

Oliver Rudolf Kratz
Dr. med.

Neue Ansätze in der Tumorthherapie: Wirkung des Vitamin D-Analogons EB 1089 und von Gallium-Nitrat bei malignen Tumoren der Ratte unter besonderer Berücksichtigung des Calciumstoffwechsels

Geboren am 01.11. 1968 in Merzig/Saar

Reifeprüfung am 09.06. 1988

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1997/98

Physikum am 27.08. 1993

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 19.05. 1998 in Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Professor Dr. med. F. Raue

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Wirkung des Vitamin D-Analogons EB 1089 sowie von Gallium-Nitrat bei der Therapie maligner Tumoren der Ratte. Dabei interessierte neben der Antitumorwirkung vor allem der Einfluß der Medikamente auf den Calciumstoffwechsel.

Am Beispiel des Yoshida-Sarkoms, einem dem hepatischen Geweben entstammenden malignen Tumormodell der Ratte, wurde der antiproliferative Effekt des Vitamin D-Analogons EB 1089 sowie sein Einfluß auf den Serum-Calciumspiegel der behandelten Tiere untersucht. EB 1089 soll nach Ergebnissen aus der Literatur die antiproliferativen Effekte der Muttersubstanz 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ übertreffen - bei gleichzeitiger Minimierung der hypercalciämischen Nebenwirkung.

Bei in-vitro-Versuchen mit Yoshida-Sarkom-Zellkulturen führte EB 1089 in der Dosis 10⁻⁷ M zu einer signifikanten antiproliferativen Wirkung, was sowohl durch Bestimmung der Zellzahl als auch durch die Messung des ³H-Thymidin-Einbaus nachgewiesen werden konnte. Bei der Therapie von Yoshida-Sarkom-tragenden Ratten zeigte sich bei einer täglichen EB 1089-Dosis von 0,25 µg/kg Körpergewicht im Vergleich zu der unbehandelten Kontrollgruppe eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums. Gleichzeitig kam es jedoch bei der mit EB 1089 behandelten Gruppe zu einem signifikanten Gewichtsverlust, der die beobachtete Wachstumshemmung der Tumoren relativierte. Als weitere Nebenwirkung trat bei den behandelten Tieren außerdem eine sehr deutliche Hypercalciämie auf. Diese Ergebnisse beim calciumindifferenten Ratten-Tumormodell Yoshida-Sarkom stehen somit teilweise im Widerspruch zu den Darstellungen in der Literatur und machen bei der weiteren Erprobung von EB 1089 auf dessen möglicherweise therapielimitierendes Nebenwirkungsprofil aufmerksam.

Anhand eines anderen Tumormodells der Ratte, dem Walker Karzinosarkom 256 (WCS 256), wurden die Effekte von Gallium-Nitrat auf Tumorwachstum, PTHrP-Sekretion des Tumors sowie auf den Calciumabbau aus dem Knochengewebe untersucht. Gallium-Nitrat wurde bei WCS 256-tragenden Ratten in den Dosierungen 20, 40 sowie 60 mg/kg Körpergewicht verabreicht, letztere Dosis wird in der Literatur als "optimale Antitumordosis" für dieses Tumormodell beschrieben.

Gallium-Nitrat führte dosisabhängig zu einer Hemmung des Tumorwachstums sowie zu einer Reduzierung der PTHrP-vermittelten Tumorhypercalciämie. Die hypocalciämische Wirkung von Gallium-Nitrat ist jedoch nicht durch eine Senkung der PTHrP-Sekretion des WCS 256 vermittelt, sondern über seine Effekte auf den Knochenstoffwechsel. Die durchgeführten

histomorphometrischen Analysen weisen auf eine Hemmung des osteoklastenvermittelten Calciumabbaus aus dem Knochen hin. Neben diesen Wirkungen waren auch unerwünschte Wirkungen wie Gewichtsverlust, Durchfall und Nierenschädigung in Abhängigkeit von der Dosis zu beobachten. Vom Einsatz von Gallium-Nitrat als Tumorchemotherapeutikum in Monotherapie ist deshalb zurecht Abstand genommen worden. Die deutliche und rasche Senkung des Calciumspiegels durch die Knochenwirkung tritt jedoch bereits bei wesentlich niedrigeren Dosen mit geringem Nebenwirkungsrisiko ein.

Insofern stellt Gallium-Nitrat bei der Therapie der (Tumor-) Hypercalciämie eine interessante Alternative zu den antihypercalciämisch wirkenden Bisphosphonaten dar.