

Christoph Corvinus
Dr. med.

***In-vitro*-Untersuchungen zum zytostatisch/zytotoxischen Wirkmechanismus des Etherlipid-5-Fluorouridin-Konjugates BM 92.0700 Na**

Geboren am 30.4.1971 in Frankfurt am Main
Reifeprüfung am 1.6.1992 in Bad Homburg von der Höhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999
Physikum am 14.9.1994 an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Porto Alegre, Brasilien und in Heidelberg
Staatsexamen am 12.11.1999 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. D.B.J. Herrmann

Viele in der Klinik eingesetzte Zytostatika zur Therapie maligner Erkrankungen zeichnen sich einerseits zwar durch gute Wirksamkeit aus, weisen aber andererseits häufig ein ungünstiges pharmakokinetisches und toxikologisches Profil auf. Die Entwicklung potenter Zytostatika mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften und geringerer Toxizität ist daher von großem medizinischen Interesse. Ein Ansatz hierzu ist das Etherlipid-5-Fluorouridin-Konjugat BM 92.0700 Na, das von der Boehringer Mannheim GmbH entwickelt wird und als Therapeutikum bei malignen Tumorerkrankungen eingesetzt werden soll.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde, aufbauend auf bereits vorliegenden Experimenten, die *In-vitro*-Zytotoxizität von BM 92.0700 Na im Vergleich zu den Referenzsubstanzen 5-Fluorouracil und 5-Fluorouridin an MethA-Zellen untersucht. Für alle drei Substanzen konnte ein konzentrations-, zeit- und zellzahlabhängiger zytostatisch/zytotoxischer Effekt nachgewiesen werden, wobei BM 92.0700 Na *in vitro* einen schwächeren zytostatisch/zytotoxischen Effekt als die eingesetzten Referenzsubstanzen zeigte. *In-vivio*-Studien jedoch konnten im Vergleich zu den Referenzsubstanzen eine bessere antitumorale Wirkung, sowie ein deutlich verbessertes toxikologisch/pharmakologisches Profil belegen.

Anschließend wurde in zellulären Aufnahmestudien nachgewiesen, daß [¹⁴C]-BM 92.0700 über die Plasmamembran in murine (MethA) und humane Zelllinien (LoVo, HCT 116, PC3, T 406) in unterschiedlichem Ausmaß aufgenommen wird. Besonders hohe intrazelluläre Konzentrationen konnten in T 406- und PC3-Zellen nachgewiesen werden. Bei diesen Zelllinien wurde auch kein Sättigungsbereich, wie bei den anderen untersuchten Zelllinien beobachtet, erreicht.

Um Untersuchungen zum intrazellulären Metabolismus von BM 92.0700 Na durchführen zu können, wurde eine HPLC-Methode entwickelt, die eine einfache und schnelle quantitative Bestimmung von BM 92.0700 Na und seiner potentiellen Metabolite gewährleistete.

In allen Zellen (MethA, HCT 116, LoVo, PC 3, T 406, hPBL) konnte in Metabolismusstudien die Spaltung von [¹⁴C]-BM 92.0700 nach dem Phospholipase C-Typ in [¹⁴C]-BM 21.1230 und 5-Fluorouridinmonophosphat nachgewiesen werden.

Daraus und aus weiteren Daten zu BM 92.0700 Na ergibt sich folgender Wirkmechanismus: BM 92.0700 Na wird in die Zelle aufgenommen und auf enzymatischem Wege in BM 21.1230 und 5-Fluorouridinmonophosphat gespalten. 5-Fluorouridinmonophosphat wird sukzessiv zu 5-Fluorouridintriphosphat phosphoryliert. 5-Fluorouridintriphosphat kann in die RNS eingebaut werden und so RNS-Funktion und -Prozessierung stören. 5-Fluorouridin-diphosphat kann aber auch in 5-Fluorodesoxyuridindiphosphat umgewandelt und anschließend zum 5-Fluorodesoxyuridintriphosphat phosphoryliert werden und über den Einbau in die DNS die Proliferation hemmen. 5-Fluorodesoxyuridindiphosphat kann in 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat überführt werden und über die Hemmung der Thymidylat-synthetase zytotoxisch wirken.

Die hier vorgestellten Ergebnisse und weitere Daten zu BM 92.0700 Na weisen daraufhin, daß diese neue Verbindung aufgrund ihrer großen therapeutischen Breite ein interessanter Kandidat für die klinische Erprobung am Tumorpatienten ist.