

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 11 (1955)

Heft: 4-5

Artikel: Gesichtspunkte und Versuche über die krebsige Umwandlung der Zellen

Autor: Rondoni, P.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307222>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 15.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano
Direttore Generale: Prof. P. Rondoni

Gesichtspunkte und Versuche über die krebsige Umwandlung der Zelle

Von **P. Rondoni**, Mailand

Ein grundlegendes Problem der heutigen Krebsforschung betrifft den Wirkungsmechanismus der zahlreichen bekannten und noch unbekannteren krebserrregenden Agentien. Was spielt sich in einer Zelle unter Einwirkung gewisser Stoffe oder ionisierender Strahlen ab, damit sie die Prägung einer bösartigen Zelle erhält? Es ist fraglich, ob alle krebserrregenden Agentien nach dem selben Mechanismus wirken; es ist nämlich wohl möglich, daß das sicherlich komplizierte System der inneren Zellregulatoren, das die Vorgänge der Differenzierung und der Teilung beherrscht, an verschiedenen Punkten getroffen und gestört werden kann, wobei das Endresultat dasselbe sein dürfte, d. h. die krebsige Umwandlung. Wir müssen uns vorläufig mit der Erforschung einiger paradigmatischer Fälle begnügen, die einer experimentellen Bearbeitung am leichtesten zugänglich sind, wie z. B. die Krebs erzeugung durch aromatische Kohlenwasserstoffe oder durch Azofarbstoffe. Man darf im allgemeinen sagen, daß der Angriffspunkt der Krebsagentien die Zellproteine sind: die krebsige Umwandlung muß irgend ein Protein- oder Nucleoproteinsystem betreffen. Wir wissen aber, daß einige krebserrregende Stoffe (z. B. gewisse aromatische Kohlenwasserstoffe) beinahe wasserunlöslich sind, und es entsteht die Frage, wie solche Stoffe in ein Cytoproteinsystem gelangen können. Wahrscheinlich finden solche Agentien ihren Weg durch die Zellipoide, die wenigstens bei gewissen Typen der Krebsentstehung einige Veränderungen erleiden dürften.

Ich habe früher (1931) von Lipoidolyse gesprochen, um einen wahrscheinlichen Umbau einiger lipoidalen Zellbestandteile zu bezeichnen, der die Krebsentstehung begleitet bzw. derselben vorangeht: Veränderungen der Verteilung und Orientierung gewisser Lipoid- und Sterinmoleküle an den Zellen- oder Zellorganellenoberflächen, Desorganisation gewisser Strukturipoide, im allgemeinen Veränderungen mehr physikalischer als chemischer Art, wie sie schon etwa bei der Zellteilung oder auch bei der Eisegmentierung und Befruchtung usw. bekannt sind. Auch die Loslösung lipoidaler Gruppen aus gewissen Loci des Peptid-

kettennetzes könnte neue Verbindungen unter den Ketten gestatten und neue strukturelle Verhältnisse ebenso wie neue Kraftfelder im Molekulargerüst des Protoplasmas im Sinne von Frey-Wyssling entstehen lassen. Nach spezifischen lipoidalen Bestandteilen oder einem eigenartigen Gemisch der Lipide im Krebsgewebe ist mit den Methoden der Immunitätsforschung gesucht worden (*H. Sachs, Hoyle*). Die positiven Resultate waren stets sehr dürftig. Jedenfalls ist es wahrscheinlich, daß viele fettlösliche Stoffe, gleichgültig ob sie krebserregend wirken oder nicht, insbesondere wenn sie große steife Moleküle darstellen, einen ähnlichen Umbau der Struktur lipide hervorrufen; aber der entscheidende Wirkungsmechanismus muß tiefer im Zellgefüge gesucht werden.

