

## Erreger des Wachstums und ihre Antagonisten

Vortrag, gehalten anlässlich der 2. Tagung der Nobelpreisträger in Lindau a. B. am 23. Juni 1952

VON HANS VON EULER

Vitamin-Institut der Universität Stockholm

Das Wachstum ist eine der allgemeinsten und fundamentalsten Lebensäußerungen; fast jede Art von Entwicklung eines Organismus ist mit dem Zuwachs organischer Substanz verknüpft. Mit dem Aufhören des Wachstums beginnt das Altern, das mit dem Tod endet.

Die stoffliche Entwicklung von Lebewesen, welche wesentlich auf Zellvermehrung beruht, schließt eine Unzahl von Reaktionen in sich, und entsprechend mannigfaltig sind die Substanzen, welche das Wachstum bedingen.

Hier sei in Kürze festgelegt, was wir unter *Wuchsstoffen* verstehen wollen: Keineswegs alle Stoffe, welche der tierische oder pflanzliche Organismus zu seiner Vergrößerung oder Vermehrung verwendet, also keineswegs die Baustoffe der Zellen oder die Hauptbestandteile unserer Nahrung, Fette, Kohlehydrate und Eiweißstoffe. Vielmehr faßt man in der Biochemie als Wuchsstoffe solche, schon in minimalen Mengen wirksamen Substanzen zusammen, welche, wie z. B. die Vitamine oder Hormone, notwendig sind, um Lebensprozesse anzuregen oder mit der für den ganzen Organismus erforderlichen Geschwindigkeit durchzuführen. Solche Stoffe, auch als Wirkstoffe oder Ergone bezeichnet, haben die Funktion von *Katalysatoren*, und man stellt sie den *Substraten* gegenüber, an welchen sich die einzelnen Reaktionen des Wachstums vollziehen. Scharfe Grenzen können allerdings zwischen den Substraten und den Wirkstoffen nicht gezogen werden.

Mit der Entwicklung aller, auch der kleinsten Individuen sind zahlreiche Differenzierungen verbunden, die ebenfalls durch Wirkstoffe gesteuert werden: die sogenannten Organisatoren, über die aber chemisch noch sehr wenig bekannt ist.

Neben anderen Faktoren, wie Temperatur und Strahlung, üben die *chemischen Katalysatoren*, auf die wir uns hier konzentrieren, einen entscheidenden Einfluß auf den Verlauf des tierischen und pflanzlichen Lebens aus. Man kann sagen: Kein organisches Wachstum ohne Wuchsstoffe.

Die chemische Erforschung der Wuchsstoffe ist weit fortgeschritten; man kennt den Bau einer großen Zahl solcher Substanzen so vollständig, daß man sie synthetisch darstellen kann. Dagegen bleibt es noch vielfach die Aufgabe künftiger Arbeiten, festzustellen, *wie* sie wirken, also die speziellen Teilreaktionen zu finden, bei welchen der Wuchsstoff seine Funktion ausübt.

Als Beispiel könnte ich die wohlbekannten Versuche anführen, die Sir FR. GOWLAND HOPKINS in England und W. STEPP in Deutschland an jungen Ratten ausgeführt haben: Nur diejenige Gruppe der Versuchstiere zeigte eine normale Gewichtszunahme, welche als Zusatz zur synthetischen Grundkost eine kleine Menge Milch erhielten. Bald darauf machten OSBORNE und MENDEL in Amerika die wichtige Beobachtung<sup>1</sup>, daß der Einfluß des Milchzusatzes auf dessen Gehalt an *zwei* Bestandteilen beruht, von denen der eine sich im *Milchfett* befindet, während der andere in der *Magermilch* enthalten ist. Dann dauerte es noch zwei Decennien, bis man etwas Endgültiges über diese beiden lebenswichtigen Stoffe erfuhr, welche zunächst die Bezeichnungen Vitamin A und Vitamin B<sub>2</sub> erhielten.

Was den fettlöslichen Teil, das Vitamin A, betrifft, so konnte schon 1929 gezeigt werden, daß es durch Carotin ( $\beta$ -Carotin) ersetzt werden kann<sup>2</sup>. Im Tierorganismus (und zwar im Darm; H. J. DEUEL jr.) wird Carotin in Vitamin A gespalten, dessen Konstitution von P. KARRER<sup>3</sup> 1931 aufgeklärt worden ist. Die Aufspaltung erfolgt vermutlich oxydativ über Vitamin-A-Aldehyd, der dann zum Vitamin A reduziert wird (MORTON und Mitarbeiter<sup>4</sup>).

