



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

**Untersuchungen zur antitumoralen Wirkung des Etherlipid-5-
Fluorouridin-Konjugates BM 92.0700 Na *in vitro***

Autor: Zhihong Zhang
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Betreuer: Prof. Dr. G. Sponer

Viele klinisch etablierte Zytostatika zeichnen sich einerseits zwar durch gute Wirksamkeit aus, sind andererseits jedoch auch sehr schlecht verträglich. Die Entwicklung neuer antitumoraler Arzneimittel mit deutlich verbesserter therapeutischer Breite ist somit von großem medizinischen Interesse.

BM 92.0700 Na ist ein neues Etherlipid-5-Fluorouridin-Konjugat, das von der Firma Boehringer Mannheim GmbH entwickelt wird und als Therapeutikum gegen maligne Tumore eingesetzt werden soll. Die antitumorale Aktivität von BM 92.0700 Na wurde *in vitro* im Vergleich zu der der klinisch etablierten Referenzsubstanzen 5-Fluorouracil (5-FU), 5-Fluorouridin (5-FUrd) und Cisplatin in den beiden murinen Tumorzelllinien L 1210 und MethA untersucht. BM 92.0700 Na zeigte hierbei zwar *in vitro* einen geringeren zytostatisch/zytotoxischen Effekt als die eingesetzten Referenzsubstanzen. *In-vivo*-Studien konnten jedoch eine signifikant bessere antitumorale Wirkung und eine wesentlich größere therapeutische Breite für das Konjugat belegen.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden umfangreiche Aufnahme- und Abgabestudien mit radioaktivmarkiertem BM 92.0700 bzw. 5-FU in verschiedenen murinen und humanen Tumorzelllinien durchgeführt. BM 92.0700 Na wird schnell in Zellen aufgenommen, wobei sich die intrazellulären Konzentrationen in den verschiedenen Zelltypen etwa um Faktor 2-3 unterscheiden. Die unspezifische Bindung von BM 92.0700 Na an Plasmamembranen von Zellen liegt in der Größenordnung von $1 \text{ pmol}/2 \times 10^6$ Zellen. Die intrazelluläre Abklingkinetik von [^{14}C]-

BM 92.0700 ist im Vergleich zu der von [^{14}C]-5-Fluorouracil deutlich langsamer, die intrazelluläre Retention von [^{14}C]-BM 92.0700 und/oder seiner potentiellen Metaboliten damit wesentlich höher als die von [^{14}C]-5-Fluorouracil und/oder dessen Metabolite.

Zelluläre Metabolismusstudien konnten eine enzymatische Spaltung von BM 92.0700 Na unter direkter intrazellulärer Freisetzung von 5-FUrd-MP und dem korrespondierenden Etherlipidalkohol BM 21.1230 nachweisen. Diese Metabolisierung in den murinen Tumorzelllinien L1210 und MethA war im Vergleich zu der in humanen Linien niedriger. Die erreichten intrazellulären Konzentrationen an 5-Fluorouridinphosphaten können jedoch die antitumorale Wirksamkeit von BM 92.0700 Na *in vitro* und im L 1210- und MethA-Tiermodell erklären.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen somit die Hypothese zum Wirkmechanismus, wonach BM 92.700 Na intrazellulär direkt zu 5-FUrd-MP gespalten wird, das dann von zellulären Kinasen durch sukzessive Phosphorylierung in 5-FUrd-TP, dem letztendlich zytostatisch/zytotoxischen Wirkprinzip auf DNS/RNS-Ebene, überführt wird.