A. Theoretischer Teil

I. Einleitung

Mit nahezu 25 % aller Todesfälle zählt Krebs heute nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit knapp 50 % zur zweithäufigsten Todesursache in Deutschland.[1] In drei von vier Fällen von Krebsneuerkrankungen sind die Betroffenen älter als 60 Jahre und bei einer weiter ansteigenden Lebenserwartung könnte Krebs bald zur häufigsten Todesursache überhaupt werden.[2] Die Tatsache, daß nur die Hälfte der Krebspatienten einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Erstdiagnose überlebt, zeigt, wie nötig eine Verbesserung der heutigen Behandlungsmethoden ist. Die Vielschichtigkeit und Komplexität der Krebserkrankungen erschwert deren Therapie erheblich. So gibt es etwa 100 verschiedene bisher identifizierte Arten von Krebs beim Menschen, die es unmöglich machen, von einem einheitlichen Krankheitsbild zu sprechen. Eine entscheidende Schwäche der heutigen Therapieformen ist ein Mangel an Selektivität, so daß neben den außer Kontrolle geratenen Krebszellen auch gesundes Gewebe angegriffen wird. Zudem ist die Anzahl der Faktoren, die für einen Ausbruch und den Verlauf der Krankheit von Bedeutung sind, immens groß und nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung. Diese Vielzahl von Problemen macht deutlich, daß eine effektive Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen nicht allein Gegenstand einer einzelnen wissenschaftlichen Disziplin sein kann, sondern nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Schaffung neuer Forschungsfelder zu bewältigen ist.

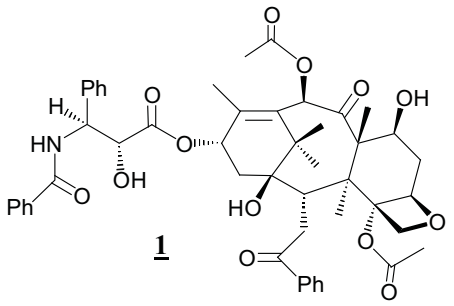
1. Naturstoffe als Antitumorwirkstoffe

Ein Beitrag, den die Naturstoffchemie leisten kann, ist die Suche nach neuen Leitstrukturen für die medikamentöse Behandlung von Krebs. Naturstoffe nehmen in der Krebstherapie eine herausragende Stellung ein, so waren es denn auch Strukturen natürlichen Ursprungs, die in den letzten 30 Jahren die Hauptstütze der Chemotherapie

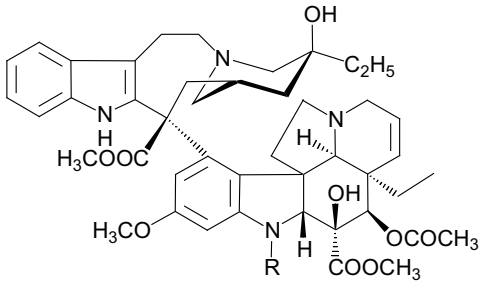
gebildet haben.[3] Heute lassen sich über die Hälfte aller zugelassenen Krebsmedikamente auf natürliche Substanzen zurückführen, und kaum eine Entdeckung hat bisher die klinische Onkologie so stark verändert wie die der Vinca-Alkaloide, Podophyllotoxine und der Taxane.

