

Sonderdruck aus:

# Krebs- geschehen

Deutsche Zeitschrift für Onkologie

---

**Schriftleitung:**

Dr. med. Helmut MÜLLER, Lichtenstein (verantwortlich)

Prof. Dr. med. Friedrich DOUWES, Göttingen

Dr. med. Erich KRUG, Helmstadt-Bargen

**Wissenschaftlicher Beirat:**

DOSCH, P. (München), DRACZYNSKI-GELDMACHER, G. (Köln), ELSTER, K. (Bayreuth), FRANZ, G. (Hamburg), GEBHARDT, K.-H. (Karlsruhe), ISSELS, J. (Rottach-Egern), KRO-

KOWSKI, E. (Kassel), LEROI, R. (Arlesheim), MUNDINGER (Freiburg), NAGEL, M. (München), NEUMANN, M. (Wien), NIEPER, H.A. (Hannover), PRIDUN, N. (Wien), REINECKE (Badenweiler), RENNER, H. (Nürnberg), REUTER, H. (Stuttgart), VON RICCABONA, A. (Wien), SCHEIBE, O. (Stuttgart), SCHLITTER, H.-E. (Berlin), SCHMERWITZ, W. (Stuttgart), SEEGER, P.-G. (Falkensee), SPIESSL, B. (Basel), VAHLEN-SIECK, W. (Bonn), WARNING, H. (Saarbrücken), WINDSTOSSER, K. (Bad Salzufflen)

---

## Schlüsselrolle des Calcium-Calmodulin-Messenger-Systems bei Krebs und anderen Erkrankungen

Von K.E. Theurer

# Schlüsselrolle des Calcium-Calmodulin-Messenger-Systems bei Krebs und anderen Erkrankungen

Von K.E. Theurer

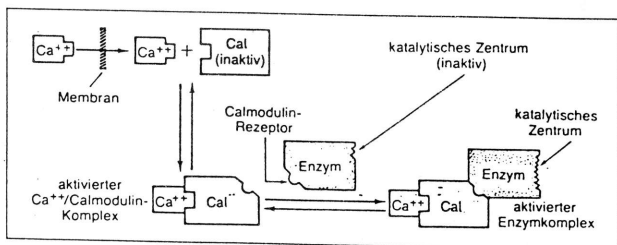
## Regulation der Calciumwirkung

Das Krankheitsgeschehen kann sowohl auf quantitativen wie auch auf qualitativen Veränderungen der Regulationsfaktoren für Calcium beruhen. Calcium wirkt nicht als „nacktes Ion“, sondern es werden die verschiedenartigen Calcium-abhängigen Effekte durch eine Gruppe homologer  $Ca^{++}$ -bindender Eiweißkörper vermittelt. Dazu zählt als Schlüssel-Protein das heterogen in der Zelle verteilte Calmodulin (Abb. 1). Die Assoziation mit den Eiweißkörpern und Calcium ist reversibel, Calmodulin zusammen mit Calcium greift als second messenger in die verschiedensten Funktionskreise der fundamentalen Stoffwechsel-Vorgänge ein [4]. Die regulativen Proteine werden von der Zelle synthetisiert und unterliegen einem ständigen Turn-over. Aufbau und Synthese müssen in einem Gleichgewicht stehen. Dafür sind Regulationsmechanismen verantwortlich. Defekte können aber auch in der genetischen Syntheseinformation durch mutative Veränderungen oder in der Synthesekette über Transkription und Translation entste-

hen. Eine kausal gerichtete Therapie müßte in dieser Richtung einwirken.

Man kennt heute weitgehend die Faktoren, die auf den Calcium-Stoffwechsel einwirken. Zunächst sind dies auf der Zelloberfläche Proteoglykane und sulfatierte Glykosaminoglykane. Diese besitzen eine hohe Bindungsfähigkeit für Calcium-Ionen und halten diese im extrazellulären Raum fest, sodann bestehen in der Zellmembran Beziehungen zu den Alpha- und Beta-Rezeptoren über Phosphatidyl-Cholin und Phosphatidyl-Ethanolamin. Dabei spielen gewisse Rezeptorsubtypen eine Rolle, die durch Calcium mobilisiert werden. Sie verändern die Viskosität der Zellmembran. Diese Viskosität beeinflußt die Tubuli, durch die Calcium passiv in das Zellinnere gelangt. Der gewünschte Konzentrationsgradient wird aufrecht erhalten durch eine Calcium-Pumpe, die das Calcium wieder aus der Zelle befördert. Daran beteiligt ist das Enzym Calcium-ATPase. Dieses Enzym ist auch in der Membran von Mitochondrien enthalten, die dadurch stabilisiert wird.