Ein Krebsagens soll mit gewissen Makromolekularbestandteilen des Protoplasmas reagieren, und zwar entweder mit den Peptidketten bzw. ihren Seitenketten *oder* mit gewissen prostetischen Gruppen, insbesondere mit der Nucleinsäure. *Boylard* ist für die letztere Annahme eingetreten, während *E. C. Miller* und *E. C.* und *J. A. Miller* die Bindung von Benzpyrenderivaten und Azoverbindungen an Organeisweiß nachgewiesen haben. Die Ergebnisse von *Wiest* und *Heidelberger*, welche mit an 9,10-C durch C¹⁴ markiertem Dibenzanthracen arbeiteten, sprechen für die Bindung des Kohlenwasserstoffes an Protein und Nucleoprotein, aber nicht an Nucleinsäure allein. Es kann wohl sein, daß verschiedene Krebsagentien verschiedene Angriffspunkte im Protoplasma finden. Es gibt eine Reihe von Arbeiten, die die Annahme einer Bindung der krebserregenden Kohlenwasserstoffe an SH-Gruppen von Proteinen nahelegen. Ohne auf ältere Beobachtungen einzugehen, seien hier bloß die Ergebnisse unserer Versuche (*Rondoni* und *Bassi*, 1948, *Rondoni*, 1949, *Rondoni* und *Barbieri*) erwähnt, welche die hemmende Wirkung von solchen Stoffen auf Kathepsine (Autoproteolyse) betreffen. Wir wissen, daß solche Enzyme, die in der klassischen Autolyseversuchsordnung wirken, von SH-Verbindungen (z. B. von Cystein) aktiviert werden und daß die Stoffe, welche SH-Gruppen blockieren oder in irgendeiner Weise maskieren, solche SH-aktivierte Enzyme hemmen.

Eine Reihe von krebserregenden und inaktiven Kohlenwasserstoffen wurde auf ihre hemmende Wirkung auf die Autoproteolyse (Kathepsinwirkung) im Pferdeleberextrakt geprüft. Wenige andere chemische Krebsagentien wurden ebenfalls geprüft (siehe Tab. 1).

Ein Blick auf Tab. 1 gestattet festzustellen, daß krebserregende Wirkung und proteolysehemmende Fähigkeit im allgemeinen zusammenreffen, daß also die biologisch unwirksamen Stoffe die Autoproteolyse nicht oder kaum hemmen.

Diese und ähnliche Versuche wurden mehrmals wiederholt, und zu

Tabelle 1
Autoproteolyse in Leberextrakt

Krebserregender Stoff	Wirkung auf Proteolyse	Biologische Aktivität
Benzpyren	++	ca
Methylcholanthren	++	ca
Pyren	0	Non-ca
Anthracen	0	Non-ca
Phenanthren	0	Non-ca
Perylen	0	Non-ca
1, 2, 5, 6-Dibenzacridin	0	Schw. H.
1, 2, 5, 6-Dibenzanthracen	++	ca
3, 4, 5, 6-Dibenzphenanthren	0	Non-ca
1, 2-Dimethylchrysen	+	Schw. H.
1, 2, 5, 6-Dibenzfluoren	-+	ca
9, 10-Dimethyl-1, 2-Benzanthracen	-+	ca
Acenaphthanthracen	-+	Non-ca/Schw. H.
Acetylaminofluoren	++	ca
o-Aminoazotoluen	-+	ca

Wirkung auf Proteolyse:

- ++ = deutliche Hemmung
- + = schwache Hemmung
- + = Hemmung der Cysteinaktivierung
- 0 = keine Hemmung

Biologische Aktivität:

- ca = krebserregend
- Schw. H. = schwache Hemmung
- Non-ca = nicht krebserregend

unserer unangenehmen Überraschung fiel die Prüfung auf hemmende Wirkung der biologisch aktiven Kohlenwasserstoffe hin und wieder *negativ* aus. Auch in der Literatur finden sich widersprechende Resultate. Erst eine Arbeit von *Mills* und *Wood* brachte eine sehr annehmbare Erklärung der nicht eindeutigen Ergebnisse: Eine im Dunkel aufbewahrte Benzpyrenprobe hemmt ein sulfhydrylaktiviertes Enzym (Urease) nicht, während der Kohlenwasserstoff, wenn er während längerer Zeit dem Tageslicht ausgesetzt worden ist, eine hemmende Wirkung besitzt. Diese Wirkung ist wahrscheinlich einem Oxydations- und Kondensationsprodukt des Bzp. zuzuschreiben. Übrigens sprechen auch einige In-vivo-Versuche für eine Blockierung oder Überdeckung der SH-Gruppen durch einige krebserzeugende Kws. So scheint bei Ratten eine Abnahme der nach *Mirsky* und *Anson* titrierbaren SH-Gruppen in einer wasserlöslichen Proteinfraction der Leber (Ratten) nach intravenöser Bzp.-Injektion vorzukommen (*Rondoni* und *Boretti*).

