

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Göttingen.

## Mitosegifte und cancerogene Faktoren als Antibiotica.

Von

HANS LETTRÉ.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. September 1947.)

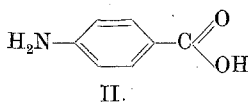
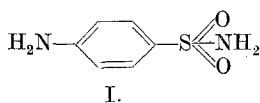
### A. Mitosegifte.

Zur Entdeckung chemischer Faktoren mit einer mehr oder minder selektiven Wirkung auf die Kernteilung, die wir heute als Mitosegifte bezeichnen, ist man auf empirischem Wege gekommen. Die Grundlagen lieferten die Untersuchungen von A. P. DUSTIN<sup>1</sup> über die Beeinflussung des Ablaufs der Mitosen in der Thymusdrüse unter verschiedenen äußeren Bedingungen, die zur Entdeckung der „poisons carioclasiques“ führten. LUDFORD<sup>2</sup> zeigte, daß Vertreter dieser karyoklastischen Gifte, wie Colchicin, Kakodylate und Trypaflavin auch an der isolierten tierischen Zelle in der Gewebekultur eine teilungshemmende Wirkung haben, wenn auch nicht alle von DUSTIN angegebenen Faktoren eine direkte Zellwirkung in der Gewebekultur besitzen (LETRÉ<sup>3</sup>). Die chemische Bearbeitung der Abhängigkeit der Mitosegiftwirkung von der Konstitution der Moleküle führte zur Auffindung einer großen Zahl solcher Faktoren<sup>3</sup>, die aber als Derivate der empirisch gefundenen Mitosegifte selbst auch nur als empirisch gefunden gewertet werden können. Wenn man die Mitosegiftforschung aus diesem Stadium der empirischen Suche herausführen will, so ergibt sich die Notwendigkeit zu prüfen, wie sich die Wirkung der bisher bekannten Mitosegifte durch eine Reaktion mit einem Zellbestandteil deuten läßt und ob man weiterhin auf Grund einer zu erwartenden Reaktion mit einem Zellbestandteil systematisch Mitosegifte finden kann. Das Gebiet der Mitosegifte wäre damit angeschlossen an die Forschungsrichtungen der Antikatalysatoren, Antifermente, Antiwirkstoffe, Antivitamine oder allgemeiner Antibiotica, die in der Biochemie in den letzten Jahren eine große Rolle spielen.

In seinem Buch: „Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten“ schreibt O. WARBURG<sup>4</sup>: „Kennt man die chemische Natur eines Katalysators, so wird es im allgemeinen leicht sein, Antikatalysatoren zu finden, wenn man davon ausgeht, daß Antikatalysatoren Substanzen sind, die chemisch mit den Katalysatoren reagieren. Umgekehrt kann man, wenn der Katalysator unbekannt ist, aus den chemischen Eigenschaften eines Antikatalysators auf die chemische Natur des

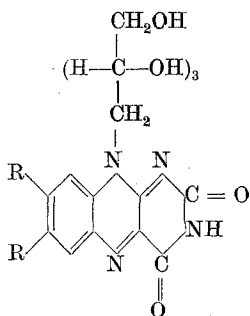
Katalysators schließen“. — Aus der Hemmung der Wirkung eines Fermentes durch Blausäure oder Metallkomplexbildner konnte WARBURG die Metallnatur der Wirkungsgruppe des Fermentes bestimmen. Umgekehrt können Metallionen die Wirkungen etwa des Papains hemmen, woraus die funktionelle Bedeutung der freien SH-Gruppen des Fermentes abzuleiten ist.

Für die Deutung der Wirkung bakteriostatischer Substanzen hat das Prinzip der Antagonisten breite Anwendung gefunden. Das bekannteste Beispiel ist der Antagonismus der p-Aminobenzolsulfonamide (I) gegen den Wuchsstoff p-Aminobenzoensäure (II), in dem die bakteriostatische



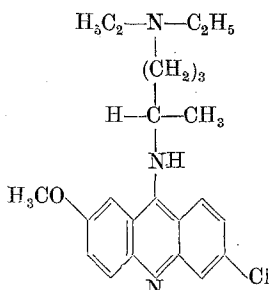
Wirkung durch eine Verdrängung des Wirkstoffes zustande kommt und der Hemmstoff zwar den Platz, aber nicht die Funktion des Wirkstoffes übernimmt<sup>5</sup>. Nach dem chemischen Massenwirkungsgesetz können sich Wirkstoffe und Hemmstoffe in Konkurrenz um einen Receptor in dem Bacterium verdrängen; das resultierende Wachstum wird durch die Mengenverhältnisse der beiden Stoffe bedingt.

Zu ein und demselben Wirkstoff können mehrere Hemmstoffe vorhanden sein, die in verschiedener Weise durch Abwandlung des Moleküls des Wirkstoffes entstanden sind. Zum Beispiel wird die Wirkung des Lactoflavins (III) nach R. KUHN und C. WEYGAND<sup>6</sup> durch das 6,7-Dichlorriboflavin (IV) gehemmt; nach WEIL-MALHERBE<sup>7</sup> zeigt auch Atebrin (V) einen Antagonismus zum Lactoflavin. Diese Beispiele



III. Lactoflavin. R = —CH<sub>3</sub>.

IV. 6,7-Dichlorriboflavin. R = —Cl.



V. Atebrin.

zeigen, daß zu einem Wirkstoff — man könnte annehmen, zu jedem Wirkstoff — ein chemisch ähnlich gebauter Stoff gefunden werden kann, der in einem biologischen Objekt als Nachahmung des Wirkstoffes seinen Platz besetzt, aber nicht seine physiologische Funktion ausübt, so daß

Tabelle 1. *Beispiele der Hemmstoffwirkung durch abgewandelte Wirkstoffe.*

Wuchsstoff	Hemmstoff
p-Aminobenzoesäure	p-Aminobenzolsulfonsäure
Pantothensäure	Sulfopantothensäure
Nicotinsäureamid	Pyridin-3-sulfonsäureamid
Pantothensäure	Homopantothensäure
Tryptophan	$\beta$ -Indolyl-acrylsäure
Uracil	Barbitursäure
$\beta$ -Alanin	$\beta$ -Aminobuttersäure
Methionin	Aethionin

die Wirkung eines Hemmstoffes resultiert (s. Tabelle 1). Da die Wirkungsfunktion eine katalytische ist, handelt es sich wie bei den Fermenten um Antikatalysatoren, die hier kompliziertere organische Moleküle darstellen.

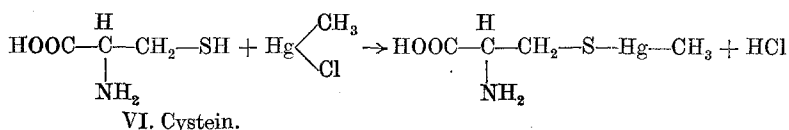
Es ist nun unsere Aufgabe zu prüfen, wieweit bei den empirisch gefundenen Mitosegiften eine Deutung ihrer Wirkung durch ihre Auffassung als Antikatalysatoren, Antiwirkstoffe oder Antibiotica möglich ist. Diese Aufgabe hat zum Teil noch den Charakter eines Programms, um Teil lassen sich aber schon Deutungen des Wirkungsmechanismus der Mitosegifte geben.

### 1. Metallorganische Verbindungen.

Die Entdeckung der Mitosegiftwirkung metallorganischer Verbindungen wurde angeregt durch A. KLAGES<sup>8</sup>, der mit quecksilberorganischen Verbindungen, als er sie auf ihre Wirkung als Saatgutbeizmittel prüfte, bei keimenden Samen Polyploidie beobachtete. In der Zwischenzeit haben KOTSOFF<sup>9</sup>, SASS<sup>10</sup> und THOMAS und DREWS<sup>11</sup> eine polyploidisierende Wirkung quecksilberorganischer Verbindungen beschrieben. Anfang 1943 haben wir quecksilberorganische Verbindungen auf ihre Wirkung an Hühnerherzfibroblasten geprüft und mit ihnen eine mitosehemmende Wirkung festgestellt. Zahlreiche Verbindungen vom Typ Hg-R-X erwiesen sich als wirksam, wobei R ein aliphatisches oder aromatisches organisches Radikal und X ein beliebiges Anion bedeutet. Anorganische Quecksilbersalze wie HgCl<sub>2</sub> und Hg(CN)<sub>2</sub> erwiesen sich als unwirksam, ebenso völlig mit organischen Radikalen substituierte Quecksilberverbindungen wie Quecksilberdiphenyl. Gleichartiges Verhalten zeigten andere Metalle, wie Blei, Wismut, Zinn, Arsen und Antimon, bei denen auch nur die gemischten organisch-anorganischen Verbindungen eine Mitosegiftwirkung zeigten. In diese Konstitutionsabhängigkeit fügt sich das von H. H. Müller<sup>12</sup> als Mitosegift beschriebene Arsen-diphenyl-chlorid gut ein.

Diese Art der Abhängigkeit der Wirkung von der Substitution des Metalls habe ich so gedeutet<sup>3</sup>, daß die rein anorganischen Metallsalze nicht in genügender Menge in den Zellkern eindringen können, während

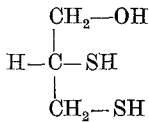
die Substitution mit einem organischen Rest dem Molekül eine Lipoid-löslichkeit verleiht, die das Eindringen in den Zellkern ermöglicht. Das notwendige Anion dient zum Austausch mit einem Zellbestandteil, so daß die vollständig organisch substituierten Moleküle zwar eindringen, aber keine unmittelbare Reaktion durchführen können. Da die Wirksamkeit von der Art des Metalles qualitativ unabhängig ist — sofern nur die Bindung des organischen Restes an das Metall gegen Wasser und Luft beständig ist — habe ich zunächst angenommen, daß es sich bei der Wirkung um einen Austausch des Anions der metallorganischen Verbindung gegen das Anion etwa einer Nucleinsäure handele. Jedoch bilden die wirksamen metallorganischen Verbindungen weder mit Nucleinsäuren schwerlösliche Verbindungen, noch läßt sich ihre Mitosegiftwirkung durch Zusatz von Nucleinsäuren zum Medium der Gewebekulturen aufheben. Die Dissoziation der Nucleinate ist also zu groß, um eine Deutung der Mitosegiftwirkung durch Salzbildung mit den Nucleinsäuren der Chromosomen zu begründen. Hingegen führte die Zugabe von Cystein (VI) zu dem Medium der Gewebekulturen zu einer



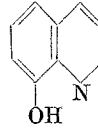
völligen Aufhebung der mitosehemmenden Wirkung der metallorganischen Verbindungen, d. h. die metallorganischen Verbindungen bilden mit SH-Gruppen substituierte Sulfide.

Diese Reaktion setzt die mitosehemmende Wirkung der metallorganischen Verbindungen in Beziehung zu der bekannten wachstumshemmenden Wirkung von Metallionen und metallorganischen Verbindungen bei Pflanzen und Bakterien, die durch Verbindungen mit SH-Gruppen aufgehoben wird<sup>13</sup>. Die wachstumshemmende Wirkung wird durch die Wirkung als Fermentgifte gedeutet. Eine große Zahl von Fermenten: Proteinase, Succinoxidase, Cholinesterase können durch Metallionen und durch metallorganische Verbindungen inaktiviert werden, was auf eine Blockierung der freien SH-Gruppen der Fermente zurückgeführt wird. Diese fermenthemmende Wirkung kann durch Zugabe von metallbindenden Agentien, also auch von Verbindungen mit SH-Gruppen wieder aufgehoben werden. Ein besonders interessantes Beispiel ist das BAL (Britisch-Anti-Lewisite), 2,3-Dithioglycerin (VII), das als Gegenmittel gegen Lewisit, eine arsenorganische Verbindung, entwickelt wurde. E. S. G. BARRON, Z. B. MILLER, G. R. BARTLETT, J. MEYER und T. P. SINGER<sup>14</sup> beschreiben die Aufhebung der Fermentinaktivierung, die Lewisit hervorruft, durch diese SH-Verbindung. Da Lewisit wie Diphenylarsinchlorid auch als Mitosegift wirken wird,

stellen diese Befunde zugleich einen Hinweis für die Bedeutung der SH-Gruppen für den Mitoseeffekt dar.



