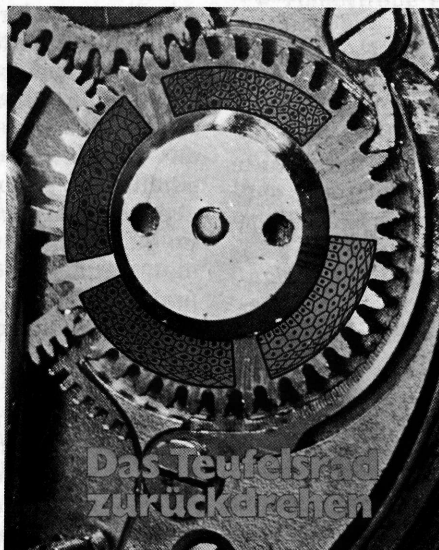


Selecta-Verlag Dr. Ildar Idris, Planegg bei München

ONKOLOGIE:

Ist die Karzinogenese umkehrbar?

(SELECTA Nr. 42, S. 3468, 1977)



**Das Teufelsrad
zurückdrehen**

selecta

Titelbild der SELECTA Nr. 42, 1977

Sehr instruktiv ist im Titelbild die Rücklaufsperrung im Getriebe der Krebsentstehung dargestellt. Biologisch gesehen dürfte es sich jedoch nicht um einen Hemmechanismus, sondern um defekte Regulationsmechanismen handeln, wie ich sie schon 1965 dargestellt habe. Ähnliche Ansichten scheinen sich zunehmend durchzusetzen. Von unserer Seite werden sie experimentell gestützt durch die Arbeiten von Doz. Karl Letnansky am Krebsforschungsinstitut der Universität Wien. Danach sind im maternalen Anteil der Rinderplazenta Faktoren in Form von Polypeptiden und Proteinen enthalten, die in verschiedenen Tumorarten den Stoffwechsel inhibieren und die oxydative Atmung aktivieren, andererseits aber Normalzellen aus Leber und Knochenmark stimulieren.

In meinem Laboratorium hat Dr. Volker Paffenholz, Stuttgart, nachgewiesen, daß makromolekulare Organextrakte aus normalen fetalen und jugendlichen Geweben, insbesondere aus fetalem Herzmuskel, Nebenniere und Thymus, die DNA-, RNA- und Eiweißsynthese heteroploider menschlicher Tumorzellen inhibieren und entgegengesetzt dazu diploide menschliche Fibroblasten stimulieren. Auch von anderer Seite liegen darüber entsprechende Ergebnisse vor. Hier einige Beispiele:

Prof. Diether Jacherts und Dr. Blanda Jacherts, beide Bern, haben bereits 1963 am zellfreien Synthesystem aus HeLa-Zellen die Inhibition der Synthesevorgänge durch unsere makromolekularen Extrakte aus Rinderdezidua nachgewiesen. Die Hemmwirkung auf Tumoren wurde auch in Tierexperimenten bestätigt (von Prof. Heinrich Wrba, Wien, Prof. Gertrud Werth, Homburg, Dr. Hertraud Haas-Andela zusammen mit Prof. Fritz An-

ders in Gießen und in einem Screening-Test des National Cancer Institute Bethesda im Institut Jules Bordet der Universität Brüssel).

Über die therapeutische Anwendung beim Menschen liegen seit Jahren positive Ergebnisse vor. Interessant dürfte auch sein, daß Doz. Hans Altmann und H. Wottawa, beide Wien, die semikonservative DNA-Synthese bis über 60% und die Reparatur-Synthese in UV-bestrahlten Milzzellen mit Verdünnungen von 10^{-10} g/ml unseres Organtrockenextraktes aus Rinderchorion um 35% steigern konnten.

Alle diese Ergebnisse können synoptisch mit den in SELECTA berichteten Ergebnissen von Frau Beatrice Mintz und Karl J. Illmensee, beide Philadelphia, gesehen werden. Die Ergebnisse von Selma Silagi, New York, lassen sich hingegen in meiner erweiterten Regulationstheorie gut unterbringen: Durch den Einbau des thymin-analogen Bromuracils bzw. des 5-Bromdesoxyuridins wird die dereprimierte Tumor-Gen-DNA bei ihrer Replikation inaktiviert, d. h. ausgeschaltet. Damit verschwinden auch die von ihr kodierten Tumoreigenschaften. Vermutlich werden dabei aber auch andere, nützliche Genorte in gleicher Weise temporär geschädigt, so daß dieser Methode keine praktische therapeutische Bedeutung zukommen dürfte.

