



Tim Feuerstein (Autor)

**Entwicklung neuer Zytostatika für eine selektive
Krebstherapie: Synthese sowie *in vitro*- und *in vivo*-
Untersuchungen**

Tim Feuerstein

Entwicklung neuer Zytostatika für eine
selektive Krebstherapie: Synthese sowie
in vitro- und *in vivo*-Untersuchungen



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3259>

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 Suche nach einem *magic bullet*, das selektiv ein krankheitsverursachendes Ziel bekämpft ohne gesundes Gewebe zu schädigen, führte *P. Ehrlich* 1909 zur Entdeckung eines Wirkstoffes gegen Syphilis (Abb. 1). Arsephenamin, auch unter dem Handelsnamen Salvarsan[®] bekannt, wurde bis in die dreißiger Jahre verwendet und



Abbildung 1. Paul Ehrlich (1854–1915).

stellt das erste Chemotherapeutikum dar. Für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Hämatologie, Immunologie und der Chemotherapie erhielt er 1908 den Nobelpreis für Medizin.¹ Das *magic bullet*-Konzept hat seinen Ursprung in der selektiven Färbung von Gewebeschnitten für histologische Untersuchungen, wobei *P. Ehrlich* insbesondere die Vorläufertechnik zur Gram-Färbung von Bakterien erfand.

Bis heute ist die Behandlung von Krebs trotz großer wissenschaftlicher Fortschritte ein Problem und die moderne Medizin stösst hier an ihre Grenzen. Krebs stellt heutzutage mit einem Viertel aller jährlichen Todesfälle nach den Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache in den Industrienationen dar.² Die Therapie maligner Erkrankungen mit herkömmlichen zytostatischen Methoden zielt vorwiegend auf die stoffwechselabhängigen Vorgänge der Zellproliferation. Da sich aber immer nur ein relativ kleiner Anteil aller Tumorzellen in einer Proliferationsphase befindet, ermöglicht die Entdeckung und Differenzierung zellständiger, tumorassoziierter Antigene und die Herstellung spezifischer Antikörper ein neuartiges, zellphasenunabhängiges Wirkprinzip. Dadurch wurden neue Hoffnungen auf eine bes-

sere, d.h. effektivere wie nebenwirkungsärmere Tumorthherapie begründet und der schon vor über 100 Jahren von *P. Ehrlich* vorgetragene Idee, Tumore mit spezifischen Antikörpern zu therapieren („*magic bullet*“) zum Durchbruch verhilft.

Ein diese Idee aufgreifender Ansatz zur selektiven Behandlung von Krebs stellt das von *L. F. Tietze* entwickelte Konzept dar, bei dem zytotoxische Substanzen als nichttoxische Prodrugs maskiert werden und erst im malignen Gewebe enzymatisch in die aktive Form überführt werden.

Dass dieses Konzept vielversprechend ist, wird durch die vielen Beiträge in den Medien deutlich. In diesem Zusammenhang ist die Rede von Schlagzeilen wie „*Gezielte Schüsse gegen Krebszellen*“³ oder „*Gezielter Angriff auf Krebszellen*“⁴ und es werden Beschreibungen wie „*Magic bullet homes in*“⁵ verwendet, die alle *Ehrlichs* Konzept widerspiegeln. Doch darf man solche Artikel nicht überbewerten, da hier Grundlagenforschung beschrieben wird und noch viel Arbeit auf dem Weg zu einem wirklich an einem Patienten anwendbaren System geleistet werden muß. Notwendig dafür sind detaillierte Kenntnisse der einer malignen Transformation zugrundeliegenden genetischen und molekularen Mechanismen, sowie die Entwicklung und Synthese neuartiger Wirkstoffe. Dies setzt eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit von Medizinern, Biologen und Chemikern voraus. Insbesondere die Synthesechemie ermöglicht hier durch Strukturvariationen eine Optimierung der Wirkung eines Pharmakons.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung neuartiger selektiver Zytostatika und deren *in vivo*-Untersuchung im Rahmen dieser gezielten Krebstherapie.

2 Medizinische Grundlagen der Cancerogenese

Die Entartung einer Körperzelle kann durch die verschiedensten Faktoren ausgelöst werden. Obwohl der exakte molekulare und genetische Mechanismus der Krebsentstehung bisher nicht vollständig aufgeklärt ist, kann das Entstehen eines bösartigen Tumors dennoch als Folge mehrfacher Mutationsereignisse angesehen werden, die hauptsächlich die Kontrollgene für ungehemmtes Zellwachstum betreffen.⁶ Als Ursachen kommen unter anderem die genetische Prädisposition (endogene Noxen), Umwelteinflüsse (exogene Noxen), Lebensgewohnheiten, physikalische Faktoren, wie energiereiche Strahlung,⁷ und chemische Stoffe⁸ (z. B. Asbest, Benzol, Vinylchloride, u. a.) in Betracht. Die Cancerogenese ist der Prozess, bei dem es durch Einwirkung von Krebsrisikofaktoren zur unkontrollierten Neubildung von Gewebe (Neoplasie) kommt. Zwischen der Einwirkung von Cancerogenen und dem Auftreten von Tumoren 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 von Zellen stehen dann im Gleichgewicht. Im Gegensatz zu normalen Zellen erreichen Krebszellen nicht den Endzustand der Differenzierung. Sie vermehren sich unkontrolliert und unabhängig von körpereigenen Regelmechanismen.