VII. 2,3-Dithioglycerin.



VIII. 8-Oxy-chinolin.

Es ergibt sich die Frage, ob die Mitosegiftwirkung ebenfalls nur durch die Fermentinaktivierung gedeutet werden kann. Als Fermentgifte wären die metallorganischen Verbindungen in erster Linie Plasmagifte, deren Wirkung auf die Kernteilung durch eine im einzelnen unbekannt Korrelation zwischen den Plasmafermenten und dem Teilungsapparat zustande käme. Jedoch ist nach L. RAPKINE<sup>15</sup> anzunehmen, daß auch besondere SH-Gruppen im Ablauf der Teilungsvorgänge eine Rolle spielen. Die Zahl der freien SH-Gruppen erreicht nach L. RAPKINE vor der Teilung der Zelle einen Maximalwert, so daß zu diesem Zeitpunkt zahlreiche Angriffspunkte für die metallorganischen Verbindungen gegeben sind. Es ist anzunehmen, daß die Wirkung der metallorganischen Verbindungen sowohl eine Plasma- als auch eine direkte Kerngiftwirkung ist, und daß je nach der Konzentration die Kern- oder Plasmawirkungen in den Vordergrund treten. Für die metallorganischen Verbindungen ist es charakteristisch, daß nur ein schmaler Konzentrationsbereich die mitosehemmende Wirkung von der völligen Wachstumshemmung trennt, während etwa die Colchicineffekte über einen breiten Konzentrationsbereich als Mitoseeffekte in Erscheinung treten. Quecksilbermethylchlorid ist mit einer Dosis von 1  $\gamma$ /ccm ohne deutliche Wirkung auf die Teilung, mit 2  $\gamma$ /ccm ist die Mitosehemmung stark, mit 4  $\gamma$ /ccm ist überhaupt kein Wachstum der Kulturen vorhanden, d. h. schon bei einer geringen Steigerung der Dosis folgt der Teilungshemmung die vollständige Wachstumshemmung durch die Blockierung der Plasmafermente.

Die Deutung der Mitosegiftwirkung der metallorganischen Verbindungen durch die Reaktion mit SH-Gruppen stützt sich auf die Aufhebung ihrer Wirkung durch Cystein. Die gleiche Aufhebung kann aber auch durch zellfremde Stoffe, wie Thiophenol erzielt werden, so daß wir daraus nicht den gleichen Schluß über den Wirkungsmechanismus ziehen könnten, jedoch scheint die Unsicherheit hierüber gleich groß wie in der Frage der wachstumshemmenden Wirkung bei Pflanzen und Bakterien und bei der Inaktivierung der Fermente. Tatsächlich läßt sich die Wirkung der metallorganischen Verbindungen auch durch ganz zellfremde Metallkomplexbildner aufheben. 8-Oxychinolin, das mit den meisten Schwermetallen und Magnesium schwer lösliche und wenig

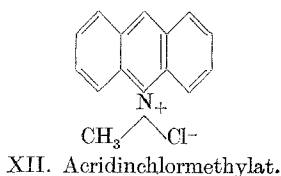
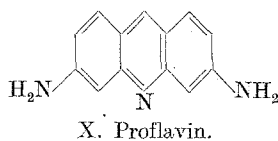
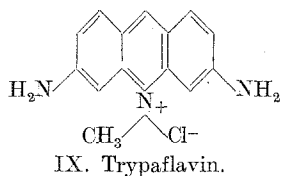
dissoziierte Verbindungen bildet, hemmt mit 3—4  $\gamma$ /ccm das Wachstum von Hühnerherzfibroblasten vollständig. Damit ist erwiesen, daß neben den Alkali- und Erdalkalisalzen auch Schwermetalle in einer Menge um 1  $\gamma$ /ccm für das Wachstum der Hühnerherzfibroblasten notwendig sind. Über die Art dieser Metallionen kann aus der Hemmung durch 8-Oxychinolin kein Schluß gezogen werden. Die Hemmung läßt sich durch Zugabe von beliebigen Metallionen wieder aufheben; es wird sich um eine Bindung der lebensnotwendigen Metallionen (Mg, Cu, Fe, Mn, Zn) handeln, die in Fermenten Co-Fermentfunktion haben. Cystein, das die Wirkung der Hefezymohexase durch Bindung der Metalle (Fe, Zn oder Co) inaktiviert, inaktiviert die Zymohexase des Muskels nicht (O. WARBURG<sup>4</sup>) und hat auch in Dosen bis zu 2 mg/ccm keine hemmende Wirkung auf das Wachstum der Hühnerherzfibroblasten. 8-Oxychinolin bildet auch mit metallorganischen Verbindungen Komplexe und so läßt sich die Mitosegiftwirkung etwa von Quecksilbermethylchlorid durch 8-Oxychinolin aufheben. Im Gemisch von 3  $\gamma$ /ccm Quecksilber-methylchlorid und 3  $\gamma$ /ccm 8-Oxychinolin, von denen jedes einzeln das Wachstum unterbindet, zeigen Hühnerherzfibroblasten ein ganz normales Wachstum. Die Annahme, daß Verbindungen von der Art des 8-Oxychinolins (VIII) die Angriffspunkte in der Zelle wären, ist unwahrscheinlich; man könnte an eine Verdrängung von Eisen aus dem Häminkomplex denken, jedoch erscheint die oben beschriebene Reaktion mit Verbindungen mit SH-Gruppen den wahrscheinlicheren Angriffspunkt anzugeben.

F. E. LEHMANN und Mitarbeiter<sup>16</sup> beschreiben eine antimitotische Wirkung des p-Benzochinons, des 1,4-Naphthochinons und des Phenanthrenchinons, die sie durch die Störungen der Entwicklung der Eier von Tubifex feststellen. Nach R. KUHN und H. BEINERT<sup>17</sup> ist p-Chinon ein Fermentgift, was speziell an der Carboxylase nachgewiesen wurde und durch eine Reaktion mit SH-Gruppen des Fermentproteins gedeutet wird. Chinone lagern Cystein an und ihre Fermentgiftwirkung läßt sich durch Cystein aufheben. H. WIELAND<sup>18</sup> zeigte, daß eine Reihe von Dehydrasen gegen Chinon empfindlich sind; J. H. QUASTEL<sup>19</sup> fand die Urease und ALEXEJEW und RUSSINOWA<sup>20</sup> die Katalase chinonempfindlich. Die antimitotische Wirkung der Chinone wäre demnach in gleicher Weise wie die der metallorganischen Verbindungen zu deuten, wobei die Reaktion mit SH-Gruppen als Plasmawirkung und als Kernwirkung eine Rolle spielen würde. Wir haben mit p-Chinon an Hühnerherzfibroblasten keine mitosehemmende Wirkung gesehen. Bei den sich entwickelnden Eiern bewirkt eine viel größere Zahl von Faktoren eine Teilungsstörung als bei den Fibroblasten. Ob bei den ersteren eine viel engere Korrelation zwischen den Plasmafermenten und dem Kern besteht oder ob besondere Teilungsmechanismen vorliegen, sei dahingestellt. BROCK, DEUCKREY und HERKEN<sup>21</sup> können am Seeigelei mit

cholestenonsulfonsaurem Natrium, Kephalin, Nicotin, Coffein, Emetin, Sublimat, Allylformiat, Phenylurethan, Chinin, Saponin, Pepton, Veratrin, Ammoniak, Lauge und Säuren Hemmung der Zellteilung bewirken. Keiner dieser Faktoren wirkt an Hühnerherzfibroblasten als Mitosegift. Wie sich entwickelnde Eier die strahlenempfindlichsten biologischen Objekte sind<sup>22</sup>, so scheinen Seeigeleier auch für chemische Faktoren angreifbarer zu sein. Es wird zwangsläufig sein, daß derartige Differenzen häufiger beobachtet werden, wenn man eine größere Zahl von verschiedenen biologischen Objekten auf ihr Verhalten gegen Mitosegifte vergleicht.

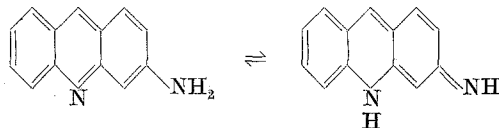
## 2. Trypaflavin und Derivate.

1941 beschrieb McILWAIN<sup>23</sup> die Aufhebung der wachstumshemmenden Wirkung von Trypaflavin und Proflavin bei *Bact. coli* durch Hefenucleinsäure, die sich durch die Bildung einer Verbindung der Acridinderivate mit der Nucleinsäure deuten ließ. TH. WAGNER-JAUREGG<sup>24</sup> wies 1942 auf seine frühere Beobachtung<sup>25</sup> hin, daß Acridin, der Grundkörper des Trypaflavins und Proflavins, mit Nucleinsäuren krystallisierte Salze bilde, womit sich die Wirkung der Acridinderivate deuten ließe. 1946 fanden wir<sup>26</sup>, daß die Mitosegiftwirkung des Proflavins und Trypaflavins sich durch Zugabe von Nucleinsäuren zum Nährmedium aufheben ließ. Die Arbeiten von McILWAIN und TH. WAGNER-JAUREGG waren uns bekannt, jedoch war der Weg, der uns zu dem Antagonismus der Nucleinsäuren geführt hat, ein systematischer, der sich aus der Untersuchung der Konstitutionsabhängigkeit der Mitosegiftwirkung des Trypaflavins ergab.



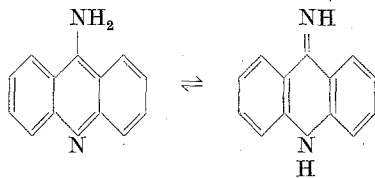
Eine gleiche Mitosegiftwirkung wie Trypaflavin (IX) zeigt Proflavin (X), während Acridin (XI) und Acridin-chlormethylat (XII) ohne Wirkung sind. Da Acridin keine Wirkung hat, kann die von WAGNER-JAUREGG festgestellte Salzbildung mit Nucleinsäuren für die Erklärung der Mitosegiftwirkung nicht ausreichen. Von den Monoaminoderivaten

erwiesen sich das 3- und das 9-Amino-acridin (XIII und XIV) als Mitosegifte, während das 4-Amino-acridin keine Wirkung besitzt. Neben der Notwendigkeit mindestens einer Aminogruppe ist auch deren Stellung



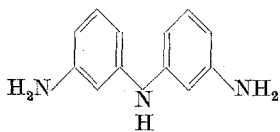
XIII. 3-Amino-acridin.

XIIIa.

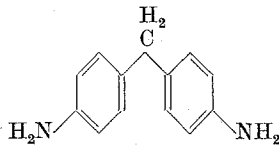


XIV. 9-Amino-acridin.

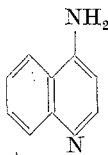
XIVa.



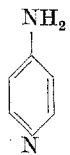
XV. m,m'-Diamino-diphenylamin.



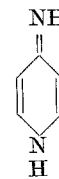
XVI. p,p'-Diamino-diphenylmethan.



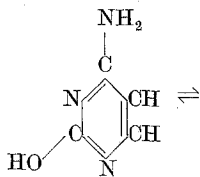
XVII. 4-Amino-chinolin.



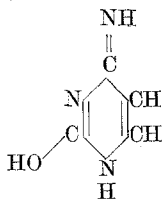
XVIII. 4-Aminopyridin.



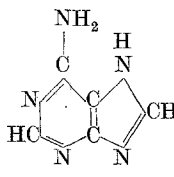
XVIII a.



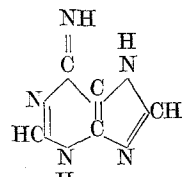
XIX. Cytosin.



XIX a.



XX. Adenin.



XX a.

von Bedeutung. Diese Befunde decken sich mit der gleichartigen Abhängigkeit der bakteriostatischen Wirkung von der Stellung der Aminogruppe. Analog den Erörterungen von SCHÖNHÖFER<sup>27</sup> über Aminochinoline sind auch die 3- und die 9-Aminoderivate des Acridins vor den Isomeren dadurch hervorgehoben, daß sie in einer tautomeren Diiminform (XIIIa und XIVa) auftreten können, die eine stärkere Basizität



Tabelle 2. *Schema der Bestandteile der Nucleinsäuren.*

Pyrimidine: Cytosin, Uracil, 5-Methylcytosin, Thymin.

Purine: Adenin, Guanin.

Nucleoside: Verbindungen der Pyrimidine und Purine mit d-Ribose oder 2-Desoxy-d-ribose.

Nucleotide: 3-Phosphorsäurederivate der Nucleoside.

Nucleinsäuren: Polynucleotide, Verknüpfung von Nucleotiden.

Hefenucleinsäure: Zuckerkomponente = d-Ribose.