$\beta$ -Carotin, Provitamin A, ist in der Pflanzenwelt recht verbreitet, in grünen Organen reichlich vorhanden; welche biologischen Funktionen es dort ausübt, ist noch unklar; bemerkenswert sind die mannigfachen Wechselwirkungen des Carotins und (im tierischen Organismus) des Vitamins A mit anderen Vitaminen und Hormonen, besonders das gleichzeitige Vorkommen von Carotin bzw. Vitamin A mit C-Vitamin in gewissen Früchten sowie in tierischen Organen (Nebennieren u. a.).

Auch der erwähnte wasserlösliche Wuchsstoff der Milch, das Lactoflavin oder Riboflavin, Vitamin B<sub>2</sub>, ist hinsichtlich seines chemischen Baues vollständig bekannt. Da Prof. R. KUHN im Rahmen dieser Vorträge die Vitamine der Milch besprechen wird, brauche ich hier auf diesen Wuchsstoff nicht näher einzugehen.

In der vorliegenden kurzen Übersicht kann ich unmöglich *alle* bekanntgewordenen Wuchsstoffe erwäh-

<sup>1</sup> T. B. OSBORNE und L. B. MENDEL, J. Biol. Chem. 13, 233 (1912/13)

<sup>2</sup> H. V. EULER, B. V. EULER und H. HELLSTRÖM, Biochem. Z. 203, 370 (1928); B. V. EULER, H. V. EULER und P. KARRER, Helv. Chim. Acta 12, 278 (1928).

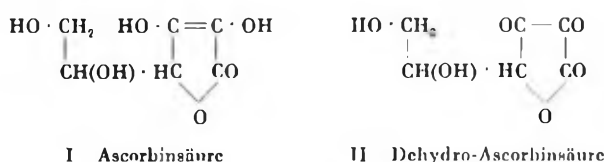
<sup>3</sup> P. KARRER und R. MORF, Helv. Chim. Acta 14, 1033 (1931).

<sup>4</sup> R. A. MORTON und Mitarbeiter, Biochem. J. 43, 109 (1948).

nen und muß sich also darauf beschränken, diese umfassende Körperklasse an einigen Beispielen zu behandeln und einige Gesichtspunkte hervorzuheben.

**C-Vitamin.** Dieser, von seinem Entdecker, SZENT-GYÖRGYI, *Ascorbinsäure* benannte Stoff ist wichtig als pflanzlicher Zuwachsfaktor und gleichzeitig als ein dem Menschen (und einigen Tieren) unentbehrliches Vitamin; unzureichende Zufuhr desselben durch die Nahrung ruft verschiedenartige Mangelsymptome hervor, u. a. beim Menschen und beim Meerschweinchen diejenigen des Skorbut. Die meisten Tiere werden durch ihre Darmbakterien weitgehend – nicht immer ausreichend – mit diesem Vitamin versorgt.

Chemisch steht die Ascorbinsäure den einfachen Zuckerarten nahe; wie viele derselben enthält sie 6 C-Atome im Molekül; aber ihr Bau zeigt eine Besonderheit, nämlich die für die große Klasse der *Reduktone* charakteristische Atomgruppe  $\begin{array}{c} \text{—C—C—} \\ | \quad | \\ \text{HO OH} \end{array}$ . Durch diese, die sogenannte *Endiol-Gruppe*, nimmt die Ascorbinsäure – unter Mitwirkung von Cu-Spuren – leicht Sauerstoff auf und wird, sowohl innerhalb wie außerhalb des Organismus zu *Dehydro-Ascorbinsäure* oxydiert, die ihrerseits durch Reduktionsmittel, wie Cystein oder SH-Glutathion, in Ascorbinsäure zurückverwandelt werden kann.



**Ascorbinsäure-Derivate.** Dehydro-Ascorbinsäure ist aber keineswegs das einzige Umwandlungsprodukt des C-Vitamins. Der Lactonring wird leicht aufgesprengt, und es entsteht die Diketo-gulonsäure; diese Diketosäure reagiert, wie zu erwarten ist, mit Aminen und Aminosäuren; sie wird durch die Einwirkung aromatischer Amine unter Verlust von 1 oder 2 C-Atomen (eventuell oxydativ) abgebaut<sup>5</sup>.

Nimmt man die Oxydation der Ascorbinsäure zu Dehydro-Ascorbinsäure *in vitro* mit o-Chinon vor, so verläuft diese Reaktion unter sehr starker Wärmeentwicklung und mit sehr großer Geschwindigkeit.