Wood und *Kraynak* fanden ebenfalls eine Abnahme der SH-Gruppen in Blut und Serum (Kaninchen und Hunde) nach intravenöser Verabreichung von Benzpyren.

Nach solchen Beobachtungen ist eine nicht besser definierbare Interaktion zwischen SH-Gruppen des Protoplasmas und gewissen sehr wirk-

samen Krebsagentien sehr wahrscheinlich, was einen weiteren Beitrag zur großen biochemischen Bedeutung dieser Gruppen liefern dürfte (Aktivierung einiger Enzyme, Funktion des Coenzym A, Muskelstoffwechsel, Interaktion mit ionisierenden Strahlen usw.).

Nicht nur chemische Beziehungen der krebserregenden Stoffe zu einigen Zellproteinen, sondern auch solche physikalischer Natur dürfen in Betracht gezogen werden, und zwar im Sinne der sogenannten Elektronentheorie, die von *O. Schmidt* begründet und von verschiedenen Forschern weiter ausgebaut wurde. Ohne auf die diesbezüglichen Arbeiten der Literatur einzugehen (siehe bei *Coulson*), seien hier die eigenen Versuche (mit *Mayr* und *Gallico*, 1949) über die magnetische Empfänglichkeit (Diamagnetismus) einiger krebserregender und nicht krebserregender Stoffe erwähnt. Diese physikalische Eigenschaft (χ) hängt bekanntlich von der Verteilung der π -Elektronen im Molekül der aromatischen Stoffe ab und kann theoretisch nach *Pacault* berechnet werden (nach der Lage der Doppelbindungen usw.). Wir haben sie experimentell nach *Mayr* bestimmt (siehe Tab. 2). Alle Werte waren auf Wasser ($\chi = 0,72 \times 10^{-6}$) bezogen.

Tabelle 2
Magnetische Empfänglichkeit (χ)

Stoffe	$\chi \cdot 10^6$			Biologische Aktivität
	Berechneter Wert	Gefundener Wert	Zahl der Bestimmungen	
Methylcholanthren	-0,75	-0,68 \pm 0,04	48	Krebs
3, 4-Benzpyren	-0,73	-0,59 \pm 0,06	36	Krebs
Acenaphthanthracen	-0,73	-0,73 \pm 0,03	48	Nicht-Krebs oder schw. Krebs
Acetylaminofluoren	-0,66	-0,63 \pm 0,02	48	Krebs
Perylen	-0,68	-0,69 \pm 0,03	42	Nicht-Krebs
1, 2, 5, 6-Dibenzfluoren	-0,73	-0,69 \pm 0,03	42	Krebs
3, 4, 5, 6-Dibenzphenanthren	-0,72	-0,73 \pm 0,03	48	Nicht-Krebs
o-Aminoazotoluen	-0,64	-0,61 \pm 0,02	36	Krebs

Die Tabelle zeigt, daß die berechneten und die experimentell gefundenen Werte von χ bei den nicht cancerogenen Kohlenwasserstoffen übereinstimmen, während die letzteren bei den krebserregenden Stoffen im Vergleich zu den ersteren mehr oder weniger zurückbleiben. Eigentlich gibt es keine absolute Regelmäßigkeit, indem z. B. leicht aktive Stoffe sich wie die inaktiven verhalten und die Abweichungen der gefundenen Werte der biologischen Wirksamkeit nicht ganz genau parallel läuft. Das Verhalten der cancerogenen Stoffe dürfte auf eine unregelmäßige Verteilung der beweglichen π -Elektronen hindeuten, d. h. auf

eine Anhäufung an gewissen Punkten des Moleküls mit Verdünnung der Elektronenwolke an anderen Punkten. Ein Verdichtungszentrum stellt ein energiereiches Gebiet des Moleküls dar, welches gewisse Protoplasmabestandteile zu beeinflussen imstande ist. *Rondoni* u. Mitarb. (1949 b) haben das Verhalten von ζ auch bei gewissen synthetischen Steroiden studiert und im allgemeinen eine Übereinstimmung von berechneten und gefundenen Werten festgestellt. Nur bei einem stark östrogen wirkenden Stoff wurde ein deutliches Zurückbleiben der experimentellen Werte gefunden. Es ist zweifelhaft, ob die Elektronentheorie auf alle krebs-erregenden Agentien anwendbar ist; es ist aber wohl denkbar, daß gewisse Stoffe, deren Moleküle Zentra mit starker Ladung besitzen, sehr leicht Energie auf Proteinsysteme übertragen können, wobei in diesem System gewisse Gleichgewichte gestört werden, dies um so mehr, als die Proteinmoleküle sehr wahrscheinlich molekulare Elektronenbahnen enthalten (*Szent-Györgyi*) und vielleicht auch ein Elektronenaustausch zwischen den Molekülen zu vermuten ist (*Evans* und *Gergely*).