Prinzipiell ist ein Tumor außer durch sein histologisches 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 (Infiltration), zerstören diese (Destruktion) und bilden an anderen Stellen des Organismus Metastasen.⁹

Zur makroskopischen Einteilung unterscheidet man Tumoren gemäß der TNM-Klassifizierung¹⁰ (T = Tumor, N = Nodulus, 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 für maligne Entartungen entsprechend –karzinom sowie –sarkom für epitheliale Tumoren, wenn sie dem Bindegewebe entstammen.

Krebs geht auf die Mutation einer einzigen Ursprungszelle zurück. Dabei kommt den Proto-Onkogenen und Tumorsuppressorgenen eine zentrale Funktion zu; Proto-Onkogene fördern das Zellwachstum, Tumorsuppressorgene hemmen es.¹¹ Die Umwandlung von Proto-Onkogenen zu Onkogenen durch Mutationen bzw. deren gesteigerte Expression führt zur verstärkten Aktivität der entsprechenden (Onko)-Proteine.¹² 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. 2.1).¹³ Die durch p53 kontrollierten Faktoren hemmen den Eintritt von Zellen in die S-Phase des Zellcyclus (Phase der DNA-Synthese) und ermöglichen dadurch eine DNA-Reparatur. Ein durch Mutation verursachter Funktionsverlust derartiger Tumorsuppressorgene fördert ebenfalls die Zellproliferation. Die Frage, welche Mutation für die maligne Transformation verantwortlich ist, ist nicht generell zu beantworten. Angesichts der mehrfachen Kontroll- und Steuerungsmechanismen des Zellstoffwechsels muss in einer Zelle mehr als eine Mutation erfolgen, damit sich ein manifester Tumor entwickelt.

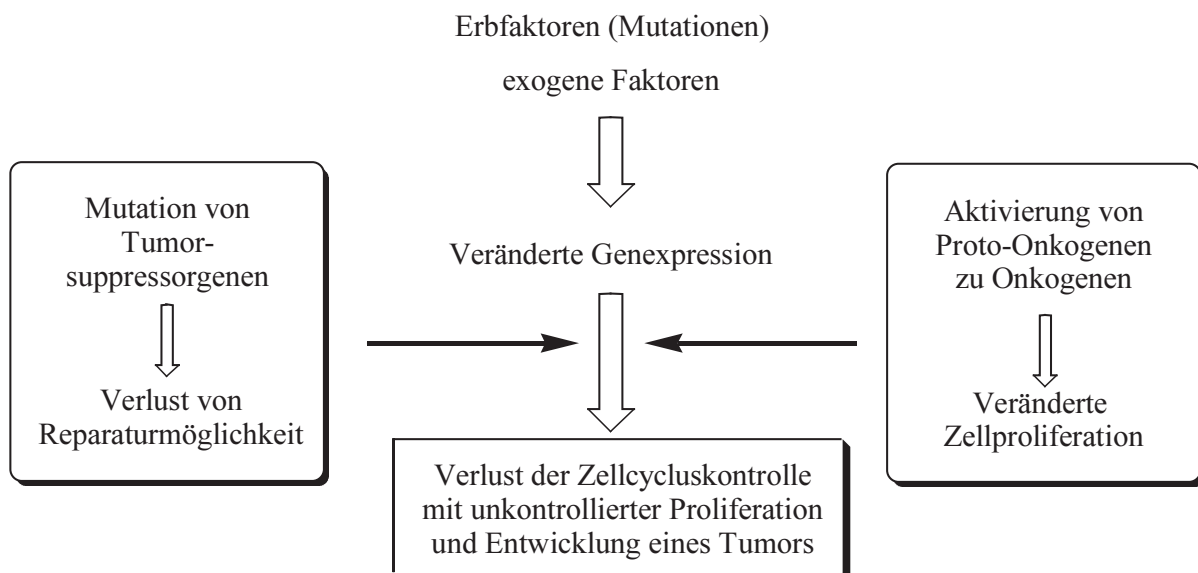


Abbildung 2.1. Sequenz bei der Entstehung von Tumoren.