und dadurch zum Zelltod oder zumindest zu einer Proliferationshemmung führen. Anhand der Wirkmechanismen der in der Tumorthherapie eingesetzten Zytostatika erfolgt eine Einteilung dieser in verschiedene Klassen, je nach deren Angriffspunkt in den Zellzyklus. Man unterscheidet dabei Alkylantien, Antimetabolite, Topoisomerase-Hemmstoffe, Mitose-Hemmstoffe und zytotoxisch wirksame Antibiotika.

Alle eukaryontischen Zellen durchlaufen einen identischen Zellzyklus (Abb. 3.1).⁴ Der Teilungszyklus gliedert sich dabei in die eigentliche Mitosephase M und die drei Interphasen

G_1 , S und G_2 . In der postmitotischen und präsynthetischen G_1 -Phase (G = gap: Unterbrechung) werden hauptsächlich für die Zellteilung benötigte RNA und Proteine synthetisiert, während in der relativ kurzen S-Phase (Synthesephase) durch Neubildung der DNA der Chromosomensatz verdoppelt und damit die Zellteilung vorbereitet wird. An die S-Phase schließt sich die postsynthetische Wachstumsphase (G_2 -Phase) an. In ihr liegen die Chromosomen bereits in Form von Chromatiden vor. Bei der folgenden Mitosephase (M) werden die Chromatiden mit Hilfe von Mikrotubuli getrennt und auf die Tochterzellen verteilt. Nach Trennung der Tochterzellen ist der Zyklus beendet. Ein Teil der Zellen geht in die stabile Ruhephase (G_0) über, während der andere Teil wieder in den Zyklus eintritt. Differenziert sich eine Zelle und wird zur Dauergewebiszelle, tritt sie in die stabile Ruhephase (G_0) über und teilt sich nicht mehr. In dieser Phase ist die Zelle für Zytostatika in der Regel nicht zugänglich. Der Zellzyklus wird erst wieder aufgenommen, wenn die Zelle externe Signale empfängt, wie zum Beispiel den Kontaktverlust mit der Nachbarzelle. Da sich maligne Entartungen jedoch durch eine gesteigerte Proliferationsrate auszeichnen, befinden sich teilweise nur 10 % der Tumorzellen in Ruhe. Das macht sie für Chemotherapeutika leichter zugänglich.

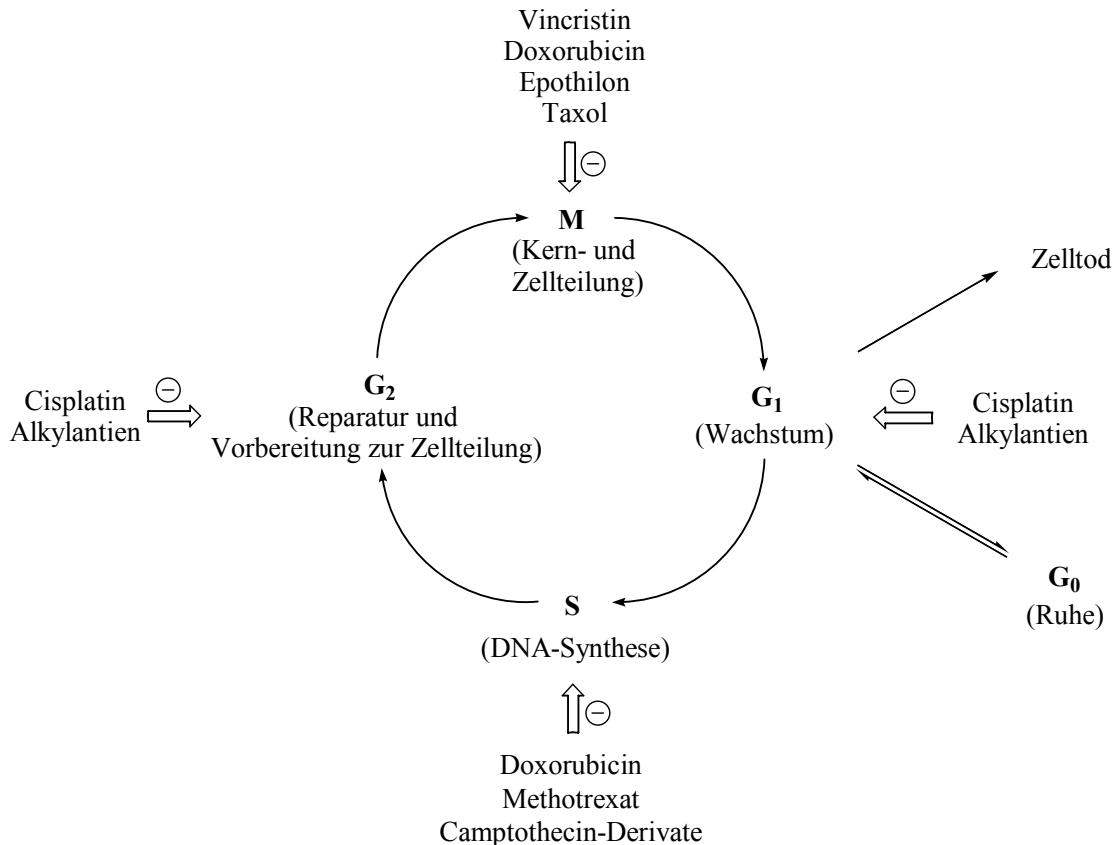


Abb. 3.1. Der Zellzyklus mit Beispielen für Chemotherapeutika und deren Angriffspunkte.