Thymonucleinsäure: Zuckerkomponente = 2-Desoxyribose (Thyminose).

besitzen. m,m'- Diamino - diphenylamin (XV) und p,p'- Diamino-diphenylmethan (XVI) erwiesen sich als völlig unwirksam. Jedoch zeigen Derivate des 4-Amino-chinolins (XVII) und 4-Amino-pyridins (XVIII) noch eine Mitosegiftwirkung, die quantitativ stark abgesunken ist: man benötigt 100  $\mu$ /ccm, während Proflavin mit 2  $\mu$ /ccm wirksam ist. 4-Aminopyridin, das als der chemisch einfachste Vertreter der Mitosegifte vom Trypaflavintyp erscheint, vermag ebenfalls in einer tautomeren Diiminform (XVIIIa) aufzutreten. Die gleiche Tautomeriemöglichkeit zeigen auch die Pyrimidin- und Purinderivate (XIX, XIXa, XX, XXa), die am Aufbau der Nucleinsäuren teilnehmen. Aus diesem Vergleich entsprang der Gedanke, daß Amino-pyridine, -chinoline und -acridine die Antagonisten der zelleigenen Pyrimidine und Purine sind. Keines der zelleigenen Pyrimidine, Purine, Nucleoside oder Nucleotide, die als Bausteine der Nucleinsäuren fungieren<sup>28</sup> (vgl. Tabelle 2), vermag jedoch die Wirkung des Proflavins aufzuheben, was eindeutig durch die Nucleinsäuren gelingt. Die Anlagerung der Amino-derivate erfolgt also nur an die Purine und Pyrimidine im Verbande der Nucleinsäuren.

Die antagonistische Wirkung der Nucleinsäuren erklärt sehr gut den Mechanismus der Wirkung des Trypaflavins als Mitosegift, der sich von dem des Colchicins unterscheidet. Schon DUSTIN sah diese Stoffe als Typen verschiedener Arten von Mitosegiften an, wobei Colchicin durch die Arretierung der Mitosen in der Metaphase eine scheinbar mitoseanregende Wirkung hat, Trypaflavin aber den Mitosenbeginn und die früheren Phasen hemmt. Besonders klar kommen diese Unterschiede zum Ausdruck in den von H. BRODERSEN<sup>29</sup> durchgeführten Untersuchungen über die Zahl der Mitosen im Mäuse-Ascites-Tumor nach der Injektion von Colchicin oder Trypaflavin. Die Kurve I (Abb. 1) zeigt die Zahlen der Mitosen in zeitlicher Abhängigkeit nach der Injektion von Colchicin. Die Kurve ist charakterisiert durch ein Maximum nach 10—12 Stunden, das dadurch zustande kommt, daß der Beginn der Mitosen nicht gehindert wird und die Mitosen in der Metaphase arretiert werden. Parallel mit der Ausscheidung des Colchicins geht die Zahl der Mitosen wieder zur Norm zurück.

Nach der Injektion von Trypaflavin sinkt die Zahl der Mitosen auf Null und steigt langsam wieder zur Norm an (Kurve II). Diese Kurve

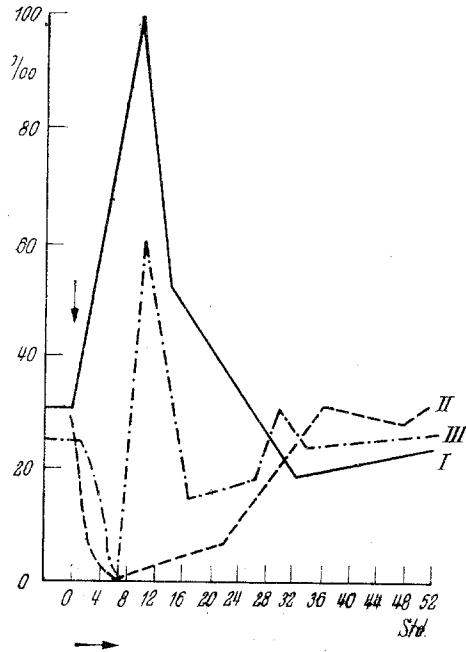


Abb. 1. Zeitliche Änderung der Zahl der Mitosen des Mäuseascitestumors. Kurve I (ausgezogen): Colchicin. Kurve II (gestrichelt): Trypaflavin. Kurve III (Punktstrich): Röntgenbestrahlung.

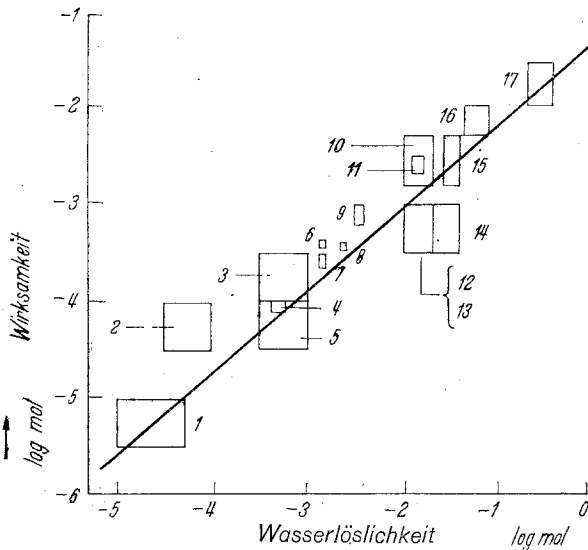


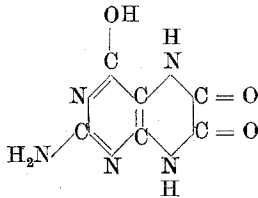
Abb. 2. Beziehung zwischen Wirksamkeit auf die Mitose von *Allium Cepa* und Wasserlöslichkeit nach (OESTERGREEN).

1 Hexachlorbenzol; 2 1,2,3-Trichlorbenzol; 3 Brombenzol; 4 Mesitylen; 5 o-Chlor-toluol; 6 p-Xylol; 7 m-Xylol; 8 o-Xylol; 9 Toluol; 10 Anisol; 11 Benzol; 12 Phenylurethan; 13 Nitrobenzol; 14 Benzoesäure; 15 Acetophenon; 16 Acetanilid; 17 Anilin.

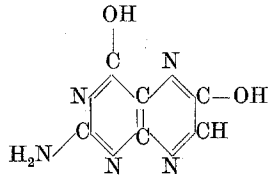
ähnelt der Kurve III nach einer Röntgenbestrahlung, die noch ein zusätzliches späteres Maximum aufweist. Wenn sich nach CASPERSSON<sup>20</sup> im Laufe der frühen Prophase die Nucleinsäuren bilden, so werden sie mit dem Trypaflavin reagieren und dadurch wird der weitere Ablauf der Mitose gestört, indem in den Nucleinsäuren vielleicht die Stellen besetzt sind, die normalerweise durch Wirkstoffe eingenommen werden. Der Abfall der Mitosen spricht wie bei der Bestrahlung dafür, daß Trypaflavin auch die Fermente blockiert, welche die Bildung der Nucleinsäuren bewirken. Über die Fermente des Aufbaus der Nucleinsäuren ist bisher im Gegensatz zu den Fermenten des Abbaus wenig bekannt, vermutlich wird es sich um zellfeste desmo-Fermente handeln, die nach den Ergebnissen von CASPERSSON erst vor der Teilung der Zelle wirksam werden. Wenn Trypaflavin als Antiferment wirkt, so ist damit seine Wirkung in kleinen Mengen von 2—3  $\gamma$ /ccm verständlich. Aber auch wenn nur die Reaktion mit den Nucleinsäuren besteht, würde sich die geringe Menge durch das Verhältnis von niedermolekularem zu hochmolekularem Stoff deuten lassen. In unseren Versuchen neutralisiert 1 Mol Proflavin (209 g) 125000 g unseres Hefenucleinsäurepräparats. Wenn man annimmt, daß zwischen Acridinderivat und Nucleinsäure ein Molverhältnis 1:1 besteht, so würde das noch höhere Molgewicht der Zellnucleinsäuren von 500—600000 ein noch günstigeres Verhältnis ergeben. Außerdem wird Trypaflavin oder Proflavin auch mit den Nucleinsäuren des Zellplasmas reagieren und so für die Kerngiftwirkung nur ein Bruchteil der Gesamtmenge zur Verfügung stehen. Insgesamt ergibt sich also für den chemischen Wirkungsmechanismus des Trypaflavins und seiner Derivate eine Umsetzung mit den Nucleinsäuren des Zellkerns und des Zellplasmas und weiter mit den Fermenten des Nucleinsäureaufbaus.

Wenn wir eine Wirkung als Antiferment der Nucleinsäuresynthese für möglich halten, so müßten auch niedermolekulare und von den Nucleinsäuren verschiedene Substanzen einen Antagonismus gegen die Acridinderivate zeigen. Ein solcher, bisher allerdings in seinem chemischen Aufbau unbekannter Stoffe ist das von TÖRÖ<sup>21</sup> beschriebene „Corhormon“. Corhormon ist ein Extraktstoff aus embryonalem Herzmuskel und bewirkt nach TÖRÖ eine Anregung der Zellteilung auch im erwachsenen Herzmuskel (amitotisch) und beschleunigt die Heilung von Herzläsionen. TÖRÖ hat von diesem Stoff einen Antagonismus zum Colchicin beschrieben, der aber nur in einer zeitlichen Verschiebung des Colchicineffektes besteht. Bei gleichzeitigem Zusatz von Colchicin und Corhormon zu Hühnerherzfibroblasten haben wir keine Aufhebung der Colchicinwirkung gesehen. Hingegen genügen 300  $\gamma$ /ccm Corhormon, um die Wirkung von 2,7  $\gamma$ /ccm Proflavin vollkommen aufzuheben, wofür wir von unserem Hefenucleinsäurepräparat 1600  $\gamma$ /ccm benötigen. Nach meinen bisherigen Untersuchungen ist Corhormon keine Nucleinsäure;

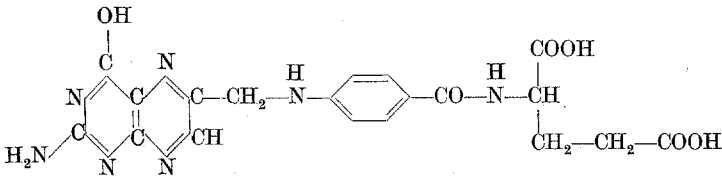
es enthält z. B. keinen Zucker, der FEHLINGSche Lösung reduziert. Bis zur chemischen Charakterisierung des Corhormons muß die Deutung seines Antagonismus gegen die Acridinderivate zurückgestellt werden.



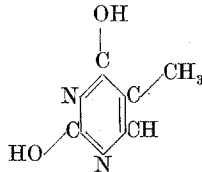
XXI. Leukopterin.



XXII. Xanthopterin.



XXIII. Folsäure.



XXIV. Thymin.

In den letzten Jahren hat die Stoffklasse der Pterine große physiologische Bedeutung erlangt. Durch die Arbeiten von H. WIELAND und von C. SCHÖPF<sup>32</sup> wurden Leukopterin (XXI) und Xanthopterin (XXII) als Pigmente in Schmetterlingsflügeln nachgewiesen. KOSCHARA<sup>33</sup> fand Xanthopterin im Harn und später Urothion als ein Pterinderivat in der Leber. R. TSCHESCHE<sup>34</sup> konnte aus Leberextrakten Xanthopterin gewinnen. Die Folsäure (XXIII), die als Heilstoff der makrocytären Anämie erkannt ist, ist ebenfalls ein Pterinderivat<sup>34</sup>. WELCH und SPIESS (vergl. <sup>34</sup>) nehmen an, daß die Folsäure die Synthese des Thymins (XXIV) als Co-Ferment bewirke und so mit an der Bildung der Nucleinsäuren beteiligt sei. Da das Pterinmolekül mit dem der Pyrimidine und Purine Ähnlichkeit zeigt, ist die Annahme naheliegend, daß Aminopyridine, -chinoline und -acridine auch Antagonisten der Pterine sind. Die Prüfung von Pterinen auf ihre zellteilungshemmende Wirkung ergab, daß Xanthopterin mit 80  $\mu$ /ccm als Mitosegift wirkt, d. h. daß dieses als Vorstufe physiologisch wirksamer Pterinderivate geltende Pterin sich wie Acridinderivate in den Teilungsmechanismus einschaltet. Folsäure hat selbst keine hemmende Wirkung auf die

Teilungsvorgänge, auch nicht auf die Teilung der in vitro gezüchteten Zelle des EHRLICHschen Mäusecarcinoms, was nach den Angaben der Literatur<sup>35</sup> über eine tumorhemmende Wirkung der Folinsäure nicht für eine direkte Wirkung der Folinsäure sprechen würde.

Im Gemisch mit Proflavin zeigt die Folinsäure, wenn sie in großem Überschuß vorhanden ist, eine wachstumsfördernde Wirkung, die jedoch nicht in einer völligen Aufhebung der Proflavinwirkung besteht. Es ist denkbar, daß für die Fibroblasten andere Pterinderivate eine physiologische Funktion haben, wie die Folinsäure in der Erythropoese. Daß Hemmstoffe eine gewisse Zellspezifität haben, zeigen die Beispiele der Wirkung des Alloxans auf die LANGERHANSschen Inseln des Pankreas und des Thiouracils auf die Schilddrüse<sup>36</sup>, was umgekehrt spezifische Rezeptoren in diesen Zellen voraussetzt.

