

Selektive Auslösung von Krebszellen-Zytolyse durch Pinozytose mit nachfolgender intralysosomaler Verdauung des mit Zellgift beladenen Vehikels

MANFRED VON ARDENNE

Forschungsinstitut Manfred von Ardenne,
Dresden-Weißer Hirsch

(Z. Naturforsch. 25 b, 897–898 [1970]; eingegangen am 30. Mai 1970)

Bei Bemühungen um die Optimierung der auslösenden Attacke im Rahmen der Krebs-Mehrschritt-Therapie wurden Versuchsreihen durchgeführt, in denen Zellgift (z. B. DOC) auf hochmolekulare Vehikel, wie Anti-AHP¹ oder Albumin^{2,3}, aufgeladen war. Bei diesen Versuchen überraschte der Befund, daß eine Schädigung der Krebszellen eintrat, obwohl bei einem Teil der Experimente das Zellgift nicht in freier (wirksamer) Form, sondern nur fest mit dem Vehikel verbunden, vorlag. Eine Erklärung hierfür dürfte der in Abb. 1 A bis F dargestellte pinozytotisch-lysosomale Mechanismus geben. Die Vorgänge Abb. 1 A bis E,

deren Ablauf durch die Lysosomenforschung geklärt worden ist⁴, lösen in fast idealer Weise eine klassische Aufgabe der Pharmakologie, die Umwandlung der unwirksamen Transportform eines Pharmakons in die Wirkform am Zielort, in der Zelle. Die intralysosomale Freisetzung des Zellgiftes führt gemäß Darstellung Abb. 1 F zur selektiven Auslösung der Zytolyse-Kettenreaktion im optimiert übersäuerten und hyperthermierten Krebsgewebe ($\text{pH} \approx 6,3$, $T = 40^\circ\text{C}$) durch die Wirkung der in den extrazellulären Raum austretenden DOC und Enzyme.

Der dargestellte natürliche Mechanismus erlaubt nunmehr die Realisierung unseres pharmakokinetischen Prinzips zum Schleppen von Zellgift selektiv in Krebsgewebe⁵:

1. Transportform mit minimaler Pharmakonwirkung im Blutkreislauf

Beladung von hochmolekularen im Blutkreislauf verträglichen Trägermolekülen (z. B. Albumin, Anti-AHP) mit einem solchen Pharmakon, welches bei den physiologischen pH-Werten eine feste Bindung mit dem Vehikelmolekül eingeht^{3,1}.

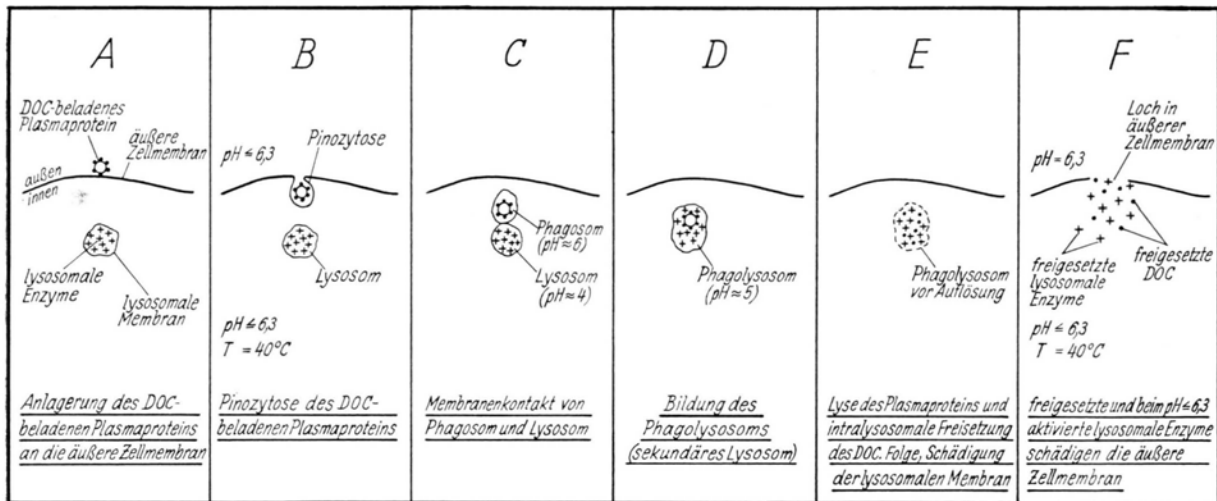


Abb. 1. Pinozytotisch-lysosomaler Mechanismus zur Schädigung von Krebszellen durch fest mit Zellgift (z. B. DOC) beladene Plasmaproteine (z. B. Albumin oder Anti-AHP als Vehikel). Überführung in die Wirkform durch intralysosomale Verdauung des Vehikels. Diese Darstellung ergab sich aus einer Diskussion mit CH. DE DUVE und aus von ihm gegebenen Mitteilungen (30. 4. 1970).

