

ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Zeitung des Arztes in Klinik und Praxis

Sonderdruck

XXXIII. Jahrgang Nr. 42 (Seiten 1709/1710)
vom 26. Mai 1981

Professor Dr. med. K. Theurer

Wiederherstellung defekter Regulationen durch die Zytoplasmatische Therapie, insbesondere bei Krebs

Die Regulation des zellulären Synthesestoffwechsels ist Voraussetzung für Leben und Gesundheit. Sie beruht im Grunde auf der Fähigkeit von Molekülen, sich gegenseitig zu erkennen und miteinander zu reagieren. Die Anpassung der genetischen Regulation an mutagene Veränderungen oder Defekte wird als wichtiger, lebenserhaltender Reparaturmechanismus postuliert. Dieser wird in einem persistierenden Vorläufermechanismus des Immunsystems auf-

grund der Neubildung von antideterminanten Peptiden vermutet. Letztere könnten sich als Repressoren der Transkription wie auch gegen Regulationsfaktoren der Translation richten. Eine biochemische Trennung erscheint möglich, jedoch wäre für die therapeutische Anwendung eine immunologisch tolerogene Dosierung nötig.

Rasch ablaufende Routineregulationen für die Anpassung an Milieuveränderungen können als Summationswirkung über präformierte Mechanismen von Hormonen und „secondary messenger“ wie das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) ablaufen. Zur Überwindung von gravierenden Noxen und speziellen Zellschäden dürften jedoch Einzelregulationen von Genen nach der Theorie von Jacob und Monod auf der Ebene der Transkription, d. h. bei der Entstehung der mRNA oder aber auch auf der Ebene der Translation, d. h. bei der Synthese von Proteinen an den Ribosomen, erfolgen.

Die Blockade von Genen geschieht durch Repressoren (niedermolekulare Eiweißstoffe) am Promotor-Anteil der Regulatorgene. Diese regulieren über das Operatorgen die entsprechenden Strukturgene, d. h. die eigentliche Synthese-Information. Diese wird durch den indirekten Mechanismus mittels Repressoren abgeschaltet und mittels Induktoren eingeschaltet. Die Induktoren erkennen spezifisch die Repressoren und heben diese vom Regulatorgen ab, wodurch die Transkription in Gang kommt. Wahrscheinlich gibt es bei höheren Organismen verschiedene Regulationswege:

- >den der Dauerblockade und
- >den des reversiblen, der jeweiligen Stoffwechsellage angepaßten, „An- und Abschaltens“.

Nach Bonner sollen Gene, die bestimmte Entwicklungsschritte determinieren, durch Histone auf Dauer blockiert sein, solange ihre Information nicht gebraucht wird. Bei der Dauerblockade auf Histon-Basis könnte die Fähigkeit zum Ersatz der Histone beim Turn-over, dem alle Biomoleküle unterworfen sind, involvieren, so daß es auf eine

kanzerogene Noxe hin bei gegebener Disposition zur Derepression und dauerndem Einschalten gewisser Gene kommt — was eine Präkanzerose oder Tumorentstehung bedeuten kann. Eine Blockierung könnte demgegenüber auch an den Ribosomen stattfinden.

Verlust der Erkennungsfähigkeit kann Tumorbildung bedeuten

Die Inaktivierung bzw. Blockierung von Hemmstoffen der Synthesemechanismen bedeutet Derepression bzw. Induktion, d. h. Einschalten der Synthesevorgänge für die jeweils kontrollierten Einzelgene, gegebenenfalls auch für eng benachbarte Gene, die im „Operon“ gleichzeitig reguliert werden. Bei Mutation des Promotor-Anteils der Regulatorgene oder der Synthese-Information für die Repressoren geht die Erkennungsfähigkeit beider Faktoren verloren, so daß es ebenfalls zur Tumorbildung kommen könnte, wenn nicht eine Anpassung des Repressors an den veränderten Gen-Abschnitt stattfindet. Andererseits müssen Repressor und Induktor bei Strukturveränderungen wieder einander angepaßt werden, um die Einschaltung der dazu gehörenden Strukturgenabschnitte zu ermöglichen.