Eine große Menge von Arbeiten, die bis 1947 von *Toennies* resümiert worden sind, beschäftigt sich mit den Veränderungen der Eiweißkörper und der Nucleinsäuren bei Tumoren; aber die Ergebnisse sind vorläufig trotz der Anwendung der verschiedensten Methoden spärlich geblieben. Einige orientierende Versuche habe ich (1941) nach einer sehr einfachen Methode ausgeführt: Das Gewebe wurde mit 10%iger NaCl-Lösung extrahiert und diese lösliche Proteinfraction bei verschiedenen Temperaturen erwärmt, so daß nephelometrisch eine Trübungskurve bestimmt werden konnte: gewisse Unterschiede zwischen den Trübungskurven aus normalen und Tumorgeweben konnten erkannt werden. Diese Methode wurde von *Bassi* und *Bernelli-Zazzera* weiter ausgebaut und bei Extrakten aus normalen Rattenlebern, aus regenerierenden Rattenlebern, aus Lebern von mit einer besonderen Karotten-Reis-Diät unter Zusatz von Dimethylaminoazobenzol (DAB) gefütterten Ratten angewandt. Sehr bald nach Beginn der Verabreichung der Azoverbindung beobachtet man eine starke Abnahme der Hitzegerinnbarkeit der untersuchten wasserlöslichen Proteinfraction (niedrigere Trübungskurve); eine solche Abnahme dauert lange nach Aufhören der Azoverbindungsfütterung noch an. Nach Entstehung des Hepatomes kann sie anhalten oder allmählich verschwinden. Diese Verminderung der thermischen Gerinnbarkeit einer Eiweißnucleinsäurefraction darf vielleicht auf eine schützende Wirkung des DAB zurückgeführt werden; es ist nicht leicht zu ersehen, ob Beziehungen zur krebsigen Entartung bestehen. Die regenerierende Leber ergibt eine höhere Trübungskurve als Ausdruck einer stärkeren Fällbarkeit der betreffenden Proteinfraction. In der-

selben Arbeit von *Bassi* und *Bernelli-Zazzera* wurde auch der Aminosäuregehalt der Hydrolysate aus der Leber von normalen und mit DAB behandelten Ratten untersucht (bidimensionelle Papierchromatographie), aber es konnten keine deutlichen Unterschiede festgestellt werden. Auch hier herrschen in der Literatur sehr widerspruchsvolle Meinungen, wobei ich der Auffassung Ausdruck geben möchte, daß gewisse Unterschiede im Aminosäurespiegel der Tumorproteine im Vergleich zu den Proteinen aus dem entsprechenden normalen Organ auf die nekrotischen Vorgänge im Tumor, Aufsaugung von Autolysenprodukten, Blutungen, Blutserumimbibition usw. zurückzuführen sind. Was den Stickstoffmetabolismus anbetrifft, darf nur behauptet werden, daß er sehr rege ist und der Tumor als Stickstoffsfalle wirkt, indem der Einbau der Aminosäuren und die Proteinsynthese wie bei jedem Wachstumsvorgang rasch vor sich gehen.

Ein technisches Mittel zur Erforschung der Eiweißkörper kann von der Infrarot-Spektrographie geliefert werden: die Absorptionsbanden im Infrarot drücken das Trägheitsmoment der Moleküle in ihrer Achsendrehung, die Festigkeit der Bindungen gewisser Gruppen und die allgemeine Gestaltung der Moleküle aus (Drehungs- und Schwingungsspektren). Das Studium der Eiweißkörper ist aber besonders schwierig wegen der Komplexität der großen Moleküle. Die Schwierigkeit ist bei den Proteinlösungen, der starken Infrarotabsorption des Wassers zufolge, besonders groß.

