

Krebs-Therapie mit schaltbaren „Pro-drugs“: Funktionsweise natürlicher En-diin-Cytostatika

Stefanie Kerbsties, SS 11

Gliederung

1	Tumor: Art und Entstehung	1
2	Krebs-Therapie mit En-diin-Cytostatika	2
3	Entwicklung in der Forschung:	4

1 Tumor: Art und Entstehung

Jeder Organismus besteht aus unzählig vielen Körper-Zellen, die sich ständig vermehren, wachsen oder absterben. Für diese genetische Regelung sind bestimmte Kontroll-Gene zuständig (extrazelluläre Kontroll-Mechanismen), denn diese gewährleisten ein Gleichgewicht zwischen Untergang und Neubildung der Körper-Zellen, die im erwachsenen Körper annähernd konstant bleiben. Bei Störungen oder einem Ausfallen der Kontroll-Gene kommt es zu falschen Anknüpfungen am Kern-Material während des Zell-Zyklus (Mitose): Während der empfindlichen Telophase ist die Zelle empfänglich für karzinogene Einflüsse wie Strahlung oder chemische Substanzen, da bei der Reduplikation der DNA der übrige Zellinhalt form-, struktur- und wehrlos ist.

Ein Tumor ist Folge der Entartung von Körper-Zellen mit ungehemmtem Zell-Wachstum, denn durch unkontrollierte Vermehrung der Krebszelle (Cancerogenese) entsteht ein ganzer Zell-Verband, der durch Wachstumsautonomie und eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit charakterisiert ist. Benigne Tumore wachsen am Ort ihrer Entstehung als kompakter Zell-Verband, wohingegen maligne Tumore an anderen Stellen des Organismus Tochter-Geschwülste (Metastasen) bilden können.

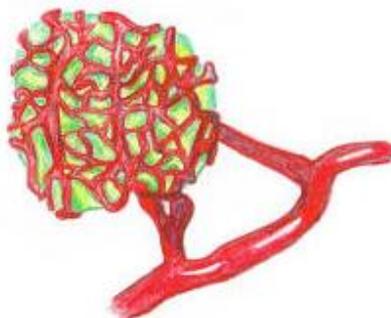


Abb. 1: Tumor mit eigener Blut-Versorgung [8]

2 Krebs-Therapie mit En-diin-Cytostatika

Die Chemotherapie beruht auf dem Konzept der Applikation von Substanzen in den Körper, die in den Stoffwechsel und die Teilung von Zellen eingreifen und zum Zell-Tod oder zumindest zur Proliferationshemmung führen. Eine operative Entfernung des Gewebes wird so ermöglicht. Zellen im Ruhe-Zustand sind für Cytostatika in der Regel nicht zugänglich, da sie den Zell-Zyklus und somit die Telophase nicht durchlaufen. Maligne Entartungen hingegen zeichnen sich durch eine gesteigerte Wachstumsrate aus, deshalb befinden sich im Durchschnitt nur etwa zehn Prozent der Tumor-Zellen in Ruhe.

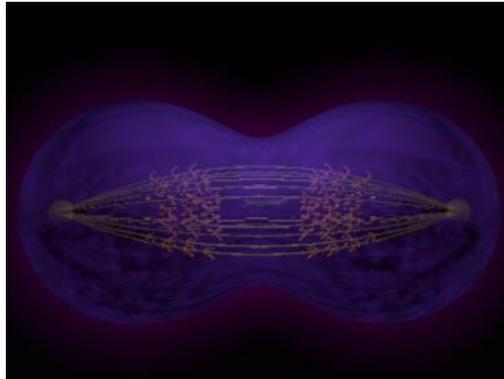


Abb. 2: Die Zell-Teilung in der Telophase [9]

Bei den zu applizierenden Substanzen handelt es sich um natürliche En-diin-Cytostatika, die eigentlich stark zytotoxisch sind. Der Schwerpunkt der Forschung liegt deshalb auf Konzepten mit schaltbaren Prodrugs, die Nebenwirkungen vermindern oder gar ausschalten sollen. Dabei maskiert man die zytotoxischen Substanzen als nichttoxische, in dem man beispielsweise einen tumorspezifischen Antikörper anbindet. Diese werden dann ausschließlich im malignen Gewebe enzymatisch in die aktive Form überführt.