Es bestehen Beziehungen zum gegenregulatorischen cAMP-Messenger-System und direkt über dieses zur Prostaglandin-Bildung über Adenylatzyklase, Phosphodiesterase, Lipoxigenase und Cyclooxygenase [3] (Abb. 2). Andererseits bestehen Beziehungen zur Phosphorylierung und durch regulierende Responder-Substanzen zur Atmungskette, zur Energiegewinnung und -verteilung über ATP. Auch der Glykogen-Metabolismus über Phosphorylase und Phosphorylase-Kinase wird reguliert (1). Calmodulin aktiviert alle  $Ca^{++}$ -abhängigen Enzyme und spielt eine wichtige Rolle bei der Zellteilung und der Neurotransmission.



Mechanismus der  $Ca^{++}$ /Calmodulin-Aktivierung

nach Weiss

Abb. 1

Originalia

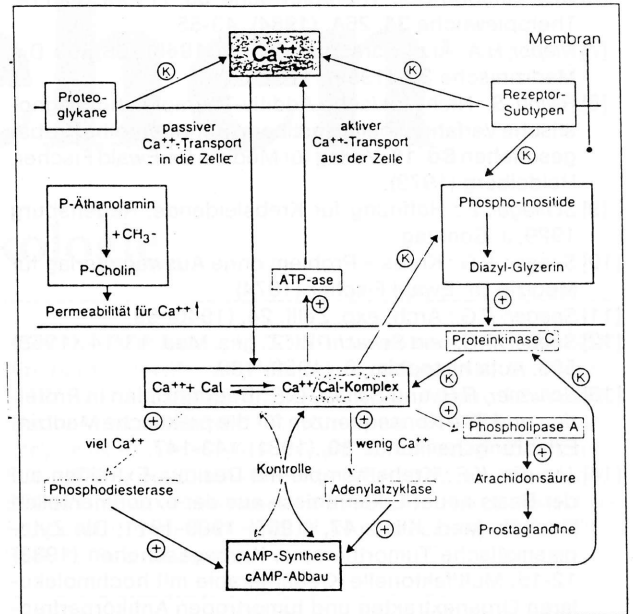
Die chemische Struktur von Calmodulin wurde von *T. Vanaman* 1981 entschlüsselt (4). Das Molekül enthält 148 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von etwa 17.000 Dalton. Es soll wahrscheinlich alle Funktionen in der Zelle steuern, einschließlich der Mobilität über das Myosin-System und die Zell-Sekretion [1]. Calmodulin findet sich in allen tierischen Zellen, möglicherweise auch in Zellen von Pflanzen und Mikroorganismen. Das ubiquitäre Vorkommen weist auf die sehr frühzeitige Entstehung in der Phylogenese hin.

Bei ausreichend hohem elektrischen Membranpotential wirkt die äußere Zellmembran als Barriere gegenüber  $Ca^{++}$ . Während der Erregung in der Depolarisation wird das Potential abgebaut und das Sarkolemm für  $Ca^{++}$  durchlässig. Die im sarkoplasmatischen Retikulum gespeicherten Calcium-Ionen strömen über die langsamen Kanäle in das Zellinnere und aktivieren dort die ATPase, die ATP in ADP spaltet. Die gewonnene Energie wird für die verschiedenen Zellfunktionen benötigt. In der Repolarisationsphase sistiert der  $Ca^{++}$ -Influx, gleichzeitig wird Calcium aktiv aus der Zelle transportiert [1]. Die Zellfunktionen sistieren, insbesondere erschlaffen die Myofibrillen (Abb. 3).

In der Krebszelle sind viele Funktionen insuffizient. Es besteht eine Entdifferenzierung mit Verlust von zellspezifischen Funktionen und Eigenschaften der Normalzellen [10]. Die Krebszelle befindet sich in einem elektrisch depolarisierten Zustand [2]. Das komplex oder kolloidal gebundene Calcium ist vermindert, das ionisierte Calcium vermehrt. Andererseits bestehen Membrandefekte an der Zellmembran und an den Mitochondrien. Die Atmungskette ist defekt, und die Energiegewinnung erfolgt überwiegend durch oxidative Glykolyse [11]. In gesunden Zellen werden alle diese veränderten Funktionen durch das Calcium-Calmodulin-System und andere Zell-Eiweiße reguliert (Abb. 4).

