

M K

SONDERDRUCK

MEDIZINISCHE KLINIK

DIE WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS

Schriftleitung: Prof. Dr. med. Herbert Begemann
Prof. Dr. med. Hans-Werner Koeppel

Urban & Schwarzenberg · München-Berlin

60. Jahrgang, Nr. 47
19. November 1965
S. 1909—1911

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Krebstherapie mit Deziduaextrakten

auf der Basis neuerer Erkenntnisse
der experimentellen Genetik

Von K. Theurer

Die Theorie der *mutagenen Krebsentstehung* wird durch Forschungsergebnisse der experimentellen Genetik gestützt [1]. Träger des Informationsinhaltes für sämtliche Eigenschaften und Möglichkeiten einer Zelle sind die verschiedenen Desoxyribonukleinsäuren (DNS) des Zellkerns. Diese sind als Gene hintereinander in Form eines Fadens auf den Chromosomen angeordnet. Alle kanzerogenen Noxen wirken direkt oder indirekt nachteilig auf diese genetischen Substanzen. Es können aber auch bei der natürlichen Verdopplung der DNS bei der Zellteilung spontan Fehler entstehen, die auf die Tochterzellen übertragen werden. Die natürlich entstandenen, wie auch künstlich erzeugten Mutationen lassen sich erst dann experimentell bearbeiten, wenn die Änderung des Informationsinhaltes durch die Änderung einer Reaktionsmöglichkeit oder Eigenschaft der entsprechenden Zellen des Individuums erkennbar wird. Zum Studium der durch Mutation ausgelösten Veränderungen eignen sich deshalb als Modellsysteme besonders Mikroorganismen, weil diese durch geeignete Verfahren aus der Population der unveränderten und aus der Vielzahl der andersartig veränderten Individuen isoliert werden können. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse lassen sich wegen der weitgehenden Gleichartigkeit der biochemischen Grundreaktionen des Lebendigen auf die Zellen des Makroorganismus übertragen.

Die Stelle, an der ein Mutagen auf die DNS wirkt, bleibt dem Zufall überlassen. Da man experimentell mit jedem Mutagen ungezielt arbeitet, bringt man notgedrungen auch Veränderungen an solchen Stellen an, deren Abwandlung mit dem Leben unvereinbar ist. Meistens überwiegt sogar die Anzahl der tödlichen Schäden die Zahl derjenigen Schäden, die mit dem Leben noch vereinbar sind und die kompensiert werden können. Beim Makroorganismus kann aber auch das Zugrundegehen einzelner Zellen durch die noch vorhandenen nichtgeschädigten Zellen kompensiert werden. In der Zellpopulation eines Organs werden nur relativ wenige Zellen in gleicher Weise von der mutagenen Noxe getroffen, wobei dann der Schaden an ganz verschiedenen Stellen lokalisiert sein kann, so daß die noch lebensfähigen Zellen sich durch Stoffaustausch gegenseitig substituieren könnten. Indessen können die defektmutierten überlebenden Zellen, je nach

Art des Schadens, auch nachteilig auf ihre Nachbarzellen, wie auch auf den Gesamtorganismus einwirken, wenn sie Eigenschaften angenommen haben, die die Harmonie im Zellverband stören, insbesondere aber wenn es ihnen möglich ist, sich schneller zu vermehren als die anderen Zellen. Der Krebs ist eine solche Sonderform der möglichen lebensfähigen Zellmutationen und kann nur bis zu einem gewissen Vermehrungsgrad der destruktiv wachsenden Zellen kompensiert werden.

Alle bekannten *Krebsnoxen sind Mutationsgifte*, die zu Defekten an der genetischen Substanz führen. Es ist deshalb verständlich, daß man bislang kein krebsspezifisches Agens hat finden können. Deshalb mußten auch alle immunologischen Versuche, durch aktive oder passive Immunisierung dem Krebs beizukommen, fehlschlagen. Trotzdem erscheint es aber möglich, daß durch eine Virusinfektion, die man allerdings bisher nur beim Tier und nicht beim Menschen gefunden hat, das Virus auch in avirulenter, temperenter Form Gene blockieren kann, deren Funktionsausfall die für den Krebs kennzeichnenden Veränderungen des Stoffwechsels und der Zellfunktionen auslösen. Eine solche Art der Krebsentstehung dürfte aber nur einen Sonderfall darstellen. Hier müßte es dann möglich sein, durch eine geeignete spezifische *Immunotherapie* oder auch *Chemotherapie* kausal einzugreifen. Ganz allgemein können aber immunologische Vorgänge die Zerfalls- und Abbauprodukte aus Geschwülsten beseitigen helfen, so daß die Aktivierung des immunologischen lymphatischen Systems, z. B. durch makromolekulare Extrakte aus jungem Thymus, desgleichen auch allgemeine, robrierende Maßnahmen, das Stadium der Autointoxikation hinauszögern bzw. günstig beeinflussen.