Die wichtigsten Vertreter bei En-diin-Cytostatika sind die Klassen der Neocarzinostatin, Calicheamicin, Esperamicin und Dynemicin. Letzteres wird im Folgenden näher dargestellt.

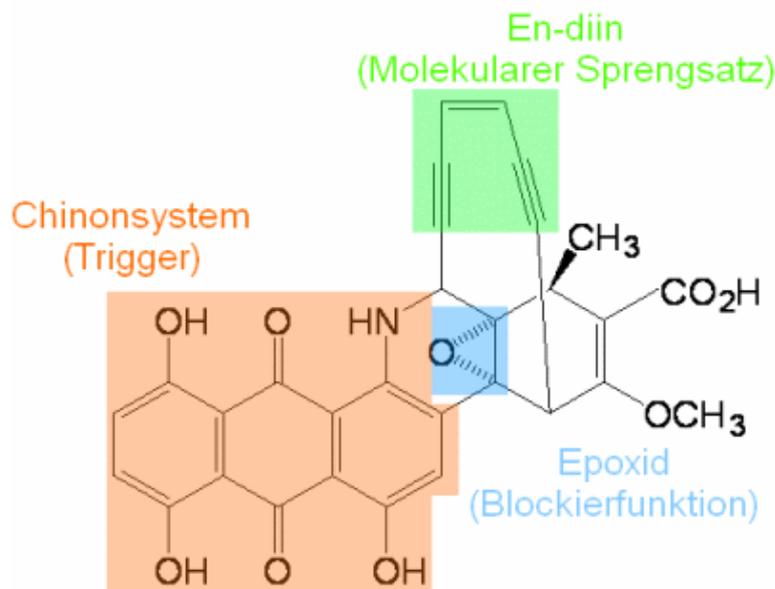


Abb. 3: Die drei Funktionszentren des Dynemicin A

Das Dynemicin A ist zusammengesetzt aus einem Anthrachinon und einem En-diin, insgesamt besitzt es drei wichtige Funktionszentren. Das Chinon-System des Moleküls, in dem Fall auch als Trigger bezeichnet, ist bedeutend für den Transport der Substanz, es leitet den wichtigen Teil zu seiner Ziel DNA (Charakteristik der Prodrug). Das Epoxid über

nimmt eine Blockier-Funktion, indem es nach geeigneter Aktivierung (Öffnen des Epoxids) eine Reaktionskaskade startet. Der wichtigste Molekül-Teil ist das En-diin, welches nach der Aktivierung „explodiert“ und die DNA-schädigenden Fragmente liefert.

Wirkungsmechanismus: Das Chinon-System gewährleistet die Interkalation in die DNA, indem sich das aromatische Ring-System zwischen benachbarte Basen-Paare schiebt und somit die Replikation und Transkription der DNA stört.

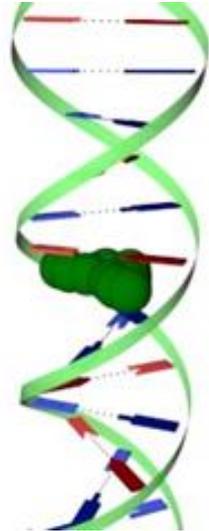


Abb. 4: Interkalation eines Cytostatika-Moleküls zwischen benachbarten Basen-Paaren der DNA-Doppel-Helix [10]