### 3. Colchicin. Stilbylamine. *α*-Phenyl-zimtsäurenitrile.

Für das bisher am meisten untersuchte und quantitativ stärkste wirksame Mitosegift, das Colchicin, ist bisher ein Antagonismus nicht sicher bekannt. R. BAUCH<sup>37</sup> stellte an Pflanzen einen Antagonismus einiger Sulfonamide gegen Colchicin hinsichtlich seiner polyploidisierenden Wirkung fest, der nach unseren Untersuchungen jedoch bezüglich der Mitosegiftwirkung an der tierischen Zelle nicht besteht. Auch die oben erwähnten Befunde von TÖRÖ über eine antagonistische Wirkung des Corhormons gegenüber Colchicin sind nach unseren Ergebnissen nur durch die wachstumsfördernde Wirkung des Corhormons begründet, welche die Colchicinwirkung zeitlich hinausschiebt, aber nicht aufhebt. Weder Cystein noch Nucleinsäuren heben die Mitosegiftwirkung des Colchicins auf, so daß man zu dem folgenden Schema kommt:

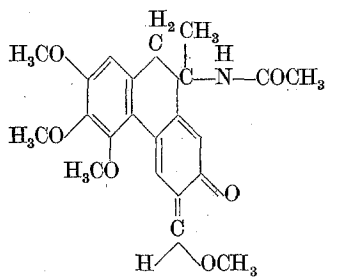
Mitosegift	Zusatzstoff	
	Cystein	Nucleinsäuren
metallorganische Verbindungen	+	—
Trypaflavin	—	+
Colchicin	—	—
+Hemmung der Mitosegiftwirkung;	—keine Hemmung	

Dieses Schema zeigt die Spezifität der verschiedenen Stoffklassen von Mitosegiften auf, von denen jede einen ihr eigentümlichen Receptor besitzt. Aus der Sachlage, daß für einige Typen von Mitosegiften der chemische Angriffspunkt noch unbekannt ist, kann aber nicht eine Unspezifität der Wirkungen der Mitosegifte angenommen werden, wie es C. DITTMAR und H. MAAS<sup>38</sup> äußern.

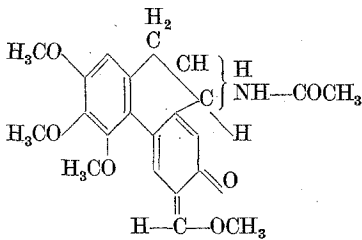
Metallorganische Verbindungen und Trypaflavin besitzen auch eine bakterio-statische Wirkung; die Angriffspunkte Substanzen mit SH-Gruppen und Nucleinsäuren sind auch in Bakterien vorhanden. Colchicin

hat jedoch selbst in 1—2%iger Lösung keine wachstumshemmende Wirkung auf Bakterien, d. h. mit dem Millionenfachen der bei tierischen Zellen mitosehemmenden Konzentration. Daraus geht hervor, daß Colchicin in der Zelle einen Receptor braucht, der in Bakterien noch nicht vorhanden ist, sondern in der phylogenetischen Entwicklung erst in den pflanzlichen und tierischen Zellen mit Kernteilung auftritt.

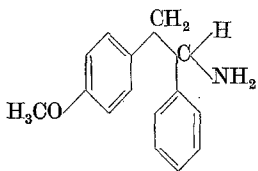
Die Frage der Konstitution des Colchicins, die durch die Arbeiten von WINDAUS geklärt schien, ist durch Untersuchungen von J. W. COOK neu aufgeworfen worden<sup>39</sup>. Ob Colchicin im Sinne von WINDAUS ein Phenanthrenderivat ist (XXV) oder nach COOK phenanthrenähnlich (XXVI), so scheint es am ehesten zu einem Sterinderivat in Beziehung stehen zu können, wenn wir davon ausgehen, daß die Antagonisten eines Wirkstoffes zu diesem eine gewisse Ähnlichkeit haben. Dafür würde auch sprechen, daß Bakterien keine Sterine besitzen und daß Sterine erst in Hefe, pflanzlichen und tierischen Zellen auftreten<sup>40</sup>. Bisher haben wir jedoch noch kein Sterin oder Sterinderivat gefunden, das eine antagonistische Wirkung gegen Colchicin besitzt.



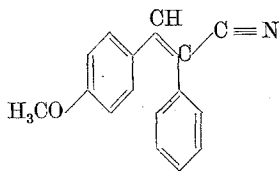
XXV. Colchicin nach WINDAUS.



XXVI. Colchicin nach Cook.



XXVII. 4'-Methoxy-stilbylamin.



XXVIII. p-Methoxy-α-phenyl-Zimtsäurenitril.

Auch für die synthetischen Mitosegifte, die Stilbylamine (XXVII) und die diesem Stoff entsprechenden wirksamen Alkaloide Narkotin und Chelidonin ist bisher der Antagonist unbekannt, der aber vermutlich mit dem des Colchicins identisch sein sollte. Das gleiche gilt für die synthetischen α-Phenyl-zimtsäurenitrile (XXVIII), die den Stilbylaminen in der Substitutionsabhängigkeit gleichen, sich von ihnen aber durch ihre geringe Wasserlöslichkeit unterscheiden.

#### 4. Adrenalin.

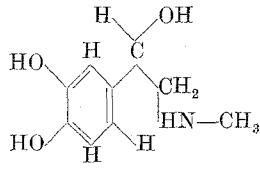
Unter den physiologisch und pharmakologisch wichtigen Phenyläthylaminen erwies sich Adrenalin (XXIX) bei Hühnerherzfibroblasten mit einer Dosis von 100  $\gamma$ /ccm als ein Mitosegift<sup>3</sup>. Diese Wirkung des Adrenalins wird durch Zugabe von Vitamin C oder Glutathion zu dem Nährmedium aufgehoben. Diese Aufhebung wurde jedoch nicht in dem Sinne gedeutet, daß Adrenalin seine Mitosegiftwirkung dadurch bewerkstelligt, daß es mit Vitamin C oder Glutathion in der Zelle reagiert, sondern daß diese Stoffe durch Verschiebung des Oxydationszustandes eines Umwandlungsproduktes des Adrenalins dieses als Mitosegift unwirksam machen. Der Angriffspunkt dieses Umwandlungsproduktes des Adrenalins ist wahrscheinlich der gleiche wie der des Colchicins. Vitamin C oder Glutathion verhindern nur die Umwandlung des Adrenalins in ein wirksames Mitosegift oder machen dieses unwirksam. Die gleiche Sachlage ist bei der Aufhebung der Wirkung der metallorganischen Verbindungen und der Acridinderivate gegeben, daß die Tatsache der Inaktivierung der Mitosegifte allein nicht zur Bestimmung des Angriffspunktes in der Zelle genügt, sondern daß gesondert diskutiert werden muß, ob das inaktivierende Agens mit dem Angriffspunkt in der Zelle übereinstimmen kann.

Das Medium der Gewebekulturen färbt sich nach Zusatz von Adrenalin rotbraun, so daß die Bildung eines Oxydationsproduktes anzunehmen ist, womit gleichzeitig eine Mitosegiftwirkung auftritt. Der Zusatz von Vitamin C verhindert die Oxydation des Adrenalins; die Medien der Gewebekulturen verfärben sich nicht und es tritt keine Mitosehemmung auf. An der Krebszelle (EHRLICHSches Mäusecarcinom *in vitro* oder als Ascitestumor) erweist sich Adrenalin als unwirksam. Diese Tatsache wurde so gedeutet, daß die Krebszelle durch ihren veränderten Stoffwechsel das wirksame Oxydationsprodukt des Adrenalins reduzieren und dabei unwirksam machen kann, wie es der Zusatz von Vitamin C bei den Hühnerherzfibroblasten bewirkt. Aus diesen Ergebnissen habe ich den Schluß gezogen, daß Adrenalin als Hormon des Nebennierenmarks und als chemischer Vermittler des vegetativen Nervensystems in Form eines Oxydationsproduktes auch die Funktion eines physiologischen Wachstumsreglers ausübt und daß die Fähigkeit der Krebszelle zur Durchführung ihres ungehemmten Wachstums (nicht ihre Entstehung!) unter Bedingungen, unter denen die normale Zelle nicht wächst, daher rührt, daß sie diesen physiologischen Wachstumsregler unwirksam macht. Gegen diese Ergebnisse und Schlußfolgerungen wendet sich E. KNAKE<sup>41</sup> ohne eine experimentelle Begründung, indem sie die experimentellen Mitosegifteffekte, die mit Colchicin erzielt werden können und die ihrem Wesen nach Übertreibungen eines physiologischen Effektes sind, mit der von mir angenommenen Wirkung des Adrenalins identifiziert und so

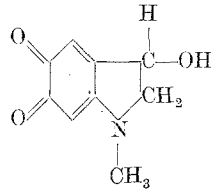
natürlich zu Fehlschlüssen kommt. Sie schreibt: „Wie auseinander-gesetzt, kann der natürliche Wachstumsstillstand nicht durch die Anwesenheit körpereigener Mitosegifte erklärt werden, und somit erübrigt es sich auch, einen Mechanismus zu suchen, der sie an Geschwulstzellen wirkungslos macht.“ Im Gegensatz zu E. KNAKE habe ich nicht auf-gehört, in diesen Wirkungen des Adrenalins ein fundamentales Problem der Krebsforschung, zu sehen. Es ist zu betonen, daß wir die früher beschriebenen Ergebnisse experimentell immer wieder reproduziert haben, so daß sie eine gesicherte Basis zur Diskussion der sich hierbei abspielenden chemischen Vorgänge darstellen.

Bei der Bildung des wirksamen Produktes aus Adrenalin spielen Oxydationsvorgänge sicherlich eine Rolle, jedoch gelingt es nicht, Adrenalin durch Oxydation etwa mit Kaliumpersulfat in die wirksame Verbindung überzuführen. Dieser Vorgang ist demnach ein intracellulärer und zum mindesten zum Teil fermentativ bedingt. Die fermentative Umwandlung des Adrenalins kann nach den bisherigen Kenntnissen<sup>42</sup> in zwei Richtungen verlaufen: einmal durch die Wirkung der Phenoloxydase zum Adrenochrom (XXX) oder durch die Aminoxydase zu einem substituierten Phenylacetaldehyd (XXXI). Adrenochrom, das wir in angereicherter Lösung untersucht haben, zeigte keine mitosehemmende Wirkung; es steht zu keinem Typ der bisher bekannten Mitosegifte in Beziehung; man könnte es nach den Befunden von E. LEHMANN s. Abschnitt A I) höchstens wegen seiner Chinonnatur als ein mögliches Mitosegift ansehen. Jedoch kann man von dem Phenylacetaldehyd (XXXI) ausgehend die Bildung von Molekülen ableiten, die die Stilbylamingruppierung der Mitosegifte vom Typ des Colchicins enthalten. Adrenalin und der Phenylacetaldehyd bilden die Komponenten eines Systems, das nach C. SCHÖPF<sup>43</sup> unter physiologischen Bedingungen zu einem Benzylisochinolinsystem (XXXII) zusammentritt, in dem die Stilbylamingruppe enthalten ist. Von den Alkaloiden der Benzylisochinolingrouppe hat sich nur ein Vertreter, das Narkotin, als ein Mitosegift erwiesen, während alle anderen bisher untersuchten Alkaloide dieser Gruppe unwirksam waren. Ein Benzylisochinolintyp kann jedoch durch weitere Dehydrierung in einen Aporphintyp (XXXIII) übergehen, der dem Colchicin nahesteht. Die Reaktionsfolge hätte sich auch mit der Oxydationsstufe des o-Chinons formulieren lassen, die zu dem Aporphinderivat XXXIV führt, das mit der hydrierten Form XXXIII in einem reversiblen Reduktionsoxydationsgleichgewicht steht. Dieses reversible System macht die Abhängigkeit der Mitosegiftwirkung vom Reduktionsgrad verständlich, denn nur die oxydierte Form XXXV kann wirksam sein. Nach unseren Untersuchungen an Modellsubstanzen nimmt die Mitosegiftwirkung quantitativ ab bei dem Übergang von einem basischen Stoff zu einem neutralen und weiter zu einem sauren. In einem

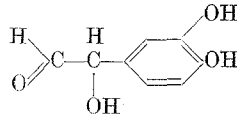




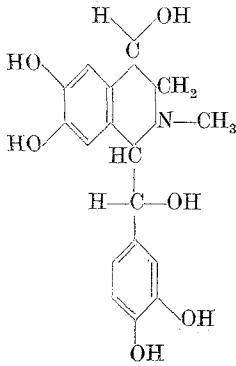
XXIX. Adrenalin.