Ich möchte unter anderen die Arbeiten von *Lenormant* zitieren, welche verschiedene Fragen der Proteinchemie illustriert haben (Denaturierungsvorgänge, Eiweißkörper in lebenden Zellen, Behandlung der Proteine mit schwerem Wasser usw.). Was die Geschwülste anbetrifft, müssen wir die Arbeit von *Blout* und *Mellors* erwähnen, welche in Paraffin eingebetteten ebenso wie in trocken gefrorenen Tumorgewebe Spektren fanden, die eine Zunahme der Nucleinsäuren ausdrücken sollen. Eine ausführliche Studie über menschliche und Maus-tumoren stammt von *Woernley*, der das Gebiet der Infrarotspektren von 8–11 μ besonders untersuchte; vergleichsweise wurden verschiedene Normalgewebe studiert; eine Zunahme der Absorption in diesem Spektralgebiet wurde überall dort festgestellt, wo eine Anreicherung an Kernen und Nucleinsäuren anzunehmen war. Unter meiner Leitung haben *Ceselli* und *Guzzi* Schnitte von in Paraffin eingebetteter Leber von normalen und mit DAB gefütterten Ratten studiert. Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden vom Beginn der hepatomerregenden Behandlung an zu verschiedenen Zeiten untersucht; auf solche Weise konnten die Veränderungen im prä-cancerösen Stadium festgestellt werden. Außerdem gestattete die Wahl

des Versuchsmaterials einen Vergleich des Tumorgewebes mit dem normalen Ursprungsgewebe. Diese beiden Bedingungen waren bei den Untersuchungen anderer Autoren im allgemeinen nicht erfüllt. Dies erklärt wohl, warum *Ceselli* und *Guzzi* etwas abweichende Resultate bekamen, indem sie während der langen DAB-Fütterung im Spektralgebiet 9-11 μ eher eine Abschwächung der die Nucleinsäure bezeichnenden Banden feststellten, welcher nur in den letzten Behandlungsperioden, etwa bei der Hepatombildung, eine Verstärkung folgt. Wir möchten diesen Befund so erklären, daß der krebsigen Umwandlung des Gewebes ein langdauernder Umbau der Zellbestandteile vorangeht, wobei gewisse Nucleinsäurefraktionen entweder depolymerisiert werden oder mit anderen Proteinfractionen in Beziehung treten und infolgedessen ihre Absorptionsbanden reduziert oder nach anderen Spektralgebieten verschoben werden, wo sie nicht mehr erkennbar sein dürften. Wir können also vermuten, daß während des präcancerösen Zustandes eine tiefgreifende Desorganisation gewisser Makromoleküle stattfindet, welche die krebsige Umwandlung durch eine neue makromolekulare Organisation vorbereitet.

Es gibt viele bedeutsame Gründe anzunehmen, daß die krebsige Umwandlung nicht die rein chemische Spezifität der Proteine betrifft, sondern eher die innere Gestaltung oder Architektur der Moleküle, d. h. die Raumlagerung der Peptidketten, die Beziehungen der Ketten zueinander, die Art und Weise der Faltung der einzelnen Ketten, also die von *Haurowitz* genannte Faltungsspezifität, die der chemischen Spezifität übergeordnet ist. Außerdem müssen vielleicht intermolekulare Verhältnisse in Betracht gezogen werden. So wird grundsätzlich die tridimensionelle Struktur des Molekulargerüsts des Protoplasmas von den Krebsagentien besonders deformiert. Ultrastrukturelle Verhältnisse sollten m. E. besonders berücksichtigt werden. Ich möchte annehmen, daß unter der Einwirkung der Krebsagentien eine Desorganisation, vielleicht eine Vereinfachung der tridimensionalen Struktur in der Weise stattfindet, daß den synthetischen Kräften ein neues, ebenfalls tridimensionelles Vorbild auferlegt wird, das sich in der Zellsippe durchsetzt und wie ein neuer abnormer innerer Organisator verhält. Ich möchte mit *Powell* darin übereinstimmen, daß die krebsige Zellveränderung hauptsächlich eine Desorganisation des sogenannten «Zellskeletts» darstellt. Man darf auch den neuen pathologischen inneren Organisator, d. h. das neu-entstandene tridimensionelle Vorbild, als endogenes Virus betrachten, natürlich ohne jeglichen Zusammenhang mit mikrobiologischen Auffassungen; man könnte aber auch das neue strukturelle Modell, das nunmehr die Synthesen beherrschen soll, als ein abnormes Gen betrach-

ten, dessen Lokalisierung, sei sie im Kern oder im Cytoplasma, vorläufig unbekannt bleibt.