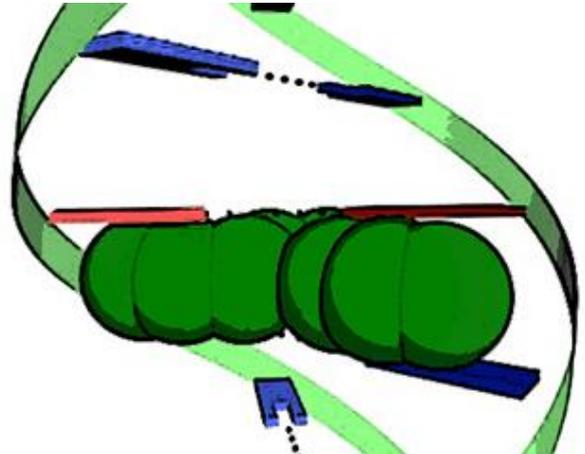
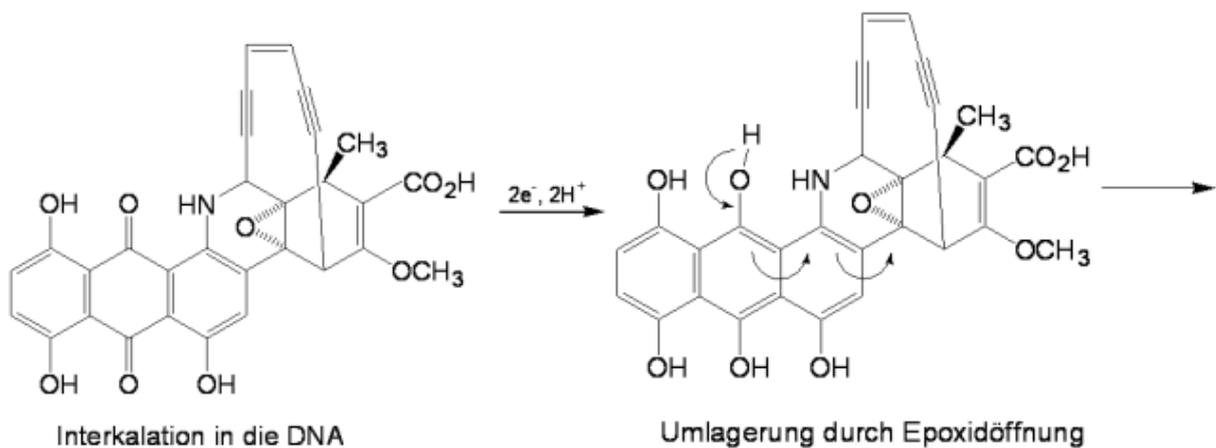


Abb. 5: Detail-Ansicht der Interkalation [11]

Durch die Bindung in die kleine Furche der DNA, bei der maximal jede zweite Interkalationsstelle besetzt wird, wird automatisch eine Bioreduktion ausgelöst, die dann mit der Epoxid-Öffnung einher geht.