Verluste mehr oder weniger großer Stücke des Informationsträgers lassen sich experimentell besonders durch die Einwirkung ionisierender Strahlen erzeugen. Dabei geht ein der Länge des fehlenden Informationsträgers entsprechender Informationsinhalt verloren. Die verschiedenen Schädigungsmöglichkeiten, die zu Mutationen führen, können an Bakterien studiert werden. Bei relativ einfachen Mikroorganismen war es möglich, *Genkarten* anzulegen und die Informationsinhalte verschiedener aufeinanderfolgender DNS, die als Gene wirken, festzulegen,

d. h. die genetische Feinstruktur aufzuklären. Möglichst viele Arten von Mutanten, deren Auswirkungen erfaßbar sind, waren das Ausgangsmaterial für solche Untersuchungen. Man hat dabei festgestellt, daß es nicht nur *Strukturgene*, d. h. DNS als Informationsspeicher für die Synthese von Fermenten und Zellstrukturen gibt, sondern auch *Regulatorgene*, die die Produktion ganzer Enzymsysteme im Zusammenwirken mit *Operatorgenen* hemmen oder enthemmen. Der Verlust solcher Regulatorgene muß sich für die Funktion und den Stoffwechsel der Zellen auf breiter Ebene auswirken.

Nach den Forschungsergebnissen der Biochemie und experimentellen Genetik verläuft der Informationsfluß folgendermaßen: Spezifische Enzyme bauen an der DNS eine analoge spiegelbildliche Ribonukleinsäure (RNS) auf, die dann in den Zellkern entlassen wird und eine „Botschaft“ (*Messenger-(M-)RNS*) über den Bauplan des zu synthetisierenden Eiweißes ins Zellplasma trägt. Dort reihen sich die Ribosome bzw. Mikrosome wie Perlen auf einer Schnur auf diese RNS auf. Danach katalysieren bestimmte Enzyme die Anlagerung von mehr als 20 verschiedenen, aktivierten Aminosäuren an die einzelnen Ribosome, die den Faden der M-RNS abtasten und schließlich die Bildung von Peptidbindungen unter benachbarten Aminosäuren ermöglichen. Anschließend wird das fertiggestellte Protein vom Ribosom gelöst und kann nun im Zytoplasma seine Wirkung entfalten. Die Aktivierung und Überführung der Aminosäuren zu den Ribosomen geschieht durch eine besondere Art der RNS, die *Transfer-RNS*, unter Mithilfe von Transferenzymen. Für jede Art von Aminosäure ist eine bestimmte Transfer-RNS vorhanden. Durch besondere Enzyme (Proteine) werden die verschiedenen Aminosäuren nur solchen Transfer-RNS-Molekülen aufgeladen, die zu ihnen passen. Wird im Experiment die Transfer-RNS vom Protein vollkommen getrennt, so geht die Anlagerung von Aminosäure nicht mehr vonstatten. Man erkennt also auch hier die Bedeutung der enzymatischen Proteine bei Synthesevorgängen. Während die T-RNS relativ widerstandsfähig sind und konstant in den Zellen angetroffen werden, hat die M-RNS nur eine Lebensdauer von wenigen Minuten. Sie wird schnell an der DNS gebildet und nach dem Synthesevorgang rasch abgebaut. Die von der DNS kommen-

den Informationen werden auf diese Weise ständig ausgelöscht und wieder neu geschrieben. Verständlicherweise muß sich die fließende Information schnell ändern können und darf nicht lange fixiert bleiben.