Pflanzen als Quelle von Antitumormitteln

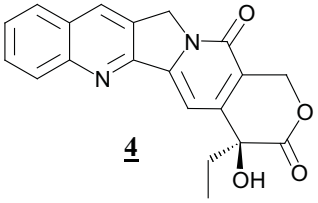
Das wichtigste Krebstherapeutikum aus Pflanzen ist das aus der Rinde der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* isolierte Taxol (**1**), das unter dem Namen Paclitaxel auf dem Markt ist. Dieser Metabolit wurde bei einer Studie des National Cancer Institute (NCI) entdeckt, die in den Jahren 1960 bis 1982 35.000 Pflanzenextrakte auf ihre cytotoxische Aktivität hin untersuchte.[4] Taxol greift durch Blockade der Mitose in die Zellteilung ein und hemmt dabei die Depolymerisation der Mikrotubuli zu Tubulin.[5] Zur Zeit ist Taxol das meistverkaufte Cytostatikum, in den USA erzielte es im Jahr 2000 einen Umsatz von 1.5 Milliarden Dollar. Die aus *Vinca rosea* isolierten Vinca-Alkaloide, Vincristin (**2**) und Vinblastin (**3**), werden ebenfalls als Cytostatika eingesetzt.[6] Sie hemmen den Aufbau der Kernspindel und zeigen damit einen anderen Wirkmechanismus als Taxol.[7] Der Topoisomerase-I-Inhibitor Camptothecin (**4**) aus dem chinesischen Zierbaum *Camptothecea accuminata* führte zur Entwicklung der klinisch eingesetzten Derivate Topotecan und Irinotecan.[8] Die Topoisomerase-I ist in die Entpackung der verdrillten DNA vor der Replikation und Transkription involviert, eine Hemmung dieses Enzyms führt zum Absterben der Zellen.



1



2: R = CHO
3: R = CH_3

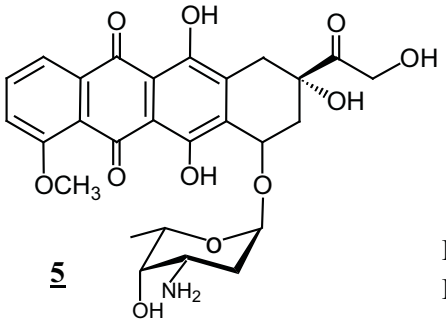


4

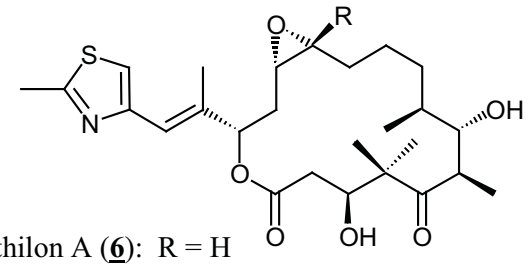
Antitumormittel aus Mikroorganismen

Mikroorganismen haben einige Schlüsselverbindungen für die Krebstherapie geliefert. Hierzu gehören unter anderem die Bleomycine und die Anthracycline Daunorubicin und Doxorubicin (**5**). Die Bleomycine gehören zu den Glykopeptid-Antibiotika und stammen wie die Anthracycline aus Streptomyceten. Ihre Wirkung beruht auf der Bildung von freien Radikalen, die irreversible DNA-Strangbrüche erzeugen. Die cytotoxische Wirkung der Anthracyclin-Antibiotika ist besonders ausgeprägt in der S-Phase des Zellzyklus. Sie wirken unter anderem über die Interkalation in die DNA, was ein Ende der DNA-Replikation hervorruft. Wie bei den Bleomycinen kommt es auch hier durch Radikalbildung zu DNA-Strangbrüchen.[9]

Die aus Myxobakterien isolierten Epothilone (**6**) und (**7**) sind das beste Beispiel einer neuen Klasse von Cytostatika aus Myxobakterien. Sie wurden 1993 erstmals von *Reichenbach* und *Höfle* aus *Sorangium cellulosum* isoliert und 1996 in ihrer Struktur aufgeklärt.[10] Die Wirkungsweise dieser Verbindungen ist ähnlich der Wirkung von Taxol, der Vorteil der Epothilone gegenüber Taxol ist sowohl ihre Wasserlöslichkeit als auch ihre Verfügbarkeit durch Fermentation. Epothilon B und einige Derivate befinden sich in klinischen Studien.[3]