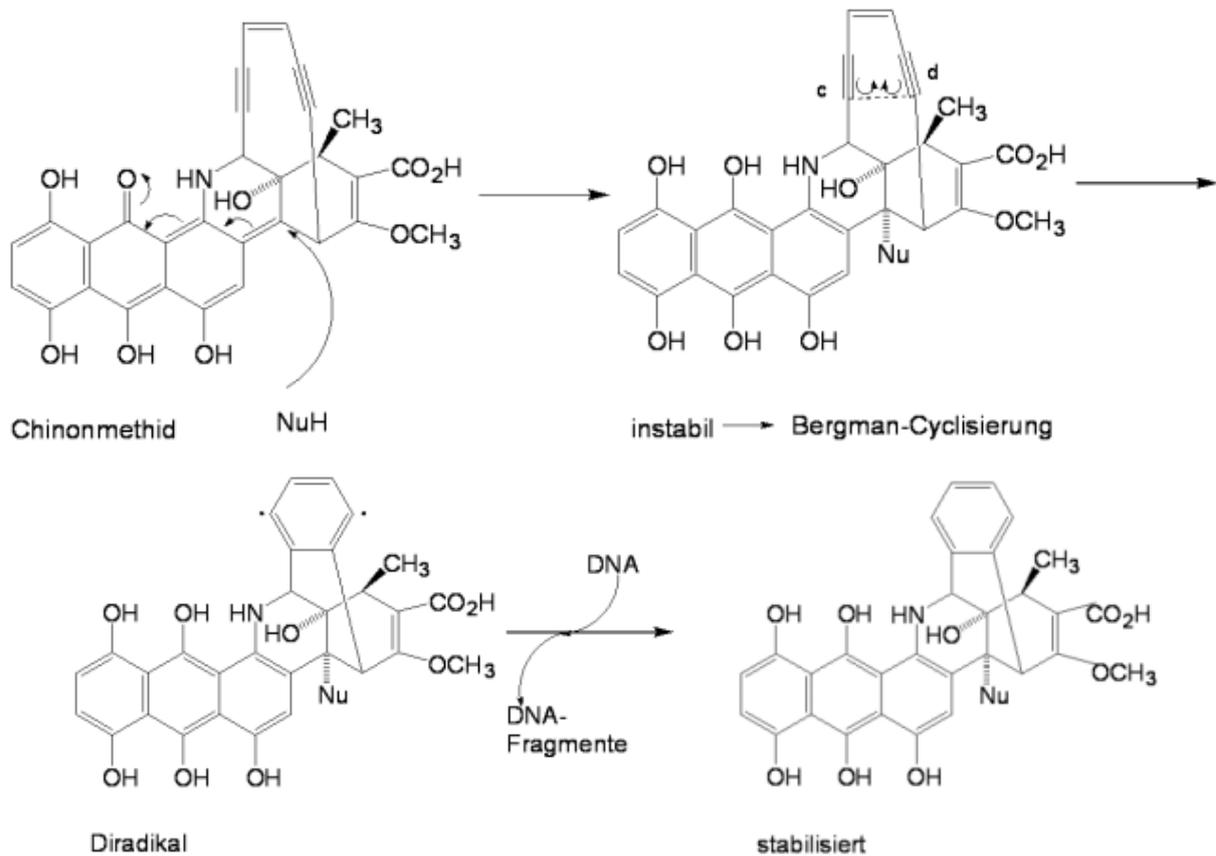


Abb. 6: Die Funktionsweise von Dynemicin A nach der Bindung an die DNA

Das entstandene benzoide Diradikal ist nun cytotoxisch und stabilisiert sich durch H-Abs-
 traktion aus der DNA.

Durch im Körper vorhandenen molekularen Sauerstoff sowie freie Radikale reagiert das
 Radikal-Teilchen an der DNA zu einem Hydroperoxid, welches schließlich reduziert wird
 und DNA-Fragmente liefert.

3 Entwicklung in der Forschung:

Trotz reger Forschung und guten Ergebnissen mit schalbaren En-diin-Cytostatika werden
 dennoch gesunde Zellen geschädigt, vor allem solche die wie Tumor-Zellen stark prolife-
 rieren, also sich häufig regenerieren, wie Knochenmark, Haar-Zellen und Schleimhäute.
 Die Weiter-Entwicklung und Optimierung der Cytostatika-Therapie erweist sich des Wei-
 teren als schwierig, da sich Resistenzen im Organismus entwickeln können und die For-
 schung auch dadurch erschwert wird, dass Erfolge in Tier-Versuchen nicht immer auf den
 Menschen übertragbar sind. Auch ist nicht immer nachvollziehbar, ob die Chemo-Therapie
 wirklich angeschlagen hat oder ob andere Umwelt-Einflüsse bei der Heilung mitge-
 wirkt haben.

Zusammenfassung:

Ein Tumor entsteht aus der Entartung von Körper-Zellen und zeichnet sich durch Wachs-
 tumsautonomie und erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit aus. Die Krebs-Therapie mit
 En-diin-Cytostatika eröffnet neue Möglichkeiten in der sicheren Lenkung der Wirkstoffe
 und deren „Schaltbarkeit“ wird unentwegt optimiert. Die Prodrugs gelten als neuen Hei-
 lungschance im Kampf gegen den Krebs, die Forschung daran ist jedoch noch lange Zeit
 nicht abgeschlossen.

Quellen:

1. Heinrichs: Erkrankung als Störung der Ganzheit - Erfahrungen, Analysen, Therapien. Gesellschaft für biologische und psychosomatische Krebsbewältigung e. V., Coburg, 2003
2. Hildebrandt: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1997
3. Nicolaou: Chemie und Biologie von En-diin-Cytostatica/Antibiotica, Angew. Chem. 103, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1991
4. Tietze: Entwicklung neuer Zytostatika für eine selektive Krebstherapie: Synthese sowie in vitro- und in vivo-Untersuchungen, Dissertation, Universität Göttingen, 2003
5. Waldmann: En-diin-Antitumorantibiotica, Nachr. Chem. Tech. Lab. 39 Nr. 2, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1991
6. <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/98/99H111/prom.pdf> (15.04.11)
7. Reisinger, Wolf: Persönliche Mitteilung, Coburg, 08.04.11
8. Darstellung eines Tumors, eigene Zeichnung.
9. Die Zellteilung in der Telophase, eigenes Rendering.
10. Interkalation in die DNA, eigenes Rendering.
11. Interkalation in die DNA, eigene Zeichnung.