



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

**Untersuchung zur Zytotoxizität und zum Wirkmechanismus der
Antifolatkonjugate Aminopterin-Humanes Serumalbumin und
Methotrexat-Humanes Serumalbumin an zwei humanen
Tumorzelllinien**

Autor: Nadine Eschen
Institut / Klinik: Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. G. Hartung

Eine bessere Aufnahme von Zytostatika in Tumoren kann durch die kovalente Bindung niedermolekularer Zytostatika an Albumin erreicht werden. Durch eine Konjugation von Zytostatika an humanes Serumalbumin können aufgrund von pharmakokinetischen Vorteilen toxische Nebenwirkungen bei bestehender therapeutischer Potenz reduziert werden. Das erste Albuminkonjugat, welches klinisch geprüft wurde, war Methotrexat-Humanes Serumalbumin (MTX-HSA). Aufgrund der makromolekularen Struktur der Konjugate kann eine längere Halbwertszeit im Körper erzielt werden, woraus eine längere Expositionszeit des Tumors gegenüber dem Zytostatikum resultiert. Unter der Vorstellung, daß das wesentlich toxischere Aminopterin als Humanes Serumalbumin-Konjugat ein grösseres therapeutisches Fenster haben und in Zukunft Bedeutung erlangen könnte, wurde Aminopterin-Humanes Serumalbumin (AP-HSA) an ausgewählten Zieltumorzelllinien untersucht und der Aufnahmemechanismus von Aminofluorescein-HSA in die Zelle getestet.

Die Arbeit zeigt in Zellkulturversuchen in zwei humanen Zelllinien (A240286S/ non small cell lung cancer; RPMI 8226/ Multiple Myeloma) ein relativ schwaches Ansprechen auf die angebotenen Makromoleküle, was im Falle der Gammaglobuline synthetisierenden Myelomlinie unerwartet war. Eine stärkere Wirksamkeit des Folsäureantagonisten Aminopterin-HSA gegenüber seinem Vorläufer Methotrexat-HSA konnte allerdings gezeigt werden.

Es besteht die Vorstellung, daß Albuminkonjugate über Endozytose in die Zelle aufgenommen werden, und daß die Folsäureantagonisten einer lysosomalen Freisetzung aus dem Konjugat unterliegen. Die lysosomale Aufnahme von Albumin konnte in dieser Arbeit mit fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen anhand von Aminofluorescein-HSA in beiden Tumorzelllinien gezeigt werden. Unkonjugiertes Aminofluorescein hingegen wurde nicht aufgenommen. Es konnte bestätigt werden, daß AP-HSA dem gleichen Aufnahmemechanismus in die Zelle unterliegt und *in vitro* wirksamer war als sein Vorläufer MTX-HSA; somit könnte es ein geeignetes Antifolat für die Albuminkonjugation sein.