Die Annahme ist wahrscheinlich gerechtfertigt, daß die die Bösartigkeit bestimmende Umprägung der Protoplasmastruktur auf einem Niveau stattfindet, welches ungefähr demjenigen der Antikörperbildung entspricht. Tatsächlich sind die Antikörper Moleküle der Blutplasmaglobuline, deren Oberflächen sozusagen das negative Gepräge der determinanten Gruppen der Antigene tragen. Es handelt sich um eine Veränderung, welche während der Globulinsynthese stattfindet und welche die Raumlagerung und die Knäuelbildung der Peptidketten betrifft, also die «folding specificity» (*Haurowitz*), nicht den Bestand an Aminosäuren und wahrscheinlich auch nicht ihre Reihenfolge den Ketten entlang. Auch hier sind wir nicht mit der bloß chemischen, atom-molekularen Zusammensetzung beschäftigt, sondern mit einem höheren strukturellen Niveau, welches die Gestaltung der Moleküle betrifft und eher einer ultrastrukturellen Veränderung ähnlich sein dürfte. Die Reaktion der Antikörper mit dem Antigen verwirklicht zweifelsohne ein ultrastrukturelles Gebilde (Coacervat, Konglomerat und Netzbildung).

Einige Versuche schienen auf eine gewisse Störung oder Hemmung der experimentellen Krebsbildung durch Immunisierung gegen verschiedenartige Antigene und Antikörperbildung hinzuweisen, als ob die Antikörperbildung der krebsigen Umwandlung gegenüber kompetitiv wirke, indem beide Vorgänge sich im Protoplasma auf derselben strukturellen Stufe abspielten. Natürlich setzt die Krebsentstehung einen viel schwereren Eingriff in das Zellschicksal voraus, indem hier eine tief entartete Protoplasmaart aufgebaut wird, welche sich im Zellstamm weiter reproduziert, etwa wie im autokatalytischen Selbstvermehrter. Es sei bemerkt, daß von einigen Forschern (*Jordan*) auch Antikörper als Selbstvermehrter betrachtet werden und daß sogar Proteinmoleküle im allgemeinen zu Induktionsvorgängen neigen, die sich in einem Proteinsystem als Kettenreaktionen auswirken können («Cannibalismus» der Proteinmoleküle nach *Astbury* u. Mitarb.).

Ich möchte die bei der krebsigen Entartung zustande kommende Veränderung gewisser Proteinsysteme mit einem sehr bekannten physikalisch-chemischen Vorgang vergleichen, d. h. mit der Eiweißdenaturierung. Hier auch haben wir mit einem Molekülumbau zu tun, wobei gewisse spezifische Strukturen verloren gehen, ein mehr zufälliger Zustand des Systems verwirklicht wird (mit starkem Entropiezuwachs) und gewisse Atomgruppen (mit besonderer chemischer Funktion) verschoben und exponiert werden können.

Die krebserrregenden Agentien wären also als denaturierende Agentien

eigener Art zu betrachten, welche gewisse Proteinsysteme (bzw. Nucleoproteine) angreifen und dort einen besonderen molekulären Umbau hervorrufen, woraus ein neues Modell für die weitere Synthese entsteht. Die Vereinfachung der Struktur dürfte dazu beitragen, die synthetischen Vorgänge zu beschleunigen.

Auf Grund der von verschiedenen Forschern festgestellten und von uns bestätigten starken Abnahme der Katalasewirksamkeit im Tumorgewebe können wir dort eine hohe Konzentrierung von Wasserstoff-superoxyd vermuten; und auf Grund unserer früheren Arbeiten (*Rondoni* und *Pozzi*; *Rondoni*, *Rondoni* und *Bassi*, 1951) über einen gewissen Proteinsystemen gegenüber aggregierenden Effekt des H_2O_2 wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, daß der Katalasemangel und die damit bedingte Anhäufung von H_2O_2 eine gewisse Bedeutung für die mit der Krebsentstehung verknüpften Umbauvorgänge an den Zellproteinen besitzen dürfte (*Rondoni*).

Tatsächlich wurde von *Rondoni* und *Cudkowicz* bei einigen transplantablen Maus- und Rattentumoren ein hoher Gehalt an H_2O_2 beobachtet. Später hat *Cudkowicz* Untersuchungen an Lebergewebe von Ratten untersucht, und zwar: von 1. Ratten, die mit einer normalen Coward-Diät gefüttