



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zur Verteilung und Wirksamkeit von Albumin-
konjugiertem Methotrexat bei Ratten mit einem Walker-256-
Karzinosarkom**

Autor: Sandra Schütt
Einrichtung: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. D. L. Heene

Die zytostatische Therapie solider Tumoren ist durch die geringe therapeutische Breite der Chemotherapeutika begrenzt. Um eine hohe Dosis im Tumor bei gleichzeitig geringen Dosen in gesunden Geweben zu erreichen, werden niedermolekulare Zytostatika mit Trägersubstanzen konjugiert, die gezielt vom Tumorgewebe aufgenommen werden ("*targeted drug delivery*"). Durch den veränderten Aufnahmemechanismus in die Zelle können Resistenzen überwunden und die Toxizität vermindert werden. In dieser Arbeit wurden das Zytostatikum Methotrexat und das Makromolekül Serumalbumin (MTX-RSA) als Trägersubstanz gewählt.

Serumalbumin wird von Tumorzellen ohne vorherige Hydrolyse aufgenommen und ist Substrat des Energie- und Baustoffwechsels des Tumors. Ziele dieser Arbeit waren, die gezielte Aufnahme von MTX-RSA in den Tumor nachzuweisen und die antineoplastische Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Substanz im Tierversuch zu prüfen.

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von MTX-RSA an Walker-256-Karzinosarkom-tragenden Ratten wurde das Trägersystem mit dem Isotop Indium-111 mittels des inerten, nicht lysosomal degradierbaren Moleküls Diethylen-triamin-penta-essigsäure (DTPA) markiert. Es konnte gezeigt werden, daß die radiopharmakokinetischen Messungen von ¹¹¹In-DTPA-MTX-RSA mit dem Nachweis von MTX durch ein enzymimmunologisches Meßverfahren übereinstimmen. Durch die Kopplung an Albumin wurden die Plasmahalbwertszeit gesteigert und weit größere Mengen MTX vom Tumor aufgenommen als dies für unkonjugiertes MTX der Fall war. Dies wurde in Vergleichsmessungen mit Tritium-markiertem MTX bestätigt. Die MTX-Aufnahme durch das retikuloendotheliale System und damit die Toxizität stieg durch die Albuminkopplung in geringerem Maße an als der MTX-Gehalt des Tumors.

In Therapieexperimenten wurde die zytostatische Wirksamkeit von MTX-RSA nachgewiesen: Je nach Dosierung wurden bei bis zu 90% der Ratten mit Walker-256-Karzinosarkomen komplette Remissionen beobachtet, Heilungen traten bei mehr als 50% auf. In vergleichenden Experimenten erwies sich die Gabe eines Gemisches von MTX und MTX-RSA der Monotherapie mit MTX oder MTX-RSA überlegen.