5



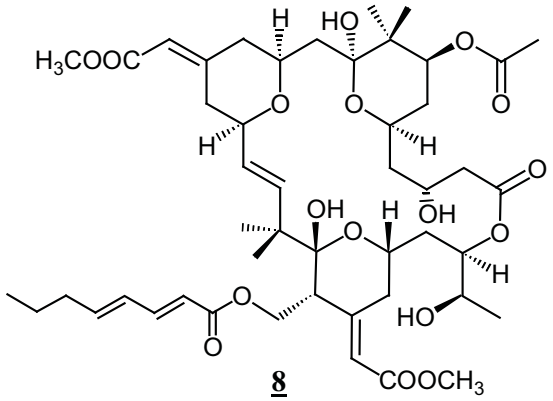
Epothilon A (**6**): R = H
Epothilon B (**7**): R = CH_3

Cytostatika aus marinen Quellen

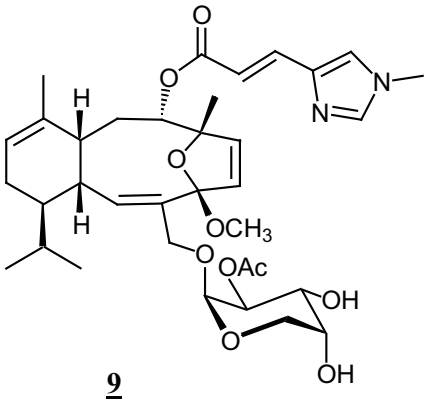
Mitte der 60er Jahre wurden auch marine Organismen als Quelle pharmakologisch aktiver Metaboliten entdeckt. Seitdem sind etwa 10.000 neue Strukturen aus marinen Mikroorganismen, Schwämmen, Seetangen und marinen Invertebraten wie Weichtieren und Seescheiden isoliert worden.[11,12] Von den über 300 in den letzten 30 Jahren als antitumorwirksam patentierten Verbindungen marinen Ursprungs ist bisher keine in die klinische Anwendung gekommen. Zur Zeit befinden sich etwa zehn marine Naturstoffe in klinischen Studien.[13]

Eine vielversprechende Verbindungen unter ihnen ist Bryostatin 1 (**8**), das aus dem Moostierchen *Bugula neritina* isoliert wurde und sich als wirksam gegen verschiedene Krebsarten erwiesen hat. Der Wirkmechanismus von Bryostatin 1 auf molekularer Ebene ist bisher nicht vollständig verstanden. Es induziert verschiedene zelluläre Antworten, einschließlich der Stimulation des Immunsystems und der Induktion von Apoptose in Tumorzellen. Einige dieser Aktivitäten beruhen auf der Wechselwirkung dieser Substanz mit verschiedenen Proteinkinase C Isoenzymen.[14] Bryostatin 1 befindet sich zur Zeit in fünfzig verschiedenen klinischen Studien, unter anderem zur Behandlung von Melanomen, Leukämie, Brust- und Lungenkarzinom. Bisher konnte in keiner der Studien ein vollständiger Rückgang des Tumorgewebes erzielt werden, jedoch kam es bei einigen Patienten zur Stabilisierung der Krankheit für einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren. Wie bei den meisten anderen marinen Naturstoffen ist die Beschaffung ausreichender Mengen an Bryostatin 1 mit enormen Schwierigkeiten verbunden. So werden aus 1000 kg Moostierchen nur 1.5 g Bryostatin 1 erhalten. Die komplexe Struktur des Naturstoffs verhindert einen ökonomischen totalsynthetischen Zugang zu dieser Verbindung. Zur Zeit werden Struktur-Wirkungsbeziehungen an vereinfachten synthetischen Bryostatin-Analoga durchgeführt.[15]

Die aus Korallen isolierten Sarcodictyine und Eleutherobin (**9**) haben Taxol-ähnliche Eigenschaften. Eleutherobin zeichnet sich in *in vitro*-Tests gegen verschiedene Tumorzellinien durch eine 50fach stärkere Wirkung als Taxol aus.



8



9