
Daniela Gey
Dr. med.

Gallium und die organische Gallium-Verbindung KP46 (Tris (8-chinolinolato) Gallium III) in der Tumorthherapie: Einfluss auf die Tumorhypercalcämie und die Parathormon-Sekretion in Ratten.

Geboren am 30.05.1973 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 17.05.1993 in Gernsbach
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS/SS 2000/2001
Physikum am 21.03.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg (Uniklinikum u. U.S. Hospital) und in Wilkes Barre (Medical Center, Pennsylvania, USA)
Staatsexamen am 07.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. T. Schilling

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen der Einfluss von Gallium-Nitrat in vivo auf die Funktion der Nebenschilddrüsenzellen bei gesunden Ratten untersucht, zum anderen wurde bei Ratten mit Tumorhypercalcämie die Wirkung von KP46, einer neuen Gallium-Komplexverbindung, im direkten Vergleich mit Gallium-Nitrat zur Therapie der Tumorhypercalcämie evaluiert. Neben der antiproliferativen Wirkung waren vor allem die Auswirkungen des neuen Therapeutikums auf den Calciumstoffwechsel, auf innere Organsysteme, sein Nebenwirkungsprofil, sowie die Ermittlung einer optimalen Dosierung zur Therapie der Tumorhypercalcämie relevant. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit lag in der Etablierung eines Referenzbereichs zur Evaluation der Tumorhypercalcämie von Fisher-Ratten mit WCS 256 sowie zur Analyse humoraler Parameter in diesem Modell.

Gallium-Nitrat ist eine Option zur Therapie der humoralen Tumorhypercalcämie. In vitro beruht seine antihypercalcämische Wirkung auf einer Hemmung der PTH-Sekretion von Zellen der Nebenschilddrüse. In vivo hingegen verursacht Gallium-Nitrat bei gesunden Fisher-Ratten keine Senkung des PTH-Spiegels. Es war vielmehr eine leichte, nicht signifikante reaktive Stimulation der PTH-Sekretion verglichen mit der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Die antihypercalcämische Wirkung kommt durch Hemmung der Knochenresorption zustande. Auch nach Stimulation der PTH-Sekretion durch EDTA zeigte Gallium-Nitrat keine Hemmung der PTH-Sekretion. Im Rahmen der Entschlüsselung des exakten Wirkmechanismus von Gallium-Nitrat in vivo liefern diese Ergebnisse einen wichtigen Beitrag und stehen im Widerspruch zu den in der Literatur beschriebenen in vitro Daten.

Gallium-Nitrat zeigt im klinischen Alltag neben einer relativ schlechten Bioverfügbarkeit auch ein hohes Nebenwirkungspotential, wobei sich vor allem seine renale Toxizität dosislimitierend auswirkt. KP46 ist ein neu synthetisierter lipophiler organisch-metallischer Galliumkomplex. Es handelt sich hierbei um eine Tris (8-chinolinolato) Gallium (III)-Verbindung ($C_{27}H_{18}N_3O_3Ga$). Verglichen mit Gallium-Nitrat zeichnet sie sich neben der Möglichkeit der oralen Applikation vor allem durch eine erhöhte Lipophilie mit besserer Gewebegängigkeit aus. Bereits in vitro zeigte KP46 ausgeprägte antineoplastische Aktivität.

Am Walker Karzinom 256 (WCS 256) der Ratte, einem etablierten Modell der humoralen Tumorhypercalcämie, verglichen wir in vivo den Einfluss von KP46 mit dem von Gallium-Nitrat und mit einer Kontrollgruppe hinsichtlich seiner dosisabhängigen antiproliferativen und antihypercalcämischen Eigenschaften sowie hinsichtlich seines Nebenwirkungsprofils, einschließlich des Einflusses auf verschiedene Organsysteme anhand histologischer Analysen. KP46 wurde bei WCS 256 tragenden Fisher-Ratten in den Dosierungen 6, 12, 24 und 48 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht, wobei sich 24 mg/kg KG als optimale Dosierung zur Therapie der Tumorhypercalcämie herausstellte. Ab dieser Dosis war eine signifikante antiproliferative Wirkung zu verzeichnen. Diese beruht auf einer Apoptoseinduktion. Unter 48 mg/kg KG war der Tumor zum Versuchsende fast ganz verschwunden. Ein dosisabhängiger Gewichtsverlust musste jedoch vor allem in dieser Gruppe die Wachstumshemmung der Tumoren zum Teil relativieren. Letztere KP46-Dosis ist äquimolar zu 25 mg/kg KG Gallium-Nitrat, womit jedoch kein antiproliferativer Effekt zu beobachten war. Ab 24 mg/kg KP46 war auch eine signifikant antihypercalcämische Wirkung verglichen mit der Gallium-Nitrat- und der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Die höchste Dosis von 48 mg/kg KG KP46 führte allerdings zu einer Verschlechterung der Tumorhypercalcämie, welche auf einer Niereninsuffizienz mit signifikanter Erhöhung des Creatinins beruhte. Weitere dosisabhängige Nebenwirkungen waren hepatotoxischer Genese sowie Aszitesbildung und Diarrhöen, welche am ehesten durch eine lokale peritoneale Reizung bei intraperitonealer Gabe des Therapeutikums bedingt waren. Die histologische Analyse innerer Organsysteme bestätigte die dosisabhängige nephrotoxische Wirkung von KP46. Die hepatischen Nebenwirkungen ließen sich nicht durch ein histologisches Korrelat verifizieren. Die Analyse der übrigen Organsysteme ergab keine relevanten Veränderungen.

KP46 stellt sich als wirksame Substanz zur Therapie der humoralen Tumorhypercalcämie dar. Die ausgeprägte antiproliferative und antihypercalcämische Wirkung ist gegenüber Gallium-Nitrat deutlich verstärkt. Ein weiterer Vorteil von KP46 ist die Möglichkeit der oralen Applikation, was die Substanz als interessante Alternative zu Gallium-Nitrat erscheinen lässt und den Weg für klinische Phase I Studien an Patienten mit fortgeschrittenen inoperablen Tumoren eröffnet. 24 mg/kg KG stellte sich bei Ratten als optimale Dosierung zur Therapie der Tumorhypercalcämie dar, wobei bei höherer Dosis vor allem die renalen Nebenwirkungen beachtet werden müssen.