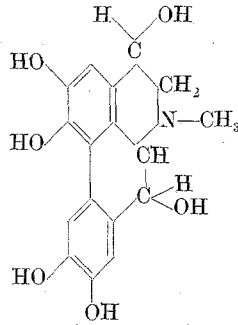
XXX. Adrenochrom.



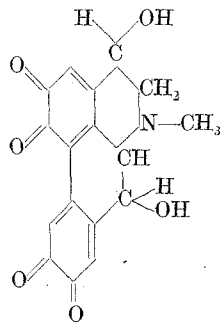
XXXI.



XXXII.



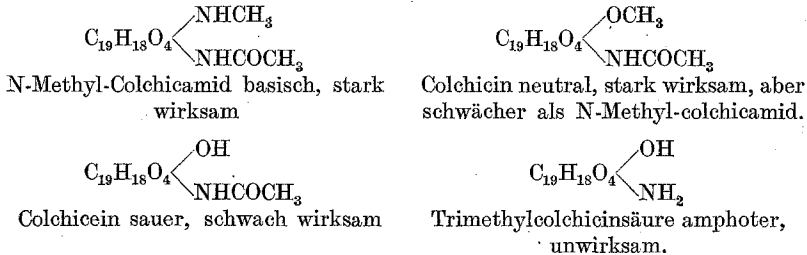
XXXIII.



XXXIV.

amphoterer System ist sie ganz verschwunden. Am Beispiel des Colchicins sei diese Abhängigkeit erläutert: wir stellen einander gegenüber: N-Methylcolchicamid (basisch), Colchicin (neutral), Colchicein (sauer) und Trimethylcolchicinsäure (amphoter). In dieser Reihe nimmt

die Wirkung vom ersten Glied quantitativ ab und ist beim letzten nicht mehr vorhanden.



Als amphoterer System würde die reduzierte Aporphinverbindung XXXIII unwirksam sein, während die oxydierte Form XXXIV basisch und wirksam ist. Durch Zusatz von Reduktionsmitteln wie Vitamin C wird die Chinonform in die reduzierte Form übergeführt und so unwirksam gemacht. Nach B. KISCH<sup>44</sup> steigert Adrenalin, bzw. ein aus ihm hervorgehendes Oxydationsprodukt den Sauerstoffverbrauch normaler tierischer Gewebe, während Tumorgewebe in seinem Stoffwechsel hierdurch unbeeinflusst bleibt. Fermentchemisch ist der gesteigerte Sauerstoffverbrauch nach GREEN<sup>45</sup> so zu deuten, daß die hydrierte Codehydrase die Chinonform des Umwandlungsproduktes des Adrenalins hydriert und daß die hydrierte Form, wahrscheinlich durch Vermittlung des Cytochromsystems, unter Sauerstoffverbrauch rückoxydiert wird. Durch eine „carrier“-Funktion des Umwandlungsproduktes des Adrenalins kommt eine gesteigerte Sauerstoffaufnahme zustande, wobei die Menge der den Anschluß an den Sauerstoff vermittelnden Fermentsysteme das Verhältnis von o-Chinon-form zu hydrierter Form bedingt. In der Krebszelle mit ihrem veränderten Stoffwechsel nach O. WARBURG<sup>46</sup> besteht nach v. EULER<sup>47</sup> ein Defizit an Cytochrom und andererseits ein Überwiegen der hydrierten Codehydrase über die nicht hydrierte Codehydrase. Dadurch wird die o-Chinon-form des Umwandlungsproduktes des Adrenalins völlig hydriert, der Mangel an Cytochrom ermöglicht keine Rückoxydation und infolgedessen zeigt die Krebszelle keine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs. Die hydrierte Form ist aber als Mitosegift unwirksam und daher kommt bei der Krebszelle keine Wirkung des Adrenalins zustande. Diese Ergebnisse liefern zum erstenmal einen Zusammenhang zwischen den Befunden von O. WARBURG über den veränderten Stoffwechsel der Krebszelle und den Erscheinungen des Wachstums. Sie geben keine Deutung für die Wachstumstendenz der Krebszelle, dazu fehlen uns noch die Kenntnisse wie der Betriebsstoffwechsel mit dem Aufbaustoffwechsel verknüpft ist. Sie geben aber die Deutung der Fähigkeit der Krebszelle, dieser Wachstumstendenz unter Bedingungen folgen zu können, unter denen die normale Zelle nicht

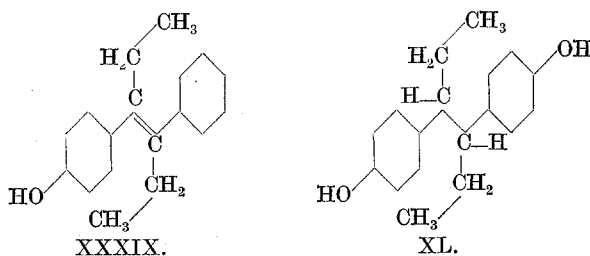
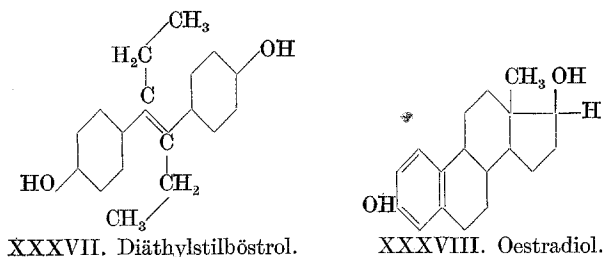
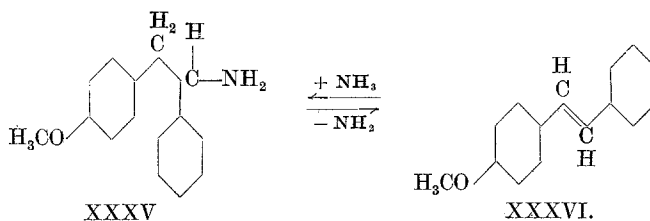
wächst, also eine Deutung für die charakteristischste Eigenschaft der Krebszelle: des Wachstums unter Nichteinordnung in den Bauplan des Organismus, indem sie einen körpereigenen Wachstumsregulator unwirksam macht. Die Konsequenz, daß die Tumorzelle bei Gegenwart eines Mitosegiftes, das von ihrem Stoffwechsel unabhängig ist, nicht wachsen kann, ist experimentell und weiter klinisch durch die Arbeiten von H. BRODERSEN<sup>29</sup>, H. CRAMER<sup>48</sup> und P. EICHLER<sup>49</sup> erwiesen.

##### 5. Steroidhormone. Cancerogene Kohlenwasserstoffe.

Die als Mitosegifte wirksamen Stilbylamine (XXXV) lassen sich als Additionsprodukte von Ammoniak an Stilbene (XXXVI) auffassen. Dieser Zusammenhang war für mich der Anlaß, das Diäthylstilböstrol (XXXVII), das in seiner östrogenen Wirkung dem natürlichen Follikelhormon (XXXVIII) gleicht, auf seine zellteilungshemmende Wirkung zu prüfen; es zeigte mit 25  $\gamma$ /ccm eine Mitosegiftwirkung, die das natürliche Follikelhormon auch besitzt. Ob diese Wirkung mit der östrogenen parallel läuft, ist nicht sicher entschieden. Das 4-Oxy-diäthylstilben (XXXIX) besitzt eine wesentlich schwächere östrogene Wirkung als Diäthylstilböstrol, aber gleiche Wirksamkeit als Mitosegift. Die Meso- und die Racemform des Dihydrodiäthylstilböstrols (XL) unterscheiden sich stark in der östrogenen Aktivität: die Racemform entspricht dem Diäthylstilböstrol und ist 100mal wirksamer als die Mesoform. Parallel damit zeigt die Racemform gleiche Wirksamkeit als Mitosegift wie Diäthylstilböstrol, während die Mesoform noch mit 100  $\gamma$ /ccm unwirksam ist.

Das Follikelhormon, als Natriumsalz des Phosphorsäureesters gelöst, zeigte eine gleiche Wirksamkeit wie das Diäthylstilböstrol; Oestron, Equilin und Equilenin zeigen abfallend mit der östrogenen Wirksamkeit geringe oder keine Wirkung als Mitosegifte. W. v. MÖLLENDORFF<sup>50</sup> verwendet wäßrige Lösungen der Steroidhormone, die durch Verdünnen einer 1%igen Acetonlösung mit Tyrodelösung hergestellt werden und stellt z. B. mit Oestradiol bei stärkeren Verdünnungen als 1:100 000 eine Häufung von Metaphasen mit abgesprengten Chromosomen fest, ohne daß die Teilung gehemmt ist. Der gleiche Effekt wurde mit Oestron, Oestriol, Testosteron, Methyltestosteron, Diäthylstilböstrol und Progesteron erzielt. Cholesterin, Cholestenon und Desoxycorticosteron hatten keine Wirkung. Bemerkenswerterweise waren alle gesättigten männlichen Hormone ohne Wirkung auf die Mitose, unabhängig von ihrer Wirksamkeit im Sammenblasentest oder Hahnenkammtest. v. MÖLLENDORFF diskutiert die Möglichkeit, daß diese Nebenwirkung der Hormone durch Hydrierung ausgeschaltet wird. Vorbehandlung der Gewebekulturen mit wasserlöslichen Vitaminen kann zu einer Aufhebung der Wirkung der Steroidhormone auf die Mitose führen, und zwar erweisen

sich hierfür Vitamin C, Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> geeignet, während B<sub>2</sub>, Pantothen-säures Calcium und Nicotinsäureamid unwirksam sind. Gegen die Wirkung des Diäthylstilböstrols schützt nur das Vitamin C. Auch cancerogene Kohlenwasserstoffe, 1,2,5,6-Dibenzanthracen, 3,4-Benzpyren und Methylcholanthren erzeugen pathologische Mitoseformen, während nicht cancerogene wie Pyren, Methylbenzpyren, 1,2-Benzanthracen ohne Wirkung sind. Diese Wirkung der cancerogenen Kohlenwasserstoffe wird durch keines der Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, C aufgehoben, welche die Wirkung der Steroidhormone kompensieren können.



Die physiologische Funktion der Steroidhormone ist eine wachstumsanregende; um so merkwürdiger muß es erscheinen, daß diese Stoffe in höheren Dosen neben den von v. MÖLLENDORFF beobachteten pathologischen Mitoseformen auch eine Hemmung der Kern- und Zellteilung bedingen. Es würde sich um ein Beispiel der SCHULZ-ARNDTschen Regel handeln, wenn wir annehmen, daß in großen Dosen sich der physiologische Effekt kleiner Dosen umkehrt. In der Betrachtung dieser Wirkungen als antibiotische Effekte ist aber die Organspezifität der Keimdrüsenhormone von Bedeutung, so daß ihre Wirkung auf Fibroblasten

nicht mit ihrer physiologischen Funktion verglichen werden darf. Wenn wir oben bei der Diskussion der Wirkung des Colchicins annahmen, daß sein Antagonist ein Sterinderivat sein könnte, so könnten auch die Steroidhormone für die Fibroblasten abgewandelte Wirkstoffe darstellen, die Plätze besetzen, aber nicht die Funktionen übernehmen, die sie in den Generationsorganen entfalten.

Aus dem unterschiedlichen Verhalten cancerogener und nicht cancerogener Kohlenwasserstoffe in ihrer Wirkung auf die Mitose könnte man einen Zusammenhang zwischen diesen Mitosestörungen und dem Mechanismus der krebserzeugenden Wirkung annehmen. Da die Steroidhormone gleichartige Mitosestörungen hervorrufen und wir sie nicht als unmittelbare cancerogene Agenzien ansehen, ist dieser Zusammenhang fraglich. Die Besonderheit der cancerogenen Faktoren liegt jedoch darin, daß ihre Wirkung durch die Vitamine nicht aufgehoben wird und daß bei ihnen vielleicht eine festere Verankerung in der Zelle vorliegt, die aus der kurzdauernden Wirkung auf die Mitose bei längerer Einwirkung eine bleibende Störung hervorruft.