Die bedeutsamste Gruppe der Chemotherapeutika stellen die in der Regel phasenunspezifisch wirkenden DNA-Alkylantien dar. Hierzu gehören Verbindungen unterschiedlicher chemischer Struktur, deren gemeinsames Kennzeichen hochreaktive elektrophile Alkylgruppen sind. Diese reagieren mit *N*-, *O*- oder *S*-haltigen Nucleophilen in Proteinen und insbesondere in Nucleinsäuren. Die Folge davon sind Quervernetzungen der DNA, abnorme Basenpaarungen und Strangbrüche, die schließlich zum Tod der Zelle führen. Zu dieser Gruppe gehören die schon früh entwickelten Stickstoff-Lost-Derivate wie das Cyclophosphamid **1**,⁹ das als sog. Prodrug erst durch Metabolisierung in den eigentlichen Wirkstoff **2** überführt wird. Ein weiterer wichtiger Vertreter der Alkylantien ist das Cisplatin **3** (Abb. 3.2).¹⁰

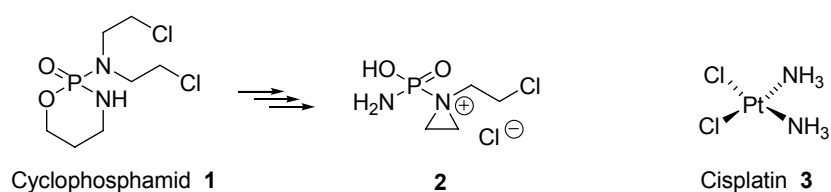


Abb. 3.2. Beispiele für DNA-Alkylantien.

Zu einer Gruppe besonders wirksamer Alkylantien gehören das Antibiotikum CC-1065, die Duocarmycine, das Yatakemycin sowie Derivate und Analoga der genannten Verbindungen (s. Kap. 4).

Die Klasse der *Antimetabolite* repräsentiert strukturelle Analoga körpereigener Stoffwechselfausteine, die als Antagonisten an die Stelle der eigentlichen Metabolite treten. Hierdurch können wichtige Enzyme gehemmt oder funktionsuntüchtige Makromoleküle synthetisiert werden. Als Beispiel (Abb. 3.3) sei der Folsäureantagonist Methotrexat **4** genannt, der als falsches Substrat die Bildung von Tetrahydrofolsäure verhindert, die als Intermediat der Purinsynthese essentiell für eine Zellproliferation ist.¹¹

Mitosehemmstoffe wirken, wie der Name bereits sagt, in der Mitosephase des Zellzyklus. Die entsprechenden Chemotherapeutika binden an die β -Einheit des Tubulindimers und hemmen dadurch entweder den Aufbau der Kernspindeln (z. B. Colchicin, Vincristin **6**, Vinblastin **7**, Abb. 3.4)¹² oder blockieren ihren Abbau (Taxol, Etoposid).¹³ Eine Kern- und Zellteilung ist dann nicht mehr möglich.

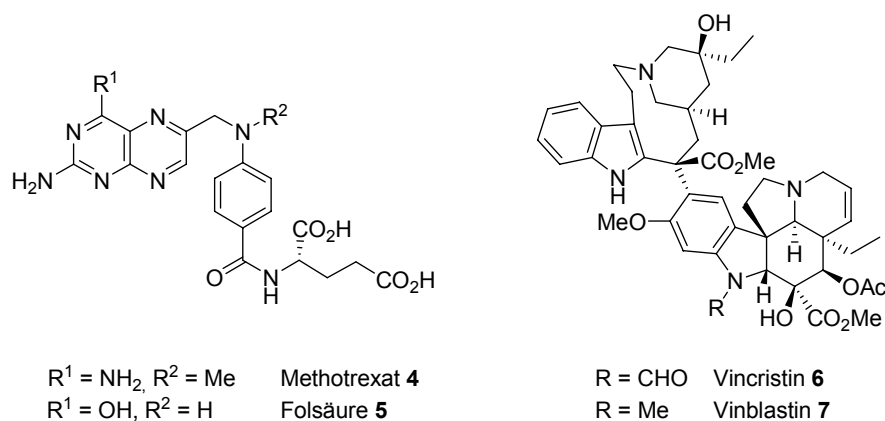


Abb. 3.3. Beispiele für Antimetabolite **4** und Mitosehemmstoffe **6, 7**.