In tierischen Organen kommen o-Chinon-Derivate, Adrenochrom und Noradrenochrom vor, welche die Wechselwirkungen der Ascorbinsäure mit den wichtigen Hormonen Adrenalin und Arterenol vermitteln.

Als Wasserstoffüberträger übt C-Vitamin im Tierorganismus offenbar viele verschiedene Funktionen aus, durch die es zahlreiche Mangelkrankheiten, wie subkutane Blutungen der Muskeln und besonders Blutungen des Zahnfleisches, heilt und durch die es bakteriellen In-

fektionen entgegenwirkt und die Produktion der Steroidhormone der Nebennierenrinde beeinflusst. Ascorbinsäure ist ein Schutzstoff für viele Hormone, und ihre Wirkung als Wachstumsfaktor beruht wohl in erster Linie darauf, daß sie durch Regulierung des oxydo-reduktiven Stoffwechsels die Entwicklung der Organe fördert. Diese Funktion ist besonders wichtig in solchen Organen, in welchen die Cozymase als Wasserstoffüberträger gleichzeitig mit dem Oxydo-Reduktions-System:

Dehydrasen – Diaphorase – Cytochrom – Cytochromoxydase

quantitativ zurücktritt, wie z. B. in den Augenlinsen (EULER und HELLSTRÖM). Inwieweit die übrigen C-Vitamin-Wirkungen<sup>6</sup>, etwa Erzeugung der Hyperglykämie oder der Reticulocytose, der Ascorbinsäure selbst oder ihren Derivaten und Abbauprodukten zukommen, steht noch nicht fest.

In Pflanzen wird Ascorbinsäure besonders bei der Keimung gebildet und spielt in diesem Prozeß, wie VIRTANEN und VON HAUSEN<sup>7</sup> gezeigt haben, eine wesentliche Rolle: Entfernt man aus Erbsenpflanzen nach einer Keimdauer von 5–9 Tagen die Cotyledonen und bringt die cotyledonenfreien Keimlinge in eine sterile Nährlösung, so wird die zunächst geringe Keimung durch Zusatz von 30–40 mg Ascorbinsäure per Pflanze in je 1 Liter Kulturlösung stark angeregt.

**Wuchsstoffwirkungen in höheren Pflanzen und in Mikroorganismen.** Die Kenntnis einer besonderen Art von pflanzlichen Wuchsstoffen verdankt man F. KÖGL und seinem holländischen Kollegen F. A. F. C. WENT. Ihre Forschungen gehen zurück auf die Beobachtungen von BOYSEN-JENSEN. Vor etwa vierzig Jahren fand dieser dänische Botaniker, daß die Spitzen der Coleoptile von Hafer und anderen Getreide-Arten eine Substanz abscheiden, welche das Wachstum der Coleoptile befördert. Wird ein Haferkeimling dekapiert, so hört sein Wachstum auf; wird dann die Spitze, sei es die eigene oder die einer anderen Art, wieder darauf befestigt, so setzt das Längenwachstum von neuem ein. Man kann den Wuchsstoff aus den Haferspitzen extrahieren und das Wachstum mit Agarplättchen hervorrufen, die den Wuchsstoff aufgenommen haben. KÖGL hat dann bekanntlich drei Stoffe isoliert, welche dieses Wachstum bewirken, und hat ihren Bau aufgeklärt; zwei derselben haben die Namen *Auxin a* und *Auxin b* erhalten, der dritte, *Heteroauxin* genannt, ist ein relativ einfach konstituiertes Indol-Derivat, die *Indolyl-essigsäure*. Auch das damit verwandte *Gramin* beschleunigt die Keimung mancher Gräser. Die Wirkungsweise von Wachstumshormonen in Pflanzen ist von K. V. THIMANN und von J. BONNER eingehend bearbeitet worden.

Fast alle *Mikroorganismen* erfordern zu ihrem Wachs-

<sup>5</sup> H. v. EULER und H. HASSELQUIST, Ark. Kemi 4, Nr. 7 (1951). — Über die Bindung der Ascorbinsäure an ein Plasmasubstrat siehe E. TONUTTI, Z. mikr.-anat. Forsch. 42 (1937).

<sup>6</sup> Vgl. H. v. EULER und H. HASSELQUIST, Z. physiol. Chem. 288, 4 (1951).