### B. Polyploidisierende Faktoren.

Im Jahre 1937 stellte BLAKESLEE<sup>51</sup> fest, daß Colchicin bei der Pflanze polyploidisierend wirkt. Die Vervielfachung des Chromosomensatzes kommt dadurch zustande, daß durch die Unterdrückung der Spindelbildung die bei der Teilung für zwei Zellen vorgesehenen Chromosomen in einer Zelle bleiben und diese sich bei einer weiteren Teilung mit verdoppeltem Chromosomensatz teilt. Diese leicht durchzuführende „Genommutation“ ist vor allem in cytologischer und züchterischer Richtung untersucht worden. Eine neue chemische Richtung brachten die Befunde von SHMUCK und KOSTOFF<sup>52</sup>, daß der gleiche Effekt mit Acenaphthen (XLI) und einer großen Zahl von Derivaten des Acenaphthens und Naphthalins erzielt werden kann. LEVAN und OESTERGREEN<sup>53</sup> konnten die Feststellung machen, daß nur die Löslichkeitsverhältnisse einer organischen Verbindung in Wasser und Lipoiden für den Effekt der Mitosebeeinflussung bei der Pflanze maßgebend sind; sie setzen diesen Mitoseeffekt in Parallele zur Narkose, für die nach der MEYER-OVERTONSchen Regel gleiche Gesetzmäßigkeiten gelten. Je leichter wasserlöslich ein Stoff ist, bzw. je größer der Quotient von Wasserlöslichkeit zu Lipoidlöslichkeit ist, eine um so größere Menge ist zur Wirkung auf die Mitose notwendig (s. Abb. 2). Entscheidend für den Eintritt des Effektes ist also nur die Zahl der Moleküle, die in den Lipoiden gelöst oder nach der Narkosetheorie von O. WARBURG an den Grenzflächen adsorbiert sind. Im chemischen Sinne ist also der Mitoseeffekt bei der Pflanze insofern ein unspezifischer, als die Konstitution der Moleküle nur im Hinblick auf die Löslichkeit eine Rolle spielt, für

die Wirkung aber nur die Zahl der Moleküle von Bedeutung ist. Um den Ausdruck „Unspezifität“ zu vermeiden, ist es zweckmäßiger, hier von einer „kolligativen“ Eigenschaft zu sprechen, wie es auch OESTERGREEN vorschlägt. Nach W. OSTWALD<sup>54</sup> bezeichnet man Eigenschaften als kolligativ, die nur von der Zahl der Moleküle abhängen, im Gegensatz zu konstitutiven oder additiven Eigenschaften, die durch den Aufbau des Moleküls oder durch die Summe der im Molekül enthaltenen Atome gegeben sind. Die zahlreichen, von OESTERGREEN als wirksam befundenen Substanzen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Colchicin mit seiner großen Wasserlöslichkeit, aber auch großen Wirksamkeit, also von kleiner notwendiger Menge, fällt nicht auf die Kurve der Stoffe vom narkotischen Wirkungstyp. Über die Unterscheidung von narkotischer und spezifischer Hemmung bei Fermenten schreibt O. WARBURG<sup>4</sup>: „Will man feststellen, ob eine Hemmung spezifisch ist, so muß man sie von einer narkotischen unterscheiden können.“ Bei der Fermenthemmung ist diese Unterscheidung durch den Vergleich der Konzentrationen einer sicher narkotischen Hemmung mit der einer spezifischen möglich, charakteristisch ist auch das Verhalten homologer Reihen. Bei den Mitoseeffekten an der Pflanze ist die Entscheidung dadurch möglich, ob ein Stoff auf der Kurve der von OESTERGREEN festgestellten narkotisch wirksamen Verbindungen liegt. Die Wirkung des Colchicins erscheint somit als eine spezifische, die einen besonderen Receptor voraussetzt. Für die Mitosebeeinflussung bei der Pflanze durch die zahlreichen narkotischen Stoffe fehlt das Analogon bei den Mitoseeffekten an der tierischen Zelle.

Quecksilberorganische Verbindungen wirken an der Pflanze polyploidisierend (A. KLAGES<sup>8</sup>, KOSTOFF<sup>9</sup>, SASS<sup>10</sup>, THOMAS und DREWS<sup>11</sup>), was wie bei der tierischen Zelle durch eine Reaktion mit SH-Gruppen gedeutet werden kann. Mit Trypaflavin haben wir keine Polyploidie bei Pflanzen erzielen können. Dieses negative Ergebnis ist verständlich, da Trypaflavin nicht an dem Spindelmechanismus angreift, sondern an den Nucleinsäuren. Die durch Wuchsstoffe wie Heteroauxin erzeugte Polyploidie kommt durch eine Endomitose zustande und ist in ihrem Mechanismus von der durch Colchicin erzeugten verschieden<sup>55</sup>. Heteroauxin hat auf den Mitoseablauf der tierischen Zelle keinen Einfluß.

R. BAUCH<sup>56</sup> gelang es, Hefen in konstant bleibende Riesenformen, die GIGAS-Hefen, umzuwandeln, indem er eine Reihe von chemischen Faktoren den Nährmedien zusetzte. BAUCH setzt diese Erscheinung in Parallele zu der Polyploidisierung von Pflanzenzellen, die auch mit einer Zellvergrößerung verbunden ist. Dieser Effekt an der Hefe ließ sich mit Campher und mit Acenaphthen erzielen. Colchicin erwies sich aber selbst in 10%iger Lösung als wirkungslos. Von Faktoren, die auch an der Gewebekultur mitosehemmend wirken, sind nach BAUCH auch Narkotin,

Tabelle 3. Zusammenstellung von Substanzen, die nach OESTERGREEN an *Allium Cepa* Mitosestörungen hervorrufen.

Schwefelkohlenstoff	Methylurethan	$\alpha$ -Methylnaphthalin
Chloroform	Acetophenon	$\alpha$ -Chlornaphthalin
Bromoform	Benzophenon	$\alpha$ -Bromnaphthalin
Jodoform	Anisol	$\alpha$ -Jodnaphthalin
Nitromethan	Diphenyläther	Acenaphthen
Trichloräthylen	Anilin	$\beta$ -Methylnaphthalin
Acetylentetrachlorid	Benzidin	$\beta$ -Chlornaphthalin
Methylalkohol	Diphenylamin	$\beta$ -Bromnaphthalin
Äthylalkohol	Acetanilid	Chlorbenzol
Avertin	Phenylurethan	Brombenzol
n-Propylalkohol	Benzol	Jodbenzol
n-Butylalkohol	Toluol	p-Chlortoluol
i-Butylalkohol	o-, m- und p-Xylol	m-Dichlorbenzol
tertiär-Butylalkohol	Mesitylen	m-Bromtoluol
tertiär-Trichlorbutyl- alkohol	Nitrobenzol	o-Dichlorbenzol
Isoamylalkohol	Indol	o-Chlortoluol
tertiär-Amylalkohol	Skatol	m-Chlortoluol
n-Octylalkohol	Aspirin	1,2,3-Trichlorbenzol
Aethylenglykol	Benzoesäure	Hexachlorbenzol
Aceton	Caprylsäure	Cyclohexan
Diäthyläther	Capronsäure	Bromcyclohexan
Chloralhydrat	Adalin	Thiophen
Paraldehyd	Pyramidon	Dibromthiophen
Acetamid	Sulfonal	Dijodthiophen
Harnstoff	Veronal	Campher
Urethan	$\alpha$ -Naphthylamin	Borneol
	Naphthalin	

Natriumkakodylat und Adrenalin wirksam. Bemerkenswerterweise ist es BAUCH auch gelungen, mit 3,4-Benzpyren und mit Methylcholanthren GIGAS-Hefen zu erzeugen. 1,2,5,6-Dibenzanthracen, cancerogene Azofarbstoffe erwiesen sich als wirkungslos, dagegen soll das Styryl 430 von BROWNING GIGAS-Formen erzeugen. Die cancerogenen Kohlenwasserstoffe wirken an der Pflanze nicht polyploidisierend, obgleich man nach den Feststellungen von OESTERGREEN eine Wirksamkeit erwarten könnte. Ob ihre Wirkung an der Hefe mit der cancerogenen Wirksamkeit zusammenhängt, muß noch offen bleiben, denn vom chemischen Standpunkt aus stellen sie nur Abkömmlinge des Acenaphthens oder anderer polyploidisierender Kohlenwasserstoffe dar, deren Wirkungsmechanismus nach OESTERGREEN ein narkotischer ist. MOTTRAM<sup>57</sup> konnte bei *Parmaecium* durch Benzpyren Formanomalien erzielen. DRUCKREY<sup>58</sup> berichtet über die Entstehung von Riesenplutei durch Behandlung von befruchteten Seeigelleiern mit Benzpyren. Alle diese Phänomene bedürfen einer Bearbeitung unter dem von OESTERGREEN bei der Polyploidisierung angewendeten Gesichtspunkt, ehe man eine spezifische Wirkung der cancerogenen Faktoren annehmen darf.

### C. Cancerogene Stoffe als Antibiotica.

Die Frage, wie die Mitosegifte von der Art des Colchicins, Trypaflavins usw. von den cancerogenen Faktoren abzugrenzen sind, läßt sich

Tabelle 4. Zusammenstellung verschiedener Zellwirkungen verschiedener Agenzien.

Agens	Wirkung						
	bakteriostatisch	Mitosegift	Polyploidisierung	Gigas-Hefe	Oestrogen	Cancerogen	Genmutation
Sulfonamide . . . . .	+	—	+	—	—	—	—
Trypaflavin . . . . .	+	+	—	—	—	—	—
Colchicin . . . . .	—	+	+	—	—	—	—
Follikelhormon . . . . .	—	+	—	—	+	—	—
Acenaphthen . . . . .	—	—	+	+	—	—	—
Cholanthren . . . . .	—	—	—	+	—	+	?
Röntgenstrahlung . . . . .	+	(+)	—	+	—	+	+

nur durch die Kenntnis der Wirkungsweise der cancerogenen Faktoren beantworten. Eine Verwandtschaft zwischen Mitosegiften und cancerogenen Stoffen wird in der Literatur erörtert. So hält v. EULER<sup>59</sup> eine cancerogene Wirkung des Colchicins für möglich. HAMPERL<sup>60</sup> führte bei Mäusen eine Hauttropfung mit Colchicin über fünf Monate durch und konnte kein geschwulstmäßiges Wachstum beobachten. Die Bildung von Riesenzellen in der Leber, die sicher durch die Colchicinwirkung bedingt ist, wird aber reversiblen Charakter haben, worüber experimentelle Angaben fehlen.

Nahegelegt wird der Zusammenhang zwischen Mitosegiften und cancerogenen Faktoren durch die folgenden Ergebnisse:

1. v. MÖLLENDORFF findet mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen gleiche Mitosestörungen wie mit Steroidhormonen.

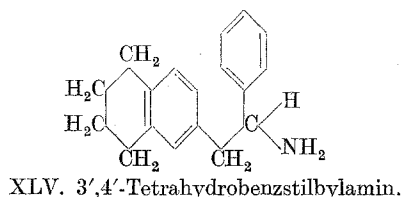
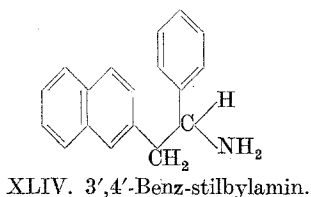
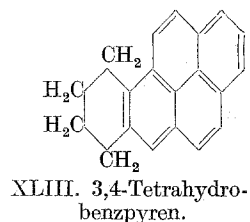
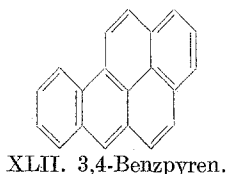
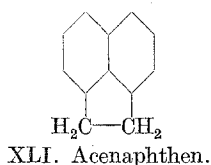
2. R. BAUCH findet mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen bei Hefe eine Bildung von GIGAS-Formen, die er zwar nicht mit Colchicin, aber mit Acenaphthen erzielen kann.

3. SEMMUCK und GUSSEVA<sup>61</sup> weisen auf eine analoge chemische Substitutionsabhängigkeit bei polyploidisierenden und bei cancerogenen Kohlenwasserstoffen hin. In beiden Fällen führt die Substitution mit hydrophilen Gruppen zu einem Verlust der Wirksamkeit.