Eine weitere Gruppe von Chemotherapeutika sind die *Hemmstoffe* der Topoisomerasen I und II. Die zur Replikation notwendige Entwindung der DNA führt zu einer Verdrillung des DNA-Stückes. Durch die körpereigenen Topoisomerasen wird die Verdrillung aufgehoben, indem einer oder beide DNA-Stränge vorübergehend unterbrochen und nach erfolgter Replikation wieder zusammengefügt werden. Die Hemmung dieser Enzyme und insbesondere die Blockade ihrer Dissoziation von der DNA führt dazu, dass Strangbrüche auftreten, die schließlich den Zelltod bewirken. Typische Vertreter dieser Substanzgruppe sind Derivate des Alkaloids Camptothecin **8** (Abb. 3.4).

Zu den *zytostatischen Antibiotika* zählen in erster Linie die aus *Streptomyces*-Arten isolierten Anthracycline Daunorubicin **9** und Doxorubicin **10** (Abb. 3.4). Ihre zytostatische Wirkung ist besonders ausgeprägt in der S-Phase des Zellzyklus. Sie intercalieren in die DNA und hemmen so die Nucleinsäuresynthese oder inhibieren die DNA- und RNA-Synthese, indem sie durch Radikalbildung Doppelstrangbrüche verursachen.¹⁴

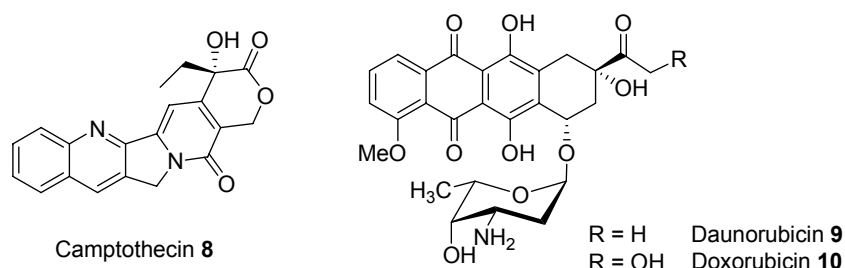


Abb. 3.4. Beispiele für Topoisomerase-Hemmstoffe **8** und zytostatische Antibiotika **9, 10**.

Die Behandlung maligner Tumore mit Chemotherapeutika hat insbesondere in Fällen schwer zugänglicher Tumore oder bei Metastasenbildung zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten beigetragen. Neben dem Auftreten zum Teil schwerer akuter Nebenwirkungen, die unter Umständen den Abbruch einer Therapie erfordern, sind die Spätfolgen wie eine In-

duktion von Sekundärtumoren, eine Schädigung des Knochenmarks, ein Auftreten von Lungenfibrosen oder eine Immundefizienz gravierende Nachteile einer Chemotherapie. Ein weiteres Problem stellen Resistenzentwicklungen von Tumoren gegen einzelne Zytostatika oder Gruppen von Chemotherapeutika dar, die als natürliche Folge der Selektion resistenter Zellen während einer Behandlung auftreten.¹⁵ Die nicht mehr oder nur noch vermindert auf die Chemotherapeutika ansprechenden Zellen sind z. B. in der Lage, das Zytostatikum innerhalb der Zelle zu entgiften, dieses gar nicht erst aufzunehmen oder es nach der Aufnahme wieder in den extrazellulären Raum abzugeben.

Die Notwendigkeit einer chemotherapeutischen Behandlung in bestimmten Fällen sowie die beschriebenen Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen verlangen eine stete Weiterentwicklung im Bereich der Chemotherapeutika.

3.2 Immuntherapie

In einem weiteren neuartigen Ansatz wird versucht, das eigene Immunsystem für die Zerstörung entarteter Zellen zu nutzen. So ist die Oberfläche jeder Zelle durch ein komplexes Muster an Oberflächenantigenen gekennzeichnet. Dabei handelt es sich um Glycosphingolipide, also um Substanzen mit einer Kohlenhydratkette und einem lipophilen Ceramidrest. Dieser lagert sich in die Lipiddoppelschicht der Zellmembran ein, während sich der hydrophile Oligosaccharidteil auf der äußeren Membranseite befindet und für die interzelluläre Kommunikation verantwortlich ist. Im Zuge einer malignen Entartung kommt es zu einer Veränderung dieser Oberflächenantigene, die von der Wirtszelle und dem krebsauslösenden Agens abhängig ist. Neben einer Störung der normalen Glycosphingolipid-Synthese, die eine geregelte Zellerkennung verhindert, werden auch neuartige Glycosphingolipide synthetisiert und auf der Oberfläche präsentiert. Diese tumorassoziierten Antigene sind eine wichtige molekulare Eigenheit von Krebszellen und stellen die Voraussetzung für eine Immuntherapie dar.¹⁶ Obwohl das körpereigene Immunsystem solche Strukturen prinzipiell als fremd ansieht, entziehen sich die Krebszellen dieser Erkennung. Einfache mögliche Gründe hierfür sind u. a. eine zu geringe Zahl an tumorassoziierten Antigenen oder die schwere Zugänglichkeit solider Tumore. Die molekularen und strukturellen Ursachen sind noch nicht eindeutig geklärt. Es werden jedoch verschiedene Ansätze diskutiert, nach denen entartete Zellen nicht mehr über spezielle Erkennungsmerkmale verfügen, die für die Bindung an Lymphozyten erforderlich sind.