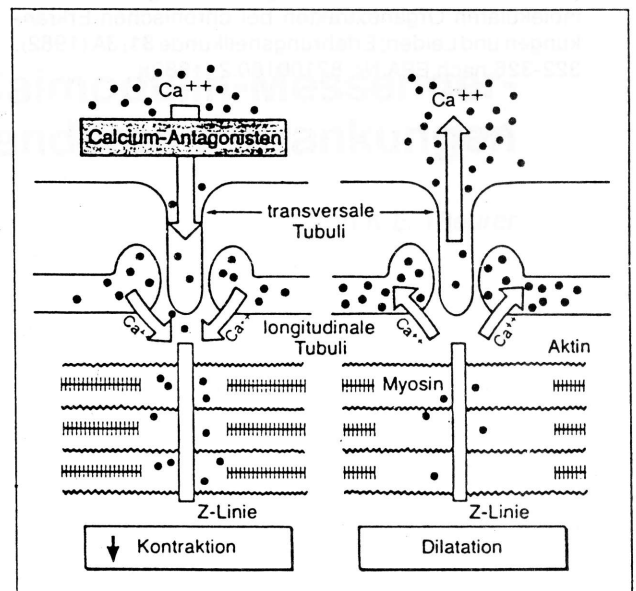
**Krebsatheorien**

Die Geschichte der Krebsforschung hat vielerlei Theorien über Ätiologie und Pathogenese auf-



Interaktionen zwischen  $Ca^{++}$ , Calmodulin (Cal) und cAMP-Messenger-Systemen. ⊕ steht für Aktivierung, ⊗ für Kontrolle

Abb. 2



Einfluß von Calcium-Antagonisten auf das Myokard

Abb. 3

zuweisen [10]. Meist handelt es sich um Theorien, die sich auf einzelne Symptome beziehen wie z.B. die Zellatmungsstörung, die bioenerge-

Archiv

tische Theorie, Elektronentheorie, Duplikanten-Theorie, parasitäre Infektions- und Virstheorie sowie die onkogene Theorie, die Vitalstoffmangel-Theorie, die Mitochondrien- und Depolarisationstheorie, die cAMP-Theorie und viele andere. Auch die zusammenfassende Mutations-Theorie brachte in ihren therapeutischen Konsequenzen bis jetzt nicht den entscheidenden Durchbruch. Die Anwendung von Calcium und Sauerstoff war ebenfalls nicht überzeugend. Hoffnungsvolle Ansätze zeigt jedoch die genetische Regulationstheorie und die Behandlung mit Regulationsfaktoren in Form von Proteinen und Peptiden aus Normalgewebe, den sogenannten „Biological Response Modifiers“. [14, 15].

**Calmodulin: Bestandteil der „Biological Response Modifiers“**

„Biological Response Modifiers“, wie sie therapeutisch in der Zytoplasmatischen Therapie Verwendung finden, haben ein Molekulargewicht bis 100.000 Dalton. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ist darin Calmodulin

enthalten. Untersuchungen zum Nachweis dieses Faktors sind im Gange. Die prophylaktische und therapeutische Wirkung von Calmodulin ist weder art- noch organspezifisch. Die beste Wirkung wird jedoch mit einer Mischung aus verschiedenartigen xenogenen Organen (Dezidua, Leber, Thymus, Lymphknoten, mesenchymale Gewebe u.a.) erzielt (5). Anscheinend spielen organspezifische Cofaktoren für den summarischen Effekt eine Rolle. Die Wirksamkeit solcher Mischpräparate auf verschiedene allogene und xenogene Tumorsysteme, andererseits auch bei Zell- und Gewebeschäden infolge ionisierender Strahlen und zytotoxischer bzw. zytostatischer Einwirkungen bis hin zu Schäden an Pflanzen und Bäumen (ökologischer Pflanzenschutz) läßt jedoch auf einen ubiquitären Faktor wie Calmodulin schließen. Einen weiteren Fortschritt für die Therapie könnte die Anwendung dieses Schlüsselfaktors in angereicherter oder isolierter Form aus gesunden Zellen zur Substitutionstherapie bedeuten. Auch ist daran zu denken, diesen Faktor durch „genetic engineering“ zu synthetisieren. Schon bei der Entwicklung der molekularen zytoplasmatischen Organotherapie [15] wurden die fundamentalen, ubiquitären Basismechanismen von organspezifischen Mechanismen unterschieden. Organspezifität ist eine Folge der Differenzierung aufgrund der genetischen Information für funktionelle altruistische Aufgaben. Die organspezifischen Wirkungsmechanismen unterliegen jedoch ähnlichen Bedingungen wie die Basismechanismen.