<sup>7</sup> J. VIRTANEN und S. v. HAUSEN, Ann. Acad. Sci. Fenn. A 46, Nr. 3 (1936); Biochem. Z. 258, 106 (1933).

tum eine große Zahl der bekannten wasserlöslichen Vitamine und anderer Wuchsstoffe. Schon 1901 wurde ein für das Wachstum der Hefe unentbehrlicher Stoff, damals Bios genannt, nachgewiesen. Wie sich vierzig Jahre später zeigte, hat es sich um die Wirkung der beiden Vitamine Meta-Inosit und Biotin gehandelt. Zu den für viele Bakterien notwendigen Wuchsstoffen sind, außer den schon erwähnten Bios-Komponenten sowie dem Riboflavin und dem C-Vitamin, noch zu zählen:

Aneurin = Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>), Adermin = Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>), p-Amino-benzoesäure (Vitamin H'), Pantothenensäure, Nicotinsäureamid, Cozymase (Co-Dehydrase I) sowie das kürzlich isolierte Co-haltige Antiperniciosa-Vitamin B<sub>12</sub>. In diese sogenannte Vitamin-B-Serie reiht man in der Regel noch Cholin und Glutathion ein.

Von großem Einfluß auf das Wachstum sind ferner die sogenannten Oligo-Metalle (GABRIEL BERTRAND) Fe, Cu, Mn, Zn, Co, die, wie auch Mg, gewissermaßen die prosthetischen Bestandteile der entsprechenden enzymatischen Metallproteide bilden.

Nucleinsäuren und ihre Derivate spielen für das tierische wie pflanzliche und bakterielle Wachstum eine sehr wesentliche, spezifische Rolle. ALBERT FISCHER<sup>8</sup> hat an Gewebekulturen die Wachstumswirkung von Nucleoproteiden nachgewiesen und setzt sie in Beziehung zu den Trephonen CARRELS. Auch LETTRÉ<sup>9</sup> konnte bei Fibroplastenkulturen einen das Wachstum befördernden Einfluß von Nucleinsäuren beobachten. Dies scheint überwiegend für Ribonucleinsäuren und deren Derivate zuzutreffen, welche weitere Nucleoproteinsynthesen beschleunigen (J. BRACHET<sup>10</sup>). Damit dürfte in Zusammenhang stehen, daß die bisher bekanntgewordenen Nucleotide, unter welchen die Cozymase die verbreitetste ist, alle der Ribo-Reihe angehören. In Gemeinschaft mit M. JAARMA (1946) und mit DICZFALUSY (1947) konnte in Stockholm an *Proteus vulgaris* und an *Escherichia coli* die viel höhere Wachstumswirkung der Ribonucleinsäure im Vergleich zur Desoxyribonucleinsäure nachgewiesen werden. Unter den einfachsten Komponenten der Nucleinsäuren treten Adenin und Cytosin als Wachstumsfaktoren hervor<sup>11</sup>. Unsere Versuche mit Streptomycin, Kobaltsalzen, Coffein u. a. haben gezeigt, daß Nucleinsäuren bzw. Nucleoproteide in einem gewissen Stadium der Zellentwicklung besonders empfindlich und dann chemisch besonders labil sind<sup>12</sup>. Es liegt hier eine deutliche Analogie vor zu der besonderen Empfindlichkeit der Nucleoproteide bei gewissen Entwicklungsphasen gegen Röntgenstrahlen.

Die Vitamine üben ihre Funktionen selten in freiem

Zustand aus, ganz überwiegend als die sogenannten prosthetischen Gruppen von Enzymen. Dies gilt – um nur einige Beispiele zu nennen – vom Vitamin B<sub>1</sub>, dem Aneurin, das als Pyrophosphat das Coenzym der Carboxylase bildet, vom Riboflavin, das als Riboflavin-phosphorsäure (H. THEORELL) die prosthetische Gruppe des gelben Ferments ausmacht, von der Cozymase (Co-Dehydrase I) welche als Coenzym der meisten Dehydrasen in Verbindung mit Diaphorase die biologisch wichtigen Wasserstoffübertragungen vermittelt. Es gilt weiterhin von der Ascorbinsäure in vielen Pflanzenteilen, vom Pyridoxin bei der Entwicklung der Wurzeln, ferner vom Hämin als Bestandteil des KEILINschen Cytochroms, der Katalase (ZEILE) und der Peroxydase (R. KUHN), schließlich vom Vitamin A im Rhodopsin-gleichgewicht (G. WALD).

Hormone sind erst in relativ geringer Anzahl als Enzyme (Hormozyme) isoliert worden; viele sehr wichtige Hormone sind in Proteine bzw. Nucleoproteide eingebaut.