Die Anpassung, einerseits vom Repressor zum Genabschnitt und andererseits vom Induktor zum Repressor, könnte durch einen Vorläufermechanismus des Immunsystems erfolgen. Ein solcher hypothetischer Adaptationsmechanismus ist Voraussetzung für die Evolution, weil auch dort eine entsprechende Anpassung der Regulation an die veränderte Situation für die Erhaltung des Lebens notwendig sein kann. Ich habe für diese hypothetischen, adaptativen Regulationsstoffe die Bezeichnung „Antikörperartige Funktionsstoffe“ gewählt, weil komplette multivalente Immunglobuline für die Funktion ungeeignet sind. Immunglobuline können normalerweise nicht in ungeschädigte Zellen eindringen und würden durch Präzipitation oder Agglutination mit dem Antigen sowie durch Komplexbindung zytotoxisch bzw. zytolytisch wirken.

Es ist deshalb an Funktionsstoffe zu denken, ähnlich den monovalenten, nicht präzipitierenden und agglutinierenden und nicht Komplement-bindenden inkompletten Antikörpern oder den variablen Bestandteilen (Domänen) von Antikörpermolekülen mit erhaltener antideterminanter Bindungsfähigkeit am Antigen bzw. Hapten. Repressoren hätten dann die DNA zum auslösenden Antigen, während die Induktoren durch die Repressoren induziert werden würden. Der angenommene Vorläufermechanismus der Antikörpersynthese für solche Regulationsstoffe könnte intrazellulär in den betroffenen Zellen ablaufen und bisher nur deshalb noch nicht erkannt sein, weil der qualitative Nachweis solcher niedermolekularer adaptativer Regulationsstoffe auf Schwierigkeiten stößt.

Monovalente Antikörper machen ein Fünftel aller Antikörper aus

Monovalente Antikörper wurden bisher bei erworbenen Blutkrankheiten gegen Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten gefunden und mit den Coombs-Tests nachgewiesen. Monovalente Antikörper können auch durch Inhibition der Präzipitations- oder von Trägerreaktionen quantitativ bestimmt werden. Beziehungen zu monovalenten Antikörpern dürften auch bei den sogenannten blockierenden Antikörpern bestehen. Diese wirken allergischen Vorgängen, die durch Reagine ausgelöst sind, entgegen und können die Plazenta passieren. Sie setzen aus Leukozyten kein Histamin frei und sind thermostabil.

Nach Untersuchungen von Heidelberger und Kendall sind mehr als 20 % des gesamten Antikörpergehalts eines Individuums monovalente Antikörper. Sie entstehen im frühen Stadium der Immunisierung, noch bevor Antikörper der IgM-Klasse auftreten. Diese pentavalenten IgM-Antikörper-Moleküle können in 5 monovalente Untereinheiten aufgespalten werden. Man hat deshalb daran gedacht, daß die monovalenten Antikörper sich nicht zum kompletten IgM-Molekül kombiniert haben, oder daß sie

bereits auseinandergefallene Einheiten eines IgM-Moleküls darstellen.

Die spezifischen Bindungseigenschaften der monovalenten Untereinheiten sind gegenüber dem nativen IgM-Molekül nicht vermindert und verhalten sich serologisch wie monovalente Fragmente von IgM-Molekülen. Fragmente, welche die Antideterminante tragen und die klassenspezifischen Eigenschaften der Immunglobuline nicht aufweisen, werden außerordentlich rasch eliminiert. Im Harn sind reichlich Fab- und F(ab')₂-Fragmente nachzuweisen, hingegen wenig Fc-Fragmente oder intakte IgG-Moleküle.

Bei gewissen Krankheiten, so der Heavy chain disease, findet sich auch eine deutliche Vermehrung von H-Ketten im Harn. Fab-Fragmente tragen je einen antideterminierenden Bezirk. Das F(ab')₂-Fragment verhält sich hingegen wie ein bivalenter Antikörper und vermag das Antigen zu präzipitieren. Es ist deshalb zur adaptativen Regulation ungeeignet. H- und L-Ketten können das Antigen oder Hapten blockieren. Zur Blockierung der determinanten Gruppe eines Antigens würden Polypeptide mit einem Molekulargewicht von bis zu 13 000 ausreichen. Das Fc-Fragment des Antikörpers besitzt keinen antideterminierenden Bezirk und bedeutet eine Neuerwerbung des Immunsystems im Rahmen der konstanten Antikörperbestandteile. Das Immunsystem selbst ist aber in der Phylogese erst relativ spät aus der phagozytären Abwehr entstanden. Phagozytose bedeutet intrazellulärer Abbau, so daß dort entsprechende Mechanismen der adaptativen Enzyymbildung wirksam sein konnten. Antideterminante Peptide könnten hierbei als Apoferment mit einem Ko-Enzym hybridisieren.