Die Experimente zeigen, daß an der gesteuerten Synthese eines bestimmten Proteins verschiedene Genabschnitte beteiligt sind. Die Struktur des zu bildenden Proteins wird durch die *Strukturgenabschnitte* festgelegt. Solange diese Genabschnitte ihre Informationen ins Zytoplasma abgeben können, wird Protein erzeugt, bis der Informationsfluß unterbrochen wird. Die Steuerung der pro Zeiteinheit gebildeten Proteinmenge wird durch die *Regulatorgenabschnitte* geregelt. Diese sind Informationsträger für die Bildung eines zytoplasmatischen Produktes, das vermutlich ein relativ stabiles Protein ist und das bei den zugehörigen Enzymsystemen über das Operatorgen repressiv wirken kann. Dementsprechend bezeichnet man diese Produkte der Regulatorgene als *interne Repressoren*. In ihrer Wirkung werden diese durch das zu dem synthetisierenden Enzym passende Substrat (Induktor) gehemmt. Der interne Repressor wirkt im Zytoplasma als Fühler für den Funktionszustand eines bestimmten Genstücks. Dieses Genstück befindet sich in der Nähe der Strukturgenabschnitte und wird *Operatorgenabschnitt* genannt. Der Operatorgenabschnitt ist durch den internen Repressor gehemmt, solange der Zelle kein Induktor zur Verfügung steht. Werden die Operatorgenabschnitte vom Repressor beeinflusst, so blockieren sie den Informationsfluß von den Strukturgenen zum Zytoplasma. Wird der interne Repressor inaktiviert oder wird dieser infolge eines Defektes des Regulatorgens nicht gebildet, so wird der Informationsfluß von Strukturgenen zum Zytoplasma freigegeben. Die Operatorgene können den Informationsfluß einschalten und ausschalten über die Bildung von polymerisierenden Fermenten. Wenn also bei einer Mutation das Regulatorgen oder Operatorgen ausfällt bzw. beide ausfallen, ist keine Regulierung der durch sie sonst beeinflussten Stoffwechselfvorgänge und Lebensäußerungen mehr möglich.

Gerade beim *Krebs* ist anzunehmen, daß ein *Defekt an übergeordneten genetischen Regulationsmechanismen* vorliegt. Die vielseitigen Veränderungen, die man beim Krebs findet, lassen sich hiermit erklären. Es sei dabei an

die unregelmäßige zum Teil amitotische Zellteilung, die veränderte Kern-Plasma-Relation, den Verlust der Kontakthemmung und an die aerobe Glykolyse der Krebszellen erinnert. Solche Eigenschaften sind bei phylogenetisch frühen Formen des Lebens häufig zu finden und treten bei höheren Lebewesen nur noch während der Embryonalentwicklung in Erscheinung, so z. B. im fetalen Anteil der Plazenta (Chorion).

Im Gegensatz zu den Urformen des Lebens ist bei den Chorionzellen allerdings nicht anzunehmen, daß die genetischen Informationsträger zur Repression dieser invasiven und anomalen Eigenschaften auf die im späteren Leben normalen Funktionen fehlen. Bereits die Eizelle besitzt alle genetischen Informationen für die weitere Entwicklung und das Leben des Organismus. Es ist eher anzunehmen, daß in den Chorionzellen durch Stoffwechselmetabolite direkt oder indirekt die entsprechenden Regulatorgene blockiert sind, so daß kein interner Repressor gebildet wird oder die Operatorgene enthemmt werden und so die Enthemmung der untergeordneten Strukturgene zustande kommt. Die stufenweise Funktionsänderung während des Wachstums und die Differenzierung der Zellen bei der Entwicklung des Organismus könnte man sich durch veränderte Beeinflussung von Regulator- oder Operatorgenen erklären.

Die experimentelle Genetik hat nun auch gezeigt, daß es möglich ist, einen genetischen Defekt durch Rekombinationen am genetischen Apparat zu beseitigen [2] und aus einer mutierten Zelle eine Normalzelle zu machen. Dabei müssen die fehlenden oder defekten DNS einer mutierten Zelle aus einer gesunden Zelle „transplantiert“ werden. Auf diese Weise lassen sich die Stoffwechselfunktionen dauerhaft auch für die Tochterzellen normalisieren. Diese Rekombinationen sind aber nicht sehr häufig. Es bietet sich jedoch zur Überbrückung des Defektes noch ein anderer Weg. Dieser besteht in der substitutionellen Zufuhr von relativ haltbarem internem Repressor als Dauertherapie. Die M-RNS erscheint hingegen wegen ihrer geringeren Beständigkeit dazu weniger geeignet. Auswirkungen des genetischen Defekts an Regulatorgenen lassen sich auch allein durch interne Repressoren überbrücken. Einer Therapie mit makromolekularen Extrakten aus dem mütterlichen Anteil der Plazenta (Dezidua) ste-

hen als Wirkungsmechanismen sowohl die Rekombinationen als auch die Substitution fehlender Faktoren zur Verfügung.

In der Dezidua sind vermutlich Faktoren enthalten, die, sobald ein Gleichgewichtszustand zwischen Chorion und Dezidua biologisch notwendig wird, auf die Chorionzellen übertragen werden und den abwegigen Stoffwechsel der Chorionzellen normalisieren. Am Beginn der Schwangerschaft sind die malignen Eigenschaften der Chorionzellen für die Plazentation zweckmäßig. Sobald diese abgeschlossen ist, müssen diese Eigenschaften jedoch beseitigt werden, damit keine bösartigen Choriongeschwülste entstehen. Wahrscheinlich sind diese Faktoren aus der Dezidua interne Repressoren.