Auch die Verbindungen der Nucleinsäuren, die mit spezifischen und unspezifischen Proteinen Nucleoproteide bilden, sind in diesem Zusammenhang zu nennen. Ribonucleinsäure steht, wie bereits erwähnt, in naher Beziehung zum Proteinaufbau in den Zellkernen. Es erhebt sich nun die Frage, ob die typischen Wuchsstoffe überwiegend im Zellkern oder im Plasma vorkommen, und wieviel davon in den Mitochondrien enthalten sind. Versuche, die im Anschluß an den Nachweis von Enzymen in Mitochondrien tierischer Organe (M. BRACCO und L. HELLER<sup>13</sup>) ausgeführt wurden, zeigten eine relativ niedrige Ribonucleinsäure-Konzentration in den cancerösen Mitochondrien und unter Verwendung eines Kressenwurzlestes, wie ihn auch MOEWUS verwendet, das überwiegende Vorkommen von Wuchsstoffen im cancerösen Plasma, davon etwa 40% in den Mitochondrien.

Über einen bemerkenswerten neuro-regenerativen Wuchsstoff berichten B. KOEHLIN und A. v. MURALT<sup>14</sup>.

#### Antagonisten der Wuchsstoffe (Antibiotika)

Durch die Entdeckung von DOMACK, daß durch Derivate von Sulfonamiden das Wachstum pathogener Bakterien im lebenden Organismus gehemmt wird und bakterielle Infektionskrankheiten geheilt werden, ist eine neue Periode in der Entwicklung der Chemotherapie eingeleitet worden. Ich brauche nur daran zu erinnern, daß auf die Sulfonamide bald das Penicillin, das Streptomycin (S. A. WAKSMAN) und eine große Zahl ähnlicher Antibiotika, später die p-Amino-salicylsäure und neuerdings das Isonicotinsäureamid (Neoteben) folgten, auf die ich hier nicht näher eingehen kann.

Die Wirkungsweise der Wachstumsantagonisten der

<sup>13</sup> H. v. EULER, M. BRACCO und L. HELLER, C.R. Acad. Sci. (Paris) 223, 16 (1948).

<sup>14</sup> Helv. Chim. Acta 30, 519 (1947).

<sup>8</sup> A. FISCHER, *Biology of Tissue Cells*, Kopenhagen 1946.

<sup>9</sup> H. LETTRÉ, *Ergebn. Enzymforsch.* 10, 269 (1949). – *Z. Elektrochem.* 55, 531 (1951).

<sup>10</sup> J. BRACHET, *Embryologie chimique*, Liège et Paris 1945; *Nature* 169, 205 (1951).

<sup>11</sup> Siehe hierzu auch E. RERABEK und J. RERABEK, *Z. Zellforsch.* 36, 503 (1952).

<sup>12</sup> H. v. EULER und L. HELLER, *Ark. Kemi* 1, 293 (1950).

pathogenen Bakterien ist vermutlich recht verschieden. In einer Reihe von Fällen tritt ein Antibiotikum vom Typus des Sulfonamids mit einem strukturanalogen Vitamin, wie p-Aminobenzoensäure, in Konkurrenz und verdrängt es aus seiner Bindung mit Proteinen der Zellen. In anderen Fällen bindet das Antibiotikum wichtige Oligometalle, wie Cu, Zn oder Co, und entzieht sie den enzymatisch wirksamen spezifischen Metallproteinen, die dadurch inaktiviert werden. Nicht selten wirkt der Antagonist eines Wuchsstoffes dadurch, daß er in dessen *enzymatische Synthese* eingreift. Da zur Entwicklung von Bakterien meist nur minimale Mengen Wuchsstoff zur Verfügung stehen, wird es verständlich, daß zu ihrer Inaktivierung schon minimale Mengen ihrer Antagonisten ausreichen.

Der Effekt mancher zunächst hochwirksamer Antibiotika wird vermindert durch den Umstand, daß Bakterien sich allmählich an dieselben *anpassen*, also gegen dieselben – durch einen noch vollständiger aufzuklärenden Vorgang – resistenter werden.

Eine wichtige Aufgabe im Gebiet der Antagonisten bildet die Erforschung effektiver Antibiotika gegen *Viren*, die filtrierbaren, submikroskopischen Krankheitserreger, die – im Gegensatz zu den Bakterien – sich nur in einem lebenden Medium, in lebenden Zellen, vermehren können.