Tumorwachstum nach Immunisierung spricht für die Adaptation

Die Hypothese über die zelluläre Regeneration durch antikörperartige Funktionsstoffe wird nicht nur gestützt durch die Zellproliferation im Anfangsstadium von im-

munopathogenen Erkrankungen, wie z. B. der Hashimoto-Thyreoiditis, sondern auch durch die Stimulierung des Tumorstadiums nach Immunisierung mit Homogenaten und Extrakten aus abgetöteten, gleichartigen Tumoren.

Dieses Phänomen einer Steigerung der Angehrate und der Größe der Tumoren, der Zahl und Größe der Metastasen sowie der Anzahl tödlich ablaufender Versuche kann meines Erachtens nicht allein durch ein immunologisches Enhancement der Tumorzellen erklärt werden. Blut von Tieren, das während der Regeneration der Leber nach teilweiser Hepatektomie gewonnen wird, enthält einen Faktor, der erst 24 bis 72 Stunden nach der Operation im Serum auftritt und der in der Phase der Leberregeneration einen zusätzlichen Anstieg der Zellneubildung in der Leber verursacht. Friedrich-Freksa und Zaki konnten durch einmalige intravenöse Injektion des Serums von partiell hepatektomierten Ratten eine signifikante Steigerung der Zahl der Mitosen auch bei gesunden Rattenlebern herbeiführen. Normales Rattenserum erwies sich hingegen als völlig wirkungslos.

An explantierten Zellen hat Wrba die stoffwechselstimulierende Wirkung des Serums teilweise hepatektomierter Ratten durch die vermehrte Aufnahme von radioaktiv markiertem Phosphat nachgewiesen. Die Steigerung der Synthesvorgänge ist organspezifisch, aber nicht artspezifisch. Die fördernde Wirkung des Blutserums konnte auch an Mäusen und Goldhamstern gefunden werden. Entsprechende Ergebnisse zeigten Seren von nephrektomierten Tieren bezüglich der Stimulierung von Nierengeweben.

Wegen der Latenzzeit von 24 bis 78 Stunden zwischen der Organschädigung und dem Auftreten der regenerationsfördernden Eigenschaften im Serum war daran zu denken, daß die wirksamen Faktoren nicht direkt aus den geschädigten Zellen stammen, sondern erst gebildet werden, nachdem die intrazellulären Repressoren ins Blut gelangt sind und dort immunogen wirken. Weiter spricht für diese Hypothese auch die vielfach behauptete allgemein

revitalisierende Wirkung von zytotoxischen, antimesenchymalen Seren in Art der Bogomoletz-Seren. Diese könnten in geeigneter Dosierung als aktive Immunisierung die Gewebe des Immunsystems für die Bildung von Syntheseinduktoren stimulieren und andererseits in höherer Konzentration als passive Wirkung Immunzellen vernichten und Immunsuppression bewirken. Eine Wirkung über Antiidiotyp-Antikörper ist indessen nur im autologen System unter Verwendung von patienteneigenen Antikörpern wahrscheinlich. Der Mechanismus der adaptativen Regulation könnte aber auch an der therapeutischen Wirksamkeit von makromolekularen Organextrakten beteiligt sein. Synthese-reprimierende Faktoren können einerseits direkt wirken und andererseits durch immunogene Dosierung die Bildung von Synthese-stimulierenden antikörperartigen Funktionsstoffen auslösen.

Chalone sind gewebspezifisch, nicht artspezifisch

Die von Bullough aus verschiedenen Organgeweben isolierten Chalone hemmen die Zellproliferation. Sie wirken streng gewebspezifisch und sind nicht artspezifisch. Der Effekt ist reversibel. Man kennt bisher 50 verschiedene Arten, die aus unterschiedlichen Geweben isoliert werden konnten und auch im Urin nachweisbar sind. Der chemische Aufbau dieser Stoffe ist unterschiedlich und reicht von der Größe der Polypeptide mit einem Molekulargewicht von 2 000 bis zum Molekulargewicht von kleineren Proteinen mit über 50 000. Im Krebsgewebe sind die Chalone auf ein Zehntel gegenüber dem Muttergewebe reduziert. Es ist auch ein epidermischer Mitose-Inhibitor bekannt, der die Zellteilung in der Haut spezifisch hemmen soll. Möglicherweise bestehen Beziehungen zu den Tumorchemostoffen, den Anti-Neoplastinen, die S. R. Burzynski aus dem Harn bzw. dem Blut von Gesunden isoliert hat. Vermutlich sind diese Faktoren nicht organspezifisch, weil sie eine Mischung aus verschiedenen Organarten darstellen.