Der erste Punkt stellt einen unmittelbaren experimentellen Hinweis dar. Da jedoch die Steroidhormone keine unmittelbaren cancerogenen Agenzien darstellen, braucht die Wirkung auf die Mitose nicht mit der cancerogenen Wirkung verknüpft zu sein. In Tabelle 4 sind eine Reihe von Wirkungen verschiedener Faktoren zusammengestellt. Häufig sind mehrere Wirkungen einem Stoff zugehörig; jedoch scheinen Analogieschlüsse von einer Wirkung auf die andere nicht begründet. Man müßte sonst annehmen können, daß jeder bakteriostatische Stoff cancerogen ist, weil es bakteriostatische Stoffe gibt, die polyploidisierend wirken, und polyploidisierende Stoffe, die GIGAS-Formen der Hefe hervorrufen, was auch cancerogene Kohlenwasserstoffe vermögen. Es ist kein Zweifel,



daß die verschiedenen Zellwirkungen bei chemisch nahe verwandten Stoffen liegen, ähnlich wie bei den synthetischen östrogenen und den cancerogenen Substanzen. Eine Gleichsetzung der Wirkungen hat sich hier nicht als richtig erwiesen und so wird es auch auf dem Gesamtgebiet der „Zellpharmakologie“ wichtig sein, die einzelnen Wirkungen klar voneinander zu differenzieren, ihre chemischen Angriffspunkte festzustellen, aus deren Gleichheit oder Verschiedenheit eine Analyse der Wirkung selbst möglich ist. Der dritte Punkt zeigt, daß die Veränderung der Lipoidlöslichkeit die Wirkung der polyploidisierenden und der cancerogenen Faktoren zum Verschwinden bringt. Nach der Narkosetheorie von OESTERGREEN ist die Lipoidlöslichkeit für die polyploidisierende Wirkung von Bedeutung, bei den cancerogenen Kohlenwasserstoffen bedingt sie die notwendige Verweilzeit im Organismus. Insofern führt die Umwandlung in wasserlösliche Verbindungen durch Einführung hydrophiler Gruppen in beiden Fällen zu einem Verschwinden der Wirksamkeit. Betrachtet man solche Substitutionsveränderungen, welche die Löslichkeitsverhältnisse nicht verschieben, so ergeben sich



zwischen Mitosegiften und cancerogenen Kohlenwasserstoffen wesentliche Unterschiede. 3,4-Benzpyren (XLII) ist cancerogen, während das 3',4'-Tetrahydrobenzpyren (XLIII) nicht cancerogen ist. 3',4'-Benzstilbylamin (XLIV) können wir als Teilstück des 3,4-Benzpyrens ansehen, an das noch Ammoniak addiert ist. Es ist bis 100  $\gamma$ /ccm als Mitosegift unwirksam. 3',4'-Tetrahydrobenzstilbylamin (XLV), das dem cancerogen unwirksamen Tetrahydrobenzpyren entspricht, zeigt mit 10  $\gamma$ /ccm mitosehemmende Wirkung. Die gleiche Art der Substitution wirkt sich also bei den Mitosegiften und den cancerogenen Kohlenwasserstoffen verschiedenartig aus (LETRÉ und DELITZSCH<sup>62</sup>).

Wir kennen bis heute schon eine große Zahl von Faktoren, die eine normale Zelle in eine bösartige umwandeln können: Strahlung (Wärme, Ultraviolett, Röntgen- und Radiumstrahlen), mechanische Irritationen, chemische Faktoren wie aromatische Kohlenwasserstoffe, Azofarbstoffe, Styryl 430 von BROWNING, virusähnliche Faktoren). Die Vielzahl der Faktoren, die krebserzeugend wirken, macht eine einheitliche Deutung ihrer Wirkung schwierig. Speziell die Fülle der chemischen Faktoren mit cancerogener Wirkung hat die Hoffnung getäuscht, von diesen definierten Stoffen ausgehend einen einheitlichen Mechanismus des Übergangs der normalen Zelle in die Krebszelle zu finden. Ein gewisses einheitliches Prinzip läßt sich durch die Auffassung der cancerogenen Faktoren als Antibiotica herausstellen. Diese Auffassung muß jedoch noch erweitert werden durch die Folgeerscheinungen der Einwirkung eines Antibioticums, wie sie in dem Resistenterwerden von Bakterien gegen Antiwirkstoffe, den Erscheinungen der Adaptation, zum Ausdruck kommen.

Die älteste Auffassung der Krebsentstehung als einer Adaptation ist wohl von O. WARBURG<sup>46</sup> (1926) geäußert worden, im Anschluß an seine Untersuchungen über den veränderten Stoffwechsel der Krebszelle, indem er Sauerstoffmangel im Gewebe als Ursache einer Auslese derjenigen Zellen annahm, welche die Fähigkeit zu gesteigerter Glykolyse haben und durch deren Vermehrung die Zellen mit dem Stoffwechsel der Tumoren überwiegen würden. Hiernach würde es sich nur um die Herauszüchtung einiger Zellen handeln, die unter einer großen Zahl anderer schon vorhanden wären. Die Untersuchungen an Bakterien lehren jedoch, daß durch äußere Bedingungen ein Abbau oder eine Vermehrung von Fermenten eintreten kann. Wir entnehmen als Beispiel dem Buch von O. WARBURG<sup>4</sup> 1946 das Verhalten des Milchsäurebacillus *Delbrückii* bei der Züchtung unter anaeroben Bedingungen. Man kennt einen Stamm, der eine blausäureempfindliche Atmung besitzt, einen anderen Stamm, der noch eine Atmung besitzt, die aber nicht mehr blausäureempfindlich ist und schließlich einen Stamm, der gar keine Atmung mehr hat. O. WARBURG deutet dieses Verhalten der verschiedenen Stämme durch einen Abbau zunächst des eisenhaltigen Atmungssystems und weiter des Systems des gelben Atmungsfermentes, das nicht blausäureempfindlich ist. Umgekehrt fand PERT<sup>63</sup> daß Hefe bei Züchtung in Gegenwart von Blausäure, welche die Schwermetallkatalyse hemmt, kompensatorisch eine Mehrproduktion von gelbem Ferment durchführt. Das Resistenterwerden von Bakterien gegen Chemotherapeutica, etwa von Gonokokken gegen Sulfonamide, kann entweder so gedeutet werden, daß die resistenten Formen das Fermentsystem, gegen das sich der Antiwirkstoff richtet, abgebaut haben, oder aber daß eine Mehrproduktion des Wirkstoffes stattfindet<sup>64</sup>.

Die Krebszelle würde in Analogie zu den Erscheinungen bei den Bakterien als eine Ausweichform der normalen Zelle angesehen, in welche diese übergeht, wenn wir im Organismus durch Einbringung der cancerogenen Faktoren „abnorme Züchtungsbedingungen“ schaffen. Die Ausweichform der Krebszelle ist nicht resistent gegen den erzeugenden Faktor (Röntgenstrahlung, cancerogene Kohlenwasserstoffe) wie die resistenten Formen der Bakterien. Sie stellt eine Möglichkeit (von vielleicht mehreren) einer noch lebensfähigen Zellform dar, in der die normale Zelle dem Zelltod ausweichen kann. Die Art ihrer Entstehung hat den Charakter der Bildung einer Modifikation, der Effekt eines Abbaus von Fermentsystemen (Cytochrom) kann im Sinne von K. H. BAUER<sup>65</sup> als eine „somatische Mutation“ bezeichnet werden. Die Voraussetzung für diese Betrachtungsweise ist, daß wir die cancerogenen Faktoren als Antiwirkstoffe oder Antikatalysatoren auffassen können.

Diese Voraussetzung trifft in den meisten Fällen zu: Röntgen- und Ultraviolettstrahlung wirkt fermentschädigend. Für die cancerogenen Azofarbstoffe haben R. KUHN und H. BEINERT<sup>17</sup> festgestellt, daß sie in p-Chinon übergehen, das als Fermentgift wirkt. p-Chinon wirkt nach N. TAKIZAWA<sup>66</sup> bei der Hautpinselung an der Maus cancerogen. Die cancerogenen Kohlenwasserstoffe sind nach LÉTRÉ<sup>67</sup> charakterisiert durch die Anwesenheit einer unsymmetrisch substituierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im Molekül. Da die Redoxpotentiale der ortho-Dihydroverbindungen der Kohlenwasserstoffe nach CLAR<sup>68</sup> niedriger sind als die von para-Dihydroverbindungen und in einem Bereich physiologischer Redoxpotentiale bleiben, kann angenommen werden, daß ein reversibles System der cancerogenen Kohlenwasserstoffe und ihrer ortho-Dihydroverbindungen sich in den Oxydationsstoffwechsel einschaltet und durch den Ersatz von Fermentwirkungen deren Abbau herbeiführt, also indirekt als Fermentgift wirkt. Die Erscheinung der Nekrose bei Gegenwart der cancerogenen Kohlenwasserstoffe schließt zu mindesten bei großer Dosis eine direkte Fermentgiftwirkung nicht aus. Das Styryl 430 von BROWNING wirkt nach POURBAIX und DE CLERK<sup>69</sup> schädigend auf die Atmung von Hefe. Die Entstehung von Sarkomen, die NISHIYAMA und TAKIZAWA (vergl. <sup>47</sup>) nach häufiger Injektion von 20 bis 30% -iger Glucoselösung beobachteten, ließe sich im Sinne von O. WARBURG durch die Schaffung einer relativen Anaerobiose deuten.

Die cancerogenen Faktoren erscheinen nach diesen Betrachtungen als Fermentgifte, die bei lang andauernder Einwirkung auf normale Zellen eine Adaptation dieser Zelle auf einem Niveau herbeiführen, das zwischen dem der normalen Zellen und dem der nicht mehr lebensfähigen Zelle liegt. Die aufeinanderfolgende Entstehung von Papillomen und Carcinomen bei der Hautpinselung zeigt, daß es mehrere Abwandlungsformen der normalen Zelle gibt, von denen eine als die bösartige Zelle

imponiert. Die Vielzahl der cancerogenen Faktoren läßt die Frage offen, ob nur eine, und zwar nur eine Art der Abwandlungen der Fermentsysteme den Unterschied zwischen der normalen und der bösartigen Zelle bestimmt oder ob hierfür mehrere Arten der Unterscheidung möglich sind. Nach diesen Betrachtungen würden die cancerogenen Faktoren nur als Plasmagifte erscheinen und ihnen keine Bedeutung als Kerngift zukommen. Jedoch kann die Frage, ob eine Veränderung der Fermentsysteme des Plasmas ausreicht, um die Änderung des Baustoffwechsels der Krebszelle in die Richtung der Wachstumstendenz zu erklären, nicht beantwortet werden, da unsere Kenntnisse von der Verknüpfung des Betriebsstoffwechsels mit dem Baustoffwechsel der tierischen Zelle unzulänglich sind. Solange diese Frage nicht experimentell geklärt ist, muß die Möglichkeit offen bleiben, daß neben der Wirkung auf die Fermente des Zellplasmas, die den Betriebsstoffwechsel durchführen, auch eine direkte Wirkung auf Fermentsysteme der Synthese der Kernbestandteile und des Teilungsapparates besteht.

Nicht aufgeführt unter den cancerogenen Faktoren als Fermentgifte wurden die virusähnlichen Faktoren wie das Agens des ROUSSCHEN HÜHNERSARKOMS und der BITTNERSCHE MILCHFaktor<sup>47</sup>, also diejenigen Faktoren, die nicht der Laboratoriumssynthese entstammen, sondern biologischen Ursprungs sind. Ihr Wirkungsmechanismus ist bisher unbekannt. Eine Verbindung zwischen den cancerogenen Faktoren synthetischer Art und denen biologischen Ursprungs könnte die Annahme darstellen, daß die sog. Virusarten mit cancerogener Wirkung Hemmstoffe bestimmter Fermente sind, wobei diese Hemmstoffe noch eine Zell- und Organspezifität zeigen. Wie das Tabakmosaikvirus in den von ihm befallenen Zellen eine Hemmung der Chlorophyllsynthese bewirkt, so könnten das Agens des ROUSSCHEN HÜHNERSARKOMS oder der BITTNERSCHE FAKTOR für das Brustdrüsencarcinom der Maus eine fermentblockierende Wirkung haben, aus der eine Zelle mit dem Fermentsystem der Krebszelle resultiert.

A. HADDOW<sup>70</sup> erörtert in einem Aufsatz: „Umwandlung von Zellen und Virusarten“ die Bedeutung neuerer Befunde über Plasmagene und über mutationsauslösende spezifische Nucleinsäuren für das Krebsproblem. Pneumokokken verschiedener Typen, die durch Bildung bestimmter Kapselpolysaccharide charakterisiert sind, können neben der Form mit einer Kapsel (S-Form) in einer R-Form ohne Kapsel auftreten. GRIFFITH<sup>71</sup> konnte einen aus einem spezifischen S-Stamm erhaltenen R-Stamm in einen S-Stamm eines anderen Typs umwandeln durch Einwirkung hitzegetöteter Pneumokokken des anderen Stammes. AVERY, MACLEOD und McCARTY<sup>72</sup> haben die Isolierung und Identifizierung des umwandelnden Faktors aus Extrakten von S-Formen des Pneumococcus Typ III durchgeführt und ihn als eine Nucleinsäure vom Des-

oxyribosetyp charakterisiert. Dieser Faktor wirkt ganz spezifisch und erzeugt aus einer beliebigen R-Form eine S-Form des Typs III. Durch die Wirkung des Faktors erlangt der Pneumococcus die Fähigkeit zur Synthese des spezifischen Kapselpolysaccharids des Typs III. Man kann seine Wirkung als genartig ansehen und das spezifische Kapselpolysaccharid als das Folgeprodukt der Genwirkung. Die Analogie, daß eine normale Zelle durch Faktoren wie den BITTNER-Faktor oder das Agens des Hühnersarkoms, in ähnlicher Weise eine Mutation erleidet, die zu Umwandlung oder Ausfall von Fermenten führt, ist naheliegend.