Ein wesentlicher Unterschied besteht zwischen den pflanzenpathogenen Viren vom Typus des Tabakmosaikvirus – man verdankt dem Tübinger Institut für Virusforschung (G. SCHRAMM) wertvolle Aufschlüsse über den Bau dieses Nucleoproteids – und den tierpathogenen Virusarten, mit sehr viel höheren Molekulargewichten. Diese Komplexe scheinen nur einige spezifische Enzyme, und zwar in geringer Menge, zu enthalten. Mit diesem Befund steht wohl ihre hohe Resistenz gegen Enzymgifte und gegen sonst hochwirksame Antibiotika in Übereinstimmung (Thiourazil soll Tabakmosaikvirus schädigen). Nur die höchstmolekularen Viren, die sich schon den Mikroorganismen nähern (Viren der Psittacosis, der Lymphogranulomatosis, einige Pockenviren) zeigen eine etwas geringere Resistenz z. B. gegen Aureomycin; gegen die Rickettsien, die eine Zwischenstellung zwischen den Viren und den Bakterien einnehmen, haben sich Aureomycin (LENETTE, W. MOHR) und Terramycin (TH. E. WOODWARD und Mitarbeiter<sup>15</sup>, R. SIEGERT) wirksam erwiesen.

#### Wuchsstoffe und ihre Antagonisten in Tumoren

Wir kehren nun zurück zu einem Wachstumsvorgang an tierischen Geweben, und zwar zu einem Wachstum, das wir nicht durch Ergone zu befördern, sondern im Gegenteil zu *hemmen* suchen: zu dem Wachstum der *bösartigen Tumoren*, seit langem eines der großen biologischen und medizinischen Probleme, in letzter Zeit,

besonders in den USA, der Gegenstand zahlloser Versuche, deren Ziel, die Heilung durch chemotherapeutische Mittel, zwar noch nicht erreicht ist, Versuche, die aber doch zu gewissen Einsichten in die Biochemie der Krebskrankheiten geführt haben.

Die in den letzten Dezennien viel bearbeiteten sogenannten cancerogenen Substanzen, mit denen es gelingt, an Tieren Tumoren hervorzurufen, sind nicht zu den Wuchsstoffen zu zählen, wenn auch an manchen unter ihnen solche Effekte gefunden wurden. Wir wollen ihre Wirkungsweise hier nicht näher besprechen, sondern uns auf die *Vermehrung* der Krebszellen bzw. die Vergrößerung der Krebsgewebe konzentrieren.

Auch in Krebsgeweben sowie in ihrer Umgebung im cancerösen Organismus findet man also Wuchsstoffe. Impft man einige mg eines Tumors, z. B. eines JENSEN-Sarkoms der Ratte, in eine normale Ratte des gleichen Stammes über, so ist, wie Versuche gezeigt haben, die Entwicklungsfähigkeit des eingepfunden Tumorgewebes, seine *Virulenz*, von dessen Gehalt an Wuchsstoffen abhängig; ob diese Wuchsstoffe durchwegs mit denen der normalen Gewebe identisch sind, läßt sich noch nicht sagen. Man weiß aber durch die Ergebnisse von UHLENHUTH und BASHFORD, besonders aber durch die neueren Versuche von DOMACK und HACKMANN, daß eingepfunde oder durch cancerogene Stoffe hervorgerufene Krebsgewebe, z. B. Sarkome, im Wirtsorganismus eine Immunität oder Resistenz hervorrufen, welche der Entwicklung des Tumors entgegenwirkt.

Die verschiedenen tierischen Organe weisen eine ungleiche Resistenz gegen Tumoren auf; daß sich in der Milz nur selten Metastasen entwickeln, kann nach Resultaten von DOMACK, K. H. BAUER, RONDONI als feststehende Tatsache angesehen werden. Die Widersprüche, welche man in der Fachliteratur über die in den Tumoren auftretenden Ergone findet, dürften zum größten Teil auf dem Umstand beruhen, daß in vielen Tumoren *gleichzeitig* Wuchsstoffe und ihre Antagonisten vorkommen, die oft nicht erkannt wurden, da sich ihre Wirkungen kompensieren.

Welche Wuchsstoffe und welche Schutzstoffe sind hier wirksam?

Das normale Tier kann sich gegen die Ausbreitung eines von einem gleichstammigen Tier transplantierten Tumors auf verschiedene Weise schützen:

1. Durch Anbildung eines cancerolytischen, als «Antikörper» fungierenden Enzymsystems. Der Mechanismus der Bildung antitumorale Stoffe sowie die genauere Lokalisierung ihres Entstehens sind noch unklar. Der oft als «Antikörper» angesprochene Wirkstoff scheint nach unseren orientierenden Versuchen die Labilität eines Enzyms, etwa einer Nucleoprotease (?), zu besitzen.