Ähnlich verhält es sich bei der Zytoplasmatischen Thera-

pie mit der Organkombination „NeyTumorin“. Durch eine Affinitäts-chromatographische Methode an Träger-gebundener, gepoolter DNA sind wir dabei, die Hemmfaktoren von stimulierenden Faktoren zu trennen und die Unterschiede der therapeutischen Wirkung gegenüber dem Präparat zu überprüfen. Aufgrund der theoretischen Vorstellungen, daß Hemmstoffe durch immunogene Dosierung als Gegenstoffe Stimulationsstoffe erzeugen, dürfte die therapeutische Wirkung auch weiterhin von der richtigen Dosierung abhängen. Hemmstoffe müßten immunologisch tolerogen durch einschleichende Konzentrationen dosiert werden.

Literatur: 1. O. A. Bogomoletz: Zit. n. Canad. Med. Ass. 56 (1947) 84. — 2. F. Bonner u. a.: Science 159 (1968) 47. — 3. W. S. Bullough, E. B. Laurence: Nature 220 (1968) 134—139; Nat. Cancer Inst. Monogr. 38, July 1973. — S. R. Burzynski, aa.: Physiol. Chem. and Phys. 6 (1977) 485—500. — 4. A. Casey, J. Casey, C. Hathaway: Proc. Soc. exp. Biol. 100 (1959) 762. — 5. R. Coombs, A. Mourent, R. Race: Brit. J. exp. Path. 26 (1945) 255. — 6. H. Friedrich-Freksa, F. G. Zaki: Z. Naturforsch. 9 b (1954) 394—397. — 7. K. Hansen: Allergie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. — 8. M. Hargraves, H. Richmond, R. Morton: Proc. Mayo Clin. 23 (1948) 25. — 9. M. Hargraves: Proc. Mayo Clin. 24 (1949) 234. — 10. M. Heidelberger, F. Kendall: J. exp. Med. 62 (1935) 697. — 11. F. Jacob, J. Monod: J. Mol. Biol. 8 (1961) 318—356. — 12. N. Kaliss, N. Molomut, S. Harris, S. Gault: J. nat. Cancer Inst. 13 (1953) 847. — 13. Zit. n. P. Karlson: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. — 14. A. Kulberg, I. Tarkhanova: Folio biol. (Praha) 8 (1962) 147. — 15. K. Lenansky: Exp. Path. 9 (1974) 354—360; Bericht 22. Jahrestag. Zytoplasmat. Therapie 1976: vitOrgan Ostfildern 1. — 16. C. Steffen: Allgem. und exp. Immunologie und Immunopath. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. — 17. K. Theurer: Therapiewoche 5, 7 (1955) 171; 6, 5/6 (1955) 132. — 18. K. Theurer: Physikal. Med. u. Rehabil. 12 (1974) 266. — 19. K. Theurer: Ärztl. Forschg. 5 (1957) I/259; Tgber. V. Europ. Allergiekongr. Basel 1962. — 20. K. Theurer: Die Medizinische 44 (1956) 1569. — 21. K. Theurer: Ärztl. Sammelbl. 41 (1951) 1. — 22. H. Wrba: D. Naturwissensch. 5 (1962) 97—101. — 23. Literatur: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Brunnwiesenstr. 23, 7302 Ostfildern 1. — 24. EPA 801066.6.

Prof. Dr. med. Karl Theurer, Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, Brunnwiesenstraße 23, 7302 Ostfildern 1.

Diese Arbeit ist in **ÄRZTLICHE PRAXIS** unter dem Titel: „Organex-trakte hemmen und stimulieren zugleich“, erschienen.

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Mikrokopie, Fotokopie und der Übersetzung, vorbehalten. — Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski GmbH, München-Gräfelfing. — Druck: Hier. Mühlberger, Augsburg.
Printed in Germany.