**Vielseitige Indikationen**

Als Basistherapeutikum hat Calmodulin auch bei geriatrischen und degenerativen Erkrankungen, insbesondere der Arteriosklerose eine Bedeutung. Die Wirksamkeit der Zytoplasmatischen Organotherapie auch in der Kardiologie, bei Herzinsuffizienz und Arrhythmien, wie auch bei koronaren Erkrankungen, findet dadurch ihre Erklärung. Auch bei entzündlichen und hyperergisch-allergischen Erkrankungen wirken solche Präparate normalisierend. Dort spielen jedoch organspezifische Faktoren des Immunsystems

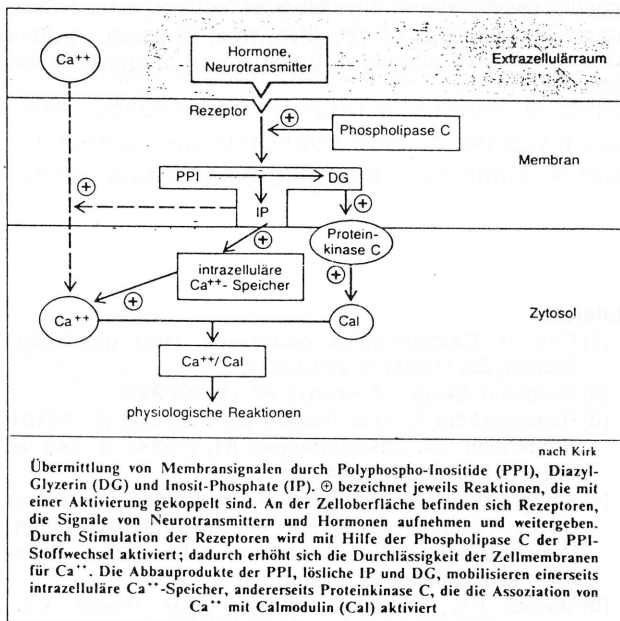


Abb. 4

## Originalia

(Thymus, Lymphknoten, Milz, Endokrinium) zusätzlich eine Rolle [16].

Die ubiquitäre Verteilung von Calmodulin in der Fauna und Flora läßt daran denken, daß auch Phytotherapeutika in der Onkologie [9, 19] dieses Wirkungsprinzip enthalten. Daß infolge größerer phylogenetischer Ähnlichkeit und zusätzlicher Organspezifität die Wirksamkeit von animalischen Faktoren überwiegt, liegt nahe.

### Immuntoleranz gegen Wirkfaktoren

Die Verwendung höherer Konzentrationen von Proteinen und Peptiden macht eine immunologisch-tolerogene Dosierung bei der Applikation erforderlich [14]. Auch xenogenes Calmodulin ist möglicherweise immunogen, wie z.B. Insulin oder andere Proteohormone. Der Fortschritt mit der Zytoplasmatischen Therapie liegt in der immunologischen Tolerierung von immunogenen Makromolekülen bei der Behandlung über längere Zeitspannen [15]. Beziehungen bestehen zur spezifischen Hyposensibilisierung bzw. Desensibilisierung in der Allergologie. Im Gegensatz dazu sind bei der aktiven Immunisierung gegen Infektionserreger Immunreaktionen erwünscht.

Die therapeutische Wirkung von Makromolekülen beruht auf dem sterischen Erkennungsmechanismus der Molekularspezifität. Die Aufnahme erfolgt durch Endozytose und Integration ins Zellinnere. Die Wirkung ist substitutionell-regulativ wie auch reparativ auf das Genom (Repair-Mechanismen) sowie rückläufige Informationsübertragung von molekularen Untereinheiten (Domänen mit Polypeptidsequenzen auf RNA [16]). Weiter wird ein reparativer Austausch von Untereinheiten zwischen defekten und funktionstüchtigen Molekülen diskutiert [17]. Eine dauerhafte Wirkung wäre als Heilung jedoch nur über die Beeinflussung der Synthesemechanismen und der Syntheseinformation möglich. Die Regulation der Induktion bzw. Inhibition der Synthesevorgänge könnte zu einer quantitativen Normalisierung führen. Dabei ist auch an die Synthese von Rezeptoren zu denken [18]. Der

Turn-over durch Auf- und Abbau mit Austausch von Molekülen bedeutet eine echte therapeutische Chance. Diese benötigt allerdings im Gegensatz zu den nicht in den Metabolismus integrierten Pharmaka für die Effektivität eine Inkubationszeit. Blockierende Maßnahmen wirken schneller, auf Kosten der Anpassungsfähigkeit des Biosystems und der Gefahr schädlicher Nebenwirkungen.