2. Durch Vermehrung und Aktivierung seiner eigenen Wachstumsorgone (Hormone, Vitamine, Coenzyme). Von manchen Forschern wird angenommen, daß auch der menschliche Organismus durch den in dieser Weise verbesserten Stoffwechsel den Angriff von seiten der Krebszellen überwindet (Selbstheilung). Die anschci-

<sup>15</sup> TH. E. WOODWARD und Mitarbeiter, Ann. N. Y. Acad. Sci. 53, 395 (1950).

nende Unabhängigkeit des malignen Wachstums von regulativen Vorgängen, von Organisatoren, läßt vermuten, daß eine wesentliche anticanceröse Wirkung des normalen Organismus darin liegt, daß nur normale, nicht aber canceröse Gewebe vom übergeordneten Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens stimuliert werden. Die psychische Beeinflussung des Krebsabwehrkampfes hat dort wohl auch ihren Ausgangspunkt. Mit zunehmender Atrophie des Hypophysenvorderlappens bei hohem Alter nimmt diese Begünstigung des normalen Wachstums immer mehr ab.

3. Durch Hemmung oder Modifikation der Nahrungszufuhr zum Tumor und damit durch Beeinflussung des Stoffwechsels. Die Tatsache, daß die Tumorzellen cytochromdefekt sind, d. h. arm an den Komponenten des KEILINSCHEN Cytochrom-Systems, besonders an Cytochrom c, Cytochromoxydase, Diaphorase und Succinodhydrase sowie der Cozymase, wie auch die anomale Konzentration von Cystein und reduziertem Glutathion, betrachte ich als eine Folge, seltener als eine Ursache der cancerösen Entartung.

Auch bei den *Hepatomen*, den Tumoren, die in der Leber von Versuchstieren (Ratten) auftreten, wenn man ihnen als cancerogene Substanz mit der Nahrung sogenanntes Buttergelb, Dimethyl-p-Aminoazobenzol, gibt, erweist sich das Cytochrom-System erniedrigt. Neben diesem wichtigsten Oxydo-Reduktions-System und dem damit zusammenhängenden Isocitronensäurezyklus (MARTIUS) spielt ein weiteres Redox-System, dessen zentrales Glied die Ascorbinsäure ist, oft eine wesentliche Rolle. Speziell an den Organen der Leber der Buttergelb-Ratten traten jedoch keine bemerkenswerten Abweichungen vom normalen Ascorbinsäuregehalt regelmässig auf.

Schon bevor durch die Buttergelbbehandlung die Hepatome fertig gebildet sind, verändert sich der Enzymgehalt nicht nur der Leber (alkalische Phosphatase, Katalase), sondern auch des Blutes. Wie bei Trägern anderer Tumore ist der Brenztraubensäuregehalt<sup>16</sup> auf das Zwei- bis Dreifache des normalen Wertes erhöht.

Die neueren Untersuchungen von DRUCKREY<sup>17</sup> sowie die daran anknüpfenden Erwägungen und Schlüsse von BUTENANDT und DRUCKREY haben die Aufmerksamkeit wieder auf die Fähigkeit des Buttergelbs und anderer Azofarbstoffe gelenkt, Hepatome an Ratten hervorzurufen.

DRUCKREY sieht die Summationswirkung der täglichen Buttergelbdosen als allgemein sichergestellte Tatsache an.

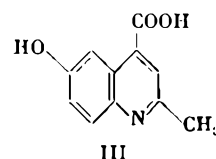
Über die an Buttergelb und seinen Derivaten in der Leber eintretenden chemischen Vorgänge ist bisher, besonders durch die Untersuchungen von J. und E. MIL-

LER<sup>18</sup>, E. S. STEVENSON, DOBRINER und RHODAS<sup>19</sup>, C. J. KENSLER und Mitarbeiter<sup>20</sup> folgendes bekanntgeworden: Buttergelb wird im Rattenorganismus teils demethyliert, teils an Zellbestandteile fixiert (MILLER), teils reaktiv gespalten, und zwar zu Anilin (Dimethylanilin), Dimethyl-p-Phenylendiamin, p-Phenylendiamin und wird weiterhin in p-Aminophenol und in Oxydationsprodukte desselben verwandelt. Umlagerung von p-Phenylendiamin in Benzidin ist in Betracht gezogen worden.

Auch durch den Brei normaler sowie mit Buttergelb behandelte Ratten tritt Demethylierung und reduktive Spaltung des Azofarbstoffs ein. In dieser Hinsicht ist die Wirkungsweise des Buttergelbs leichter verfolgbar als die Wirkungsweise der cancerogenen Kohlenwasserstoffe, über deren Veränderung im Tierkörper noch sehr wenig Anhaltspunkte vorliegen. Es blieb also zu untersuchen, welche Reaktionen durch die genannten Spaltprodukte des Buttergelbs in der Leber nachgewiesen werden können. Ein brauchbares Hilfsmittel war uns dabei die empfindliche gelbrote Farbenreaktion des p-Phenylendiamins mit Triose-Redukton<sup>21</sup>.

Unter den Reaktionen des Buttergelbs und einiger seiner Spaltprodukte in der Leber kommen zunächst diejenigen in Betracht, welche nach MILLER die Fixierungen an Zellbestandteile vermitteln. Unter den Inhaltstoffen und Stoffwechselprodukten der Leber erwiesen sich ferner die bereits erwähnte Dehydroascorbinsäure sowie die Brenztraubensäure als besonders reaktionsfähig. Ohne auf die Gesamtheit dieser Vorgänge hier näher einzugehen, seien hier nur einige der erhaltenen Substanzen erwähnt, deren Konstitution aufgeklärt werden konnte.

p-Aminophenol reagiert in wässriger Lösung mit 2 Mol Brenztraubensäure unter lebhafter CO<sub>2</sub>-Entwicklung und Abscheidung einer graugrünen kristallinen Substanz, die durch Lösen in Alkali und Wiederfällen mit Essigsäure gereinigt werden kann. Ihre Zusammensetzung entspricht der Formel III:



Auch p-Aminobenzoessäure, die in der Leber allerdings nur in geringeren Mengen gefunden wird, reagiert mit 2 Mol Brenztraubensäure. Die präparative Darstellung einer größeren Quantität dieses Produktes liefert dasselbe in Form farbloser Kristalle vom Smp. über 312°. Trotz seiner geringen Löslichkeit in Wasser konnte eine Hemmungswirkung auf den Kressenwurzeltest beobachtet werden, dagegen (nach subkutaner Injektion

<sup>18</sup> E. und J. MILLER, *The Biochemistry of Hepatic Carcinogenesis* (deutsch von H. NOTHDURFT, Verlag Unger & Dornrose, S. 195). Dasselbst ausführliche Literatur.

<sup>19</sup> E. S. STEVENSON, K. DOBRINER und C. P. RHODAS, *Cancer Res.* 2, 160 (1942).

<sup>20</sup> C. J. KENSLER und Mitarbeiter, *Cancer Res.* 2, 1 (1942). Siehe auch R. KUHN und H. BEINERT, *Chem. Ber.* 76, 904 (1943).

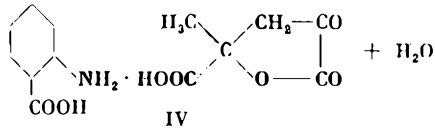
<sup>21</sup> H. v. EULER und H. HASSELQUIST, *Ark. Kemi* 5, 12 (1952).

<sup>16</sup> H. v. EULER, L. AHLSTRÖM, I. RÖNNESTAM und I. PETTERSSON, *Z. Krebsforsch.* 55, 15 (1944).

<sup>17</sup> H. DRUCKREY, *Z. Krebsforsch.* 57, 70 (1950); *Arzneimittelforsch.* 1, 383 (1951).

einer wäßrigen Suspension) keine Einwirkung auf die Hepatomentwicklung.

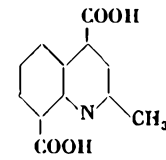
*o*-Aminobenzoesäure (Anthranilsäure) liefert mit 2 Mol Brenztraubensäure mehrere Produkte: Schon bei Zimmertemperatur entsteht innerhalb zwei Stunden unter Vermittlung eines bei 167° schmelzenden Stoffes, nach Umkristallisieren aus Benzol unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung, eine Substanz vom Smp. 181° (Formel IV), die sich in



siedendem Wasser leicht löst und sich dabei in die gelbe Substanz (Formel V) umlagert.

Die Substanz V nimmt im sichtbaren (am leichtesten im blauen) Licht eine grüne Farbe an, wird aber

im Dunkeln nach einem bis zwei Tagen wieder, wie ursprünglich, gelb.



V

Diese Substanz ist bakteriostatisch und im Kressenwurzelttest wirksam. Unter welchen Umständen anticarcinogene Wirkungen an Buttergelbratten bzw. an JENSEN-Sarkomratten eintreten, kann erst an Hand eines größeren Versuchsmaterials festgestellt werden.

Über das Produkt aus Brenztraubensäure und *p*-Phenylendiamin wird an anderer Stelle ausführlich berichtet.