Die Betrachtung der Mitosegifte und der cancerogenen Faktoren als Antibiotica gestattet es, die Wirkung dieser Faktoren einem in der Biochemie erfolgreichem Prinzip einzuordnen. Sie führt in einigen Fällen zur Aufdeckung der spezifischen Angriffspunkte in der Zelle, in anderen zu detaillierter Fragestellung nach der Natur dieser Angriffspunkte. An anderer Stelle<sup>3</sup> wurde die Untersuchung der Mitosegifte als eine „Zellpharmakologie“ bezeichnet. In diese Forschungsrichtung gliedern sich auch die cancerogenen Faktoren ein, als Teile dieser Forschungsrichtung, nicht als Gleiches.

#### Zusatz bei der Korrektur.

Chinone: MEIER, R. und M. ALLGÖWER<sup>73</sup>, MEIER, R. und B. SCHÄR<sup>74</sup> haben mit Chinonen an in vitro gezüchteten Fibroblasten Mitoseschädigungen festgestellt.

Adrenalin: Inzwischen wurde von uns reines Adrenochrom dargestellt, das mit 200  $\gamma$ /ccm an Hühnerherzfibroblasten als Mitosegift wirkt. Wegen der Unbeständigkeit des Adrenochroms benötigt man von diesem Stoff eine größere Menge als an Adrenalin, aus dem Adrenochrom hervorgeht. Damit ist gezeigt, daß zum mindesten ein Teil der Mitosegiftwirkung des bisher unbekanntem wirksamen Oxydationsproduktes des Adrenalins auf das Adrenochrom zurückzuführen ist. Die Existenz anderer wirksamer Verbindungen von der oben angenommenen Art ist damit nicht ausgeschlossen. Die Aufhebung der Wirkung durch Reduktionsmittel und die Unwirksamkeit an der Krebszelle lassen sich durch die Eigenschaften des Adrenochroms deuten. Als Angriffspunkt in der Zelle würde dann nicht der (unbekannte) Rezeptor des Colchicins in Frage kommen, sondern Substanzen mit SH-Gruppen wie im Falle der Chinone. (LETTRE und RIEMENSCHNELDER<sup>75</sup>). Cancerisierung in vitro: EARLE<sup>76</sup> ist die Umwandlung von Mäusefibroblasten in bösartige Zellen durch Züchtung in vitro bei Gegenwart von Methylcholanthren gelungen. Dieser Befund stellt die Annahme der Cancerisierung als einer Umwandlung bei Züchtung unter abnormen Bedingungen in unmittelbare Parallele zu dem analogen Verhalten von Bakterien gegen Antibiotica.

Mutation durch Methylcholanthren: STRONG<sup>77</sup> konnte nachweisen, daß Methylcholanthren bei subcutaner Gabe an Mäuse neben der Erzeugung von Tumoren erbliche Veränderungen bedingt.

### Literatur.

- <sup>1</sup> DUSTIN, A. P.: Arch. exper. Zellforsch. **22**, 395 (1939). — CHODKOWSKI: Protoplasma (D.) **28**, 597 (1937). — <sup>2</sup> LUDFORD: Arch. exper. Zellforsch. **16**, 411 (1936). — <sup>3</sup> LETTRÉ: Naturw. **30**, 34 (1942); **33**, 79 (1946). — <sup>4</sup> WARBURG, O.: Schwermetalle als Wirkgruppen von Fermenten. Berlin: Sängers 1946. — <sup>5</sup> KUHN, R.: Angew. Chem. **55**, 1 (1942). — <sup>6</sup> KUHN, R., C. WEYGAND u. E. F. MÖLLER: Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 1044 (1943). — <sup>7</sup> WEIL-MALHERBE: Biochem. J. **40** (1946). — <sup>8</sup> KLAGES, A.: Angew. Chem. **58**, 41 (1945). — <sup>9</sup> KOSTOFF: Chem. Zbl. **1940 II**, 1495. — <sup>10</sup> SASS: Phytopathologie **27**, 95 (1937); Amer. J. Bot. **25**, 624 (1938). — <sup>11</sup> THOMAS and DREWS: Nature **152**, 564 (1943). — <sup>12</sup> MÜLLER, H. H.: Naturw. **33**, 253 (1947). — <sup>13</sup> HAMMET u. HAMMET: Protoplasma (D.) **13**, 261 (1931); **16**, 253 (1932). — FILDES, P.: Brit. J. exper. Path. **21**, 67 (1940). — <sup>14</sup> BARRON, E. S. G. u. a.: Biochem. J. (Brit.) **41**, 69 (1947). — <sup>15</sup> RAPHINE, L.: Zit. nach JEAN BRACHET, Embryologie Chimique. Paris 1945. — <sup>16</sup> LEHMANN, F. E. u. H. HADORN: Helvet. physiol. Acta **4**, 11 (1946). — LEHMANN, F. E., M. LÜSCHER et W. HUBER: Rev. suisse Zool. **52**, 342 (1945). — HUBER, W.: Rev. suisse Zool. **54**, 61 (1947). — <sup>17</sup> KUHN, R. u. H. BEINERT: Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 904 (1943); **77**, 606 (1944). — <sup>18</sup> WIELAND, H.: Liebigs Ann. **492**, 162 (1931). — <sup>19</sup> QUASTEL, J. H.: Biochem. J. (Brit.) **27**, 1116 (1933). — <sup>20</sup> ALEXEJEV u. RUSSINOWA: Zit. nach Chem. Zbl. **1929 II**, 2055. — <sup>21</sup> BROCK, DRUCKREY u. HERKEN: Arch. exper. Path. **193**, 679 (1939). — <sup>22</sup> SCHUBERT, G.: Kernphysik und Medizin. Göttingen: Muster-Schmidt 1947. — <sup>23</sup> McILWAIN: Biochem. J. (Brit.) **35**, 1311 (1941). — <sup>24</sup> WAGNER-JAUREGG, TH.: Naturw. **31**, 335 (1943). — <sup>24</sup> WAGNER-JAUREGG, TH.: Z. physiol. Chem. **239**, 188 (1936). — <sup>26</sup> LETTRÉ, H. u. R. LETTRÉ: Naturw. **33**, 283 (1947). — <sup>27</sup> SCHÖNHÖFER: Z. physiol. Chem. **274**, (1942). — <sup>28</sup> Vgl. auch C. DITTMAR: Z. Krebsforsch. **53**, 107 (1942). — <sup>29</sup> BRODERSEN, H.: Strahlenther. **73**, 196 (1943). — <sup>30</sup> CASPERSOON: Naturw. **29**, 33 (1941). — <sup>31</sup> TÖRÖ: Arch. exper. Zellforsch. **22**, 1 (1939). — <sup>32</sup> Vgl. die Zusammenfassung von R. PUBERMANN: Angew. Chem. **56**, 253 (1943). — <sup>33</sup> KOSCHARA: Z. physiol. Chem. **240**, 138 (1936); **277**, 284 (1943); **279**, 44 (1943). — <sup>34</sup> TSCHESCHE, R.: Angew. Chem. **59**, 65 (1947). — <sup>35</sup> Zit. nach A. v. KAULLA: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 87. — <sup>36</sup> Vgl. MOORE: J. amer. med. Assoc. **130**, 315. — SHAW DUNN, 1942, Zit. nach Schweiz. med. Wschr. **1944**, 52, 1339. — <sup>37</sup> BAUCH, R.: Naturw. **33**, 25 (1946). — <sup>38</sup> DITTMAR, C. u. H. MAAS: Z. Krebsforsch. **55**, 116 (1944). — <sup>39</sup> LETTRÉ, H.: Angew. Chem. **59** (1947). — <sup>40</sup> LETTRÉ-INHOFFEN: Sterine, Gallensäuren. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — <sup>41</sup> KNAKE, E.: Naturw. **31**, 173 (1943). — <sup>42</sup> Vgl. WERLE, E.: Angew. Chem. **56**, 141 (1943). — <sup>43</sup> SCHÖFF, C.: Angew. Chem. **50**, 779, 797 (1937). — <sup>44</sup> KISCH, B.: Biochem. Z. **237**, 226 (1931). <sup>45</sup> GREEN: Biochem. J. (Brit.) **29**, 1983 (1935); **30**, 629 (1936); **31**, 596 (1937). — <sup>46</sup> WARBURG, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Springer 1926. — <sup>47</sup> EULER, v. u. SKARZYNSKI: Biochemie der Tumoren. Stuttgart: Ferdinand Enke 1942. — <sup>48</sup> CRAMER, H.: Med. Klin. **41**, 16, 337 (1946). — <sup>49</sup> EICHLER, P.: Ärztl. Wschr. **1947**, 464. — Dtsch. Gesdhwes. **1947**. — <sup>50</sup> MÖLLENDORFF, W. v.: Z. Zellforsch. **29**, 706 (1939); **32**, 45, 445 (1941). — <sup>51</sup> BLAKESLEE: C. Acad. Sci. Par. **205**, 476 (1937). — Amer. J. Bot. **26**, 163 (1939). — <sup>52</sup> SHMUCK u. KOSTOFF: C. Acad. Sci. UdRSS. **23**, 263 (1939). — SHMUCK u. GUSSEVA: C. r. Acad. Sci. UdRSS. **24**, 441 (1939). — <sup>53</sup> LEVAN u. OESTERGREEN: Hereditas (Schwd.) **29**,

- 381 (1943). — OESTERGREEN: Hereditas (Schwd.) **30**, 429 (1944). — <sup>54</sup> Nach KREMANN, R.: Zusammenhänge zwischen physikalischen Eigenschaften und chemischer Konstitution. Dresden: Theodor Steinkopff 1943. — <sup>55</sup> LEVAN, A.: Hereditas (Schwd.) **25**, 87 (1939). — <sup>56</sup> BAUCH, R.: Naturw. **29**, 503, 668 (1941); **30**, 263, 420 (1942). — Wschr. Brauerei, **1942**, H. 1/2. — Ber. dtsh. bot. Ges. **40**, 42 (1943). — Arch. Mikrobiol. **13**, 352 (1944). — <sup>57</sup> Mottram: Nature **145**, 184 (1940). — <sup>58</sup> DRUCKREY: Naturw. **30**, 734 (1942). — <sup>59</sup> EULER, v.: Z. physiol. Chem. **277**, 18 (1942). — <sup>60</sup> HAMPERL: Klin. u. Prax. **1**, 186 (1946). — <sup>61</sup> SHMUCK u. GUSSEVA: C. r. Acad. Sci. UdRSS. **29**, 316 (1940). — <sup>62</sup> LETTRÉ u. DELITZSCH: Diss. Göttingen 1946. — <sup>63</sup> PETT: Biochem. J. (Brit.) **29**, 937 (1935); **30**, 1438 (1936). — <sup>64</sup> DOMAGK u. HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen. Leipzig: S. Hirzel 1944. — KLIMMER: Dtsch. Gesdhwes. **1946**, 753. — DAVIES, HINSHELWOOD and PRYCE: Trans. far. Soc. **40**, 397 (1944). — MILLER and BOHNHOFF: J. amer. med. Assoc. **130**, 485. — <sup>65</sup> BAUER, K. H.: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Berlin: Springer 1928. — <sup>66</sup> TAKIZAWA, N.: Chem. Zbl. **1941 I**, 653. — <sup>67</sup> LETTRÉ, H.: Z. physiol. Chem. **281**, 117 (1944); **282**, 61 (1945). — <sup>68</sup> CLAR, E.: Aromatische Kohlenwasserstoffe. Berlin: Springer 1941. — <sup>69</sup> POURBAIX u. DE CLERK: Acta biol. belgica **1**, 20 (1942). — <sup>70</sup> HADDOW, A.: Nature **154**, 194 (1944). — <sup>71</sup> GRIFFITH, F.: Rep. Public Health (Brit.) **18**, 1 (1923). — J. Hyg. (Brit.) **27**, 113 (1928). — <sup>72</sup> AVERY, MacLEOD and McCARTY: J. exper. Med. **79**, 137 (1944). — MORGAN: Nature **153**, 763 (1944). — <sup>73</sup> MEIER, R. u. M. ALLGÖWER: Experientia (Schw.) **1**, 57 (1945). — <sup>74</sup> MEIER, R. u. B. SCHÄR: Experientia (Schw.) **3**, 358 (1947). — <sup>75</sup> LETTRÉ u. RIEMENSCHNEIDER: Diplomarbeit. Göttingen 1947/48. — <sup>76</sup> EARLE, W. R.: J. nat. Canc. Inst. (Am.) **4** (1943). — <sup>77</sup> STRONG, L. C.: Proc. nat. Acad. Sci. (Am.) **31**, 290 (1945).