Die therapeutische Verwendung von makromolekularen Extrakten aus dem mütterlichen Anteil der Plazenta bot sich an wegen der Ähnlichkeit der malignen Eigenschaften von junger fetaler Plazenta (Chorion) und von Krebsgewebe [3]. An einem zellfreien System aus HeLa-Zellen (menschlicher Portiokarzinom) zur Eiweißsynthese [5] wie auch an Gewebekulturen von Explantaten verschiedener Geschwulstarten [6] ließ sich eine Hemmung des Stoffwechsels durch den von uns mittels wasserfreier Vakuum-Säuredampf-Hydrolyse [4] hergestellten Extrakt aus dem mütterlichen Anteil von Rinderplazenten erkennen. Beim Yoshida-Tumor betrug die Hemmung -30% , beim Walker-Tumor -5% , gemessen an der Aufnahme von radioaktivem Phosphat. Andererseits wirkt dieser Extrakt auf den Stoffwechsel normaler Zellen bis zu $+27\%$ stimulierend. Dies bedeutet eine Aktivierung der zellulären mesenchymalen Resistenz und Abwehr gegen das Tumorstadium.

Ebenso wie Chorionzellen können vermutlich auch Krebszellen das Endokrinium über den Hypophysen-Vorderlappen stimulieren und so die Bedingungen für Wachstum und Vermehrung der Krebszellen verbessern. Eine darauf beruhende endokrine Krebsdisposition dürfte sich durch den mütterlichen Anteil der Plazenta ebenfalls günstig beeinflussen lassen. Organotherapeutisch verwenden wir hierfür auch makromolekulare Extrakte aus Epiphyse, Zwischenhirn, Schilddrüse, Nabelschnur und verschiedenen anderen tierischen Organen in einem Kombinationspräparat. Seit Jahren werden damit bei parenteraler

Dauersubstitution klinisch und ambulant günstige Wirkungen auf das Allgemeinbefinden und zum Teil auch auf das Tumorwachstum erzielt [7].

Die *Deziduapräparate* werden aus jungen Rinderplazenten gewonnen, bei denen sich auf Grund der besonderen Art der Plazentation Dezidua und Chorion vollkommen voneinander trennen lassen. Nach *Bolton* und *McCarthy* können 25 % einer durch Denaturieren einsträngig gemachten menschlichen DNS mit einer einsträngigen DNS des Rindes zu einem Doppelstrang renaturiert werden. Es besteht also zwischen Mensch und Rind eine gewisse genetische Verwandtschaft, die es erlaubt, Rinderplazenten therapeutisch anzuwenden. Diese genetische Verwandtschaft beruht vermutlich auf phylogenetisch früh aufgetretenen Genarten (DNS), die Primitivfunktionen der Zellen auslösen und steuern und die wahrscheinlich beim Krebs teilweise defektmutiert sind. Wegen ihrer antigenen Eigenschaften ist eine therapeutische, parenterale Dauersubstitution solcher Makromoleküle aber nur bei geeigneten Verdünnungen möglich [8]. Wir beabsichtigen, nun aus der Dezidua Genabschnitte (DNS) zu isolieren, die den defekten Regulator- bzw. Operatorgenen in den Krebszellen entsprechen, und andererseits die internen Repressoren anzureichern.

Literatur

1. *Jacherts, D. u. B.*: Elemente der Bakterienphysiologie, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/M.
2. Chemie der Genetik: 9. Colloquium der Gesellschaft f. Physiol. Chemie 1958 in Mosbach – Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
3. *Theurer, K., Triebel*: Therapiewoche 7 (1957), 340 – DBP 1 033 374
4. *Graul, Rüther, Steiner*: Med. Klin. 59 (1964), 691;
Theurer: DBP 1 090 821; *Ärztl. Prax.* 11 (1959), 1120, 1167
5. *Jacherts, D., B. Jacherts, G. May*: Med. Klin. 58, (1963), 18, 752
6. *Wrba*: Vortrag bei der X. Jahrestagung über zytoplasmatische Therapie, Stuttgart, 1964
7. Tagungsberichte 1960–1963: Hausmitteilungen der Vitorgan GmbH, Stuttgart
8. Leitfaden 1964 über die zytoplasmatische Therapie – Vitorgan GmbH, Stuttgart

Verfasser: Dr. med. K. Theurer, 7000 Stuttgart-Frauenkopf,
Frauenkopfstraße 49