

Gewebespezifische Chemotherapie nach dem Prinzip des Trojanischen Pferdes

Doxorubicin ist ein sehr wirksames Chemotherapeutikum. Seine therapeutische Breite ist allerdings beschränkt: Hämato- und Kardiotoxizität sind gefürchtete Nebenwirkungen. PSA, Prostata-spezifisches Antigen, ist eine Serinprotease, die vorwiegend in Prostatagewebe exprimiert wird. Forscher der Firmen Merck und Dupont Pharmaceuticals präsentieren nun ein neues Doxorubicin-Peptid-Derivat, das durch intrazelluläres, freies PSA gespalten

wird. Das so freigesetzte Doxorubicin erzielt auf diese Weise zellspezifische Zytotoxizität (Abb. 1). Im Plasma ist PSA an Protease-Hemmer (z.B. α_1 -Antitrypsin) gebunden und so inaktiv. *Proof of principle* erfolgt durch eine Reihe von wichtigen Experimenten: Die wirksame Dosis ist an PSA-negativen Prostatakarzinomzellen über 20mal höher als an PSA-positiven Zellen. Die PSA-Spiegel bei Prostatakarzinomtragenden Mäusen werden eindeutig niedriger, wenn sie mit dem Prodrug behandelt werden und bleiben durch äquidoxische Dosen Doxorubicin unbeeinflusst. In vivo ist die Konzentration des injizierten Prodrugs verglichen mit konventionellem Doxorubicin 5mal höher im Tumorgewebe. Dagegen akkumuliert Doxorubicin verglichen mit dem Prodrug 8mal konzentrierter im Myokard. Die therapeutische Breite des neuen Medikamentes war wesentlich grösser als jene von Doxorubicin. Diesen erfolgversprechenden Resultaten steht eine unangenehme Nebenwirkung im Weg: alle Mäuse, die mit dem Prodrug behandelt wurden, entwickelten eine Neuropathie des N. ischiadicus. Trotzdem: ein vielversprechender Ansatz für die Entwicklung effizienter und nebenwirkungsarmer Therapien des hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

Nature Medicine, 6:1248-1252 (2000)

www.nature.com

B. Biedermann, Bruderholz

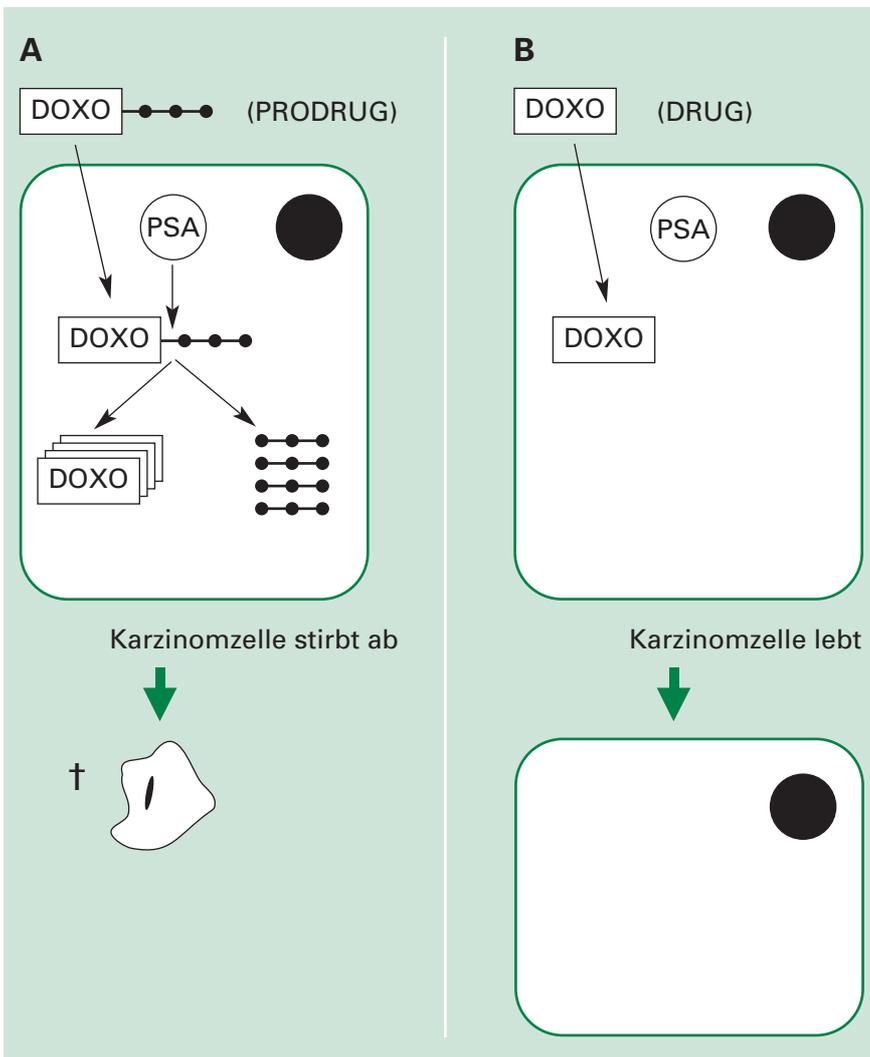


Abbildung 1.

Wirkprinzip des Doxorubicin-Prodrugs an der Prostatakarzinomzelle.

A. Das Doxorubicin-Peptid wird in der Prostatakarzinomzelle gespalten, freies Doxorubicin akkumuliert und führt zum Krebszelltod.

B. Freies Doxorubicin ist toxisch. Verglichen mit dem Prodrug äquidoxische Dosen Doxorubicin beeinträchtigen die Prostatakarzinomzellen nicht.