2. Selektive Heranführung des mit Zellgift beladenen Vehikels in das Volumen des erkrankten Gewebes

Bei Vehikelmolekülen mit hohem Mol.-Gew. (> 50 000) bleibt der Pharmakonübertritt in normales Körpergewebe wegen der geringen Durchlässigkeit der

Kapillaren für größere Teilchen relativ klein. Dagegen treten die pharmakonbeladenen Makromoleküle aus dem Blutkreislauf in relativ großer Zahl, also selektiv in das Volumen von optimiert übersäuertem und in Hyperthermie befindlichem Krebsgewebe ein, weil die

¹ M. VON ARDENNE, W. KRÜGER, O. PROKOP u. ST. SCHNITZLER, Dtsch. Gesundheitswes. 24, 588 [1969].

² M. VON ARDENNE u. P. G. REITNAUER, Arzneimittel-Forsch. 20, 323 [1970].

³ M. VON ARDENNE u. W. KRÜGER, Arzneimittel-Forsch. 20, im Druck [1970].

⁴ CH. DE DUVE: Lysosomes and chemotherapy. Symposium on Biological Approaches to Cancer Chemotherapy, Louvain. Academic Press, London 1960, S. 101.

⁵ M. VON ARDENNE u. P. G. REITNAUER, Z. ärztl. Fortbildung 63, 965 [1969].

Kapillaren in solchen Geweben (Quasi-Entzündungsbedingungen) auch für größere Teilchen durchlässig sind⁵.

3. Transportform-Wirkform-Umwandlung im erkrankten Gewebe

Die mit Zellgift fest beladenen makromolekularen Vehikel gelangen durch Pinozytose in das Innere der Krebszellen⁶, treffen dort nach einiger Zeit (Verzögerungszeit, bei Therapieprogrammierung zu berücksichtigen) auf Lysosomen und bilden dann ein Phagolysosom (sekundäres Lysosom), in welchem durch Verdauung des Vehikels die Freisetzung des Zellgiftes, also die Umwandlung in die Wirkform, stattfindet. Die dann einsetzende Zellschädigungswirkung ist pH-abhängig. Eine viel stärkere Schädigung als im Normalgewebe (pH \approx 7,35) tritt im optimiert übersäuerten Krebsgewebe (pH $<$ 6,3) ein, weil hier, besonders bei 40 °C Hyperthermie, die Lysosomenmembranen bereits im hochgradig labilisierten Zustand vorliegen und außerdem die durch das Zellgift freigesetzten lysosomalen Enzyme bei dem niedrigen pH sehr stark aktiviert werden.

Die quantitative Abschätzung der durch diesen Mechanismus in die Zelle eindringenden Zellgiftmenge gelingt aus der Produktbildung des erzielbaren Beladungskoeffizienten K mit der Pinozytoserate: Bei Be-

ladung von Humanalbumin mit DOC ist $K \approx 5 \cdot 10^{-2}$ erreichbar³. Bei in-vitro-Versuchen über die Serum-Albumin-Aufnahme durch Ehrlich-Mäuse-Ascites-Carcinom-Zellen⁶ betrug die Pinozytoserate $2 \cdot 10^{-4}$ g Albumin g^{-1} Zellprotein in 120 min bzw. $4 \cdot 10^5$ Albumin-Moleküle in 120 min pro Zelle (55 Albumin-Moleküle s^{-1} pro Zelle) bei einer Albumin-Konzentration von $4,5 \cdot 10^{-2}$ g ml^{-1} (\approx normale Konzentration im Blutserum). Bei einer Albumin-Konzentration von 10^{-3} g ml^{-1} sinkt die Pinozytoserate auf $1/4$ des zuvor genannten Wertes. Die wirkliche in-vivo-Pinozytoserate sollte durch weitere Forschungen erkundet werden. — Eine zeitweilige Vergrößerung der genannten Pinozytoserate erscheint möglich durch künstliche Erhöhung des Lysosomengehaltes der Krebszellen gemäß l. c.⁷. — In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß für eine hohe Schädigungsquote durch extrazellulär einwirkende freie Desoxycholsäure² eine Konzentration $c_{DOC} = 2$ bis $5 \cdot 10^{-5}$ g ml^{-1} notwendig ist.

Die Durchführung dieser Arbeit erfolgte im Auftrag und mit Unterstützung des Ministeriums für Gesundheitswesen der DDR, Berlin, im Rahmen des Komplexthemas Krebs-Mehrschritt-Therapie (Thementräger Forschungsinstitut M. von Ardenne). Für wertvolle Hinweise und Diskussionen ist der Verfasser Herrn CH. DE DUVE, Louvain, zu besonderem Dank verpflichtet.

⁶ P. J. RYSER, J. C. AUB, and J. CAULFIELD, J. cellular Biol. 15, 437 [1962].

⁷ M. VON ARDENNE, Naturwissenschaften 57, im Druck [1970].