Reparatursysteme der Normalzelle

Meine erweiterte Regulationstheorie für die Ursache und Entstehung von Krebs und darüber hinaus auch für gewisse Formen von genetisch bedingten Enzymopathien lautet, daß die Normalzelle Reparatursysteme besitzt, die das Regulator-Gen im Ope-

ron der genetischen Syntheseinformation spezifisch an den Promotor-Anteil des Struktur-Gens anpaßt oder neu bildet. Voraussetzung für eine quantitative Regulation ist, daß der blockierende oder inhibierende Stoff, den die Regulator-DNA kodiert, diesen Anteil der Struktur-Gen-DNA erkennt, von dem aus ohne diese Blockierung die Transkription gestartet wird.

Bei einer adaptativen Neubildung solcher niedermolekularer Regulator-DNA könnten intrazellulär Mechanismen mitwirken, wie ich sie in meiner Instruktionstheorie für die zelluläre Antikörperbildung in Form einer rückläufigen Informationsübertragung beschrieben habe. Der intrazelluläre Reparaturmechanismus zur Neubildung eines veränderten und unbrauchbaren internen Repressors könnte in der Evolution Vorläufer des extrazellulären spezialisierten Immunsystems sein.

Der Promotor-Anteil der dereprimierten DNA, d. h. das spezifische Startsignal für die Transkription, wäre hier also das Antigen und der Repressor der antikörperähnliche niedermolekulare Inhibitor. Durch diese Regulationstheorie lassen sich die verschiedensten Formen der Kanzerogenese als Noxen erklären, die die spezifische Anpassung von Regulator-, Operator- und Struktur-Gen stören.

Praktische Konsequenzen für die zukünftige Tumorforschung und -therapie wären demnach:

- Substitution von internen Repressoren aus Organextrakten zur Blockierung „wildgewordener“ Tumorgene.

- Die Verwendung der dereprimierten Tumor-Gen-DNA als Antigen in bisher üblicher Weise oder zur Erzeu-

gung von Informationsträgern in Form von DNA- bzw. informativer RNA für die Bildung des antikörperähnlichen Repressors in zellfreien Synthesystemen und genetische Rekombinationstherapie mit diesen Informationsträgern. Wahrscheinlich wird dereprimierte Tumor-Gen-DNA bei der „entfesselten“ Dauertranskription ins Zytoplasma abgegeben und erscheint von dort auch extrazellulär, so daß sie aus dem Nährmedium von Tumorzellkulturen gewonnen werden könnte.

- Reparatur des defekten adaptativen immunartigen Systems durch Organextrakte aus Zellen des lymphatischen Systems (Thymus, Milz, Lymphknoten) sowie aus mesenchymalen Geweben, eventuell Hormondrüsen (Nebenniere, Hypophyse) und geeigneten Hormonen in hohen Verdünnungsgraden. Gleichzeitig kann man dereprimierte Tumor-DNA als Antigen verwenden.

- Tumortrope Anwendung in Liposomen, d. h. kleinsten Lipoidtröpfchen, die direkt von den Tumorzellen inkorporiert werden.

Literatur:

Aoyama, T., Kihara, K., Nishiguchi, K.: *Expl. Cell Res.* **93**, S. 427, 1975. — Jacherts, D., Jacherts, B., May, G.: *Med. Klin.* **18**, S. 752, 1963. — Jacherts, D.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **207**, S. 122, 1973. — Letnansky, K.: *Exp. Path.* **8**, S. 205, 1973. — Ders.: *Exp. Path.* **9**, S. 354, 1974. — Ders.: *Österr. Ztschr. f. Onkol.* **2**, S. 31, 1974. — Paffenholz, U.: *Vortrag auf dem Krebskongreß, Baden-Baden, 5. November 1977.* — Reuter, H. J.: *Helv. Chir. Acta* **43**, S. 279, 1976. — Schmelzer, H.: *SELECTA* **21**, S. 2124, 1976. — Theurer, K.: *Med. Klin.* **47**, S. 1909, 1965. — Ders.: *Abstract 0730 vom 9^{ten} International Cancer Congress, Tokio, 23. bis 29. Oktober 1966.* — Ders.: *Therapiewoche* **7**, S. 340, 1957. — Ders.: *Krebsgeschehen* **4**, S. 85, 1977. — Ders.: *Vortrag auf dem Symposium über DNA-Repair and late effects, Wien, Dezember 1975.* — Ders.: *Infection* **3**, S. 178, 1975.

(Literatur beim Verfasser)

Dr. med. Karl Theurer
Forschungslaboratorium für
makromolekulare Organotherapie
Brunnwiesenstraße 23
7302 Ostfildern-Ruit