### Zusammenfassung

Relativ neue Erkenntnisse über die vielseitigen regulativen Aufgaben des Calciums im Zellstoffwechsel geben Anlaß zu Überlegungen, wo physiologische Kontrollmechanismen gestört oder defekt sein können, zu welchen Erkrankungen dies führt und welche alternative Behandlungsmöglichkeiten nun möglich erscheinen.

### Summary

Relatively new insights into the complex regulatory role of calcium in cell metabolism are taken as a basis for investigating cases where physiological control mechanisms could be disturbed or defective: what illnesses can this cause and what alternative therapeutical approaches are possible?

### Literatur

- [1] Finn, H.: Calcium-Influx gedrosselt, Herz geschützt; *Selecta* **23**, (1984) S. 2042-2046.
- [2] Haagen u. Seeger: *Z. Krebsf.* **47**, (1939) **394**.
- [3] Hammerström, S., et al. (Karolinska-Institutet, S - 10401 Stockholm 60): *Läkartidningen* **81**, (1984), S. 749 in: *Selecta* **27**, (1984) 2364.
- [4] Kaufmann, B.: Mechanisms of hepatocyte injury and death: Calcium-Messenger mit brisanter Botschaft. Bericht vom Falk-Symposium Nr. 38, Basel, 3.-5. Oktober 1983; *Selecta* **22**, (1984), 1918-1926.
- [5] Munder, P.G., Stiefel, Th., Widmann, K.H., Theurer, K.E.: Antitumorale Wirkung xenogener Substanzen in vivo und in vitro; *Onkologie* **5**, (1982), 2.



- [6] Ney Tumorin-Sol: Therapiewoche **33**, (1983) 59-114; Therapiewoche **34**, 26A, (1984), 43-55.
- [7] Nieper, H.A.: Ärtzl. Forschung XIII / **5**, (1968) 208, 409; Die Medizinische **38**, (1959), 1282.
- [8] Rilling, S.: Nicht-toxische Additiv-Therapie und diagnostische Verfahren beim Karzinom; Schriftenreihe Krebsgeschehen Bd. **18**. Verlag für Medizin Dr. Ewald Fischer, Heidelberg (1979).
- [9] Schlegel, E.: Hoffnung für Krebsleidende; Regensburg 1929, J. Sonntag.
- [10] Seeger, P.G.: Krebs – Problem ohne Ausweg; Verlag für Medizin Dr. Ewald Fischer (1974).
- [11] Seeger, P.G.: Arch. exp. Zellf. **24**, (1940) 59.
- [12] Seeger, P.G. und Schacht, W.: Z. ges. Med. 13/14, (1958) 506; Acta histochem. **6**, (1959) 139.
- [13] Schirmer, R.H. und Schulz, G.E.: Bauprinzipien in Proteinen und ihre Konsequenzen für die praktische Medizin; Erfahrungsheilkunde **30**, (1981) 143-147.
- [14] Theurer, K.E.: Krebstherapie mit Dezidua-Extrakten auf der Basis neuer Erkenntnisse aus der experimentellen Genetik; Med. Klinik **47**, (1965) 1909-1911; Die Zytoplasmatische Tumorthherapie, Krebsgeschehen (1983) 12-15; Multifaktorielle Krebstherapie mit hochmolekularen Organextrakten und tumortropen Antikörperfragmenten; Physikal. Med. Rehabil. **6**, (1971) 127-130 – Nachdruck Therapiewoche **33**, (1983) 17-22.
- [15] Theurer, K.E. und Theurer, K.G.: Immunbiologisch tolerogene, intravenöse Anwendung von xenogenen makromolekularen Organextrakten bei chronischen Erkrankungen und Leiden; Erfahrungsheilkunde **31**, 3A (1982), 322-326 nach EPA Nr. 82100130.2 (1982).
- [16] Theurer, K.E.: Eingliederung der Therapie mit makromolekularen Organextrakten in die moderne Pharmakologie; Der Kassenarzt **21**, (1981) 12.
- [17] Theurer, K.E.: Eine neue Instruktionstheorie – Möglichkeiten einer rückläufigen Informationsübertragung von Peptid-Sequenzen auf RNA insbesondere bei der Antikörpersynthese sowie Mechanismen der Toleranzerzeugung und Immunsuppression. Infection **3**, 3 (1975) 178-181; Kongreßband V. Europäischer Allergiekongreß Basel 1972, S. 230-233.
- [18] Theurer, K.E.: Rezeptorentheorie in der Geriatrie; Ärtzl. Praxis **67**, (1977) 2823-2824.
- [19] Wolff, J.: Die Lehre von der Krebskrankheit; 4. Bd. Jena, G. Fischer.

(Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. med. Karl E. Theurer, Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, Brunnwiesenstr. 21, 7302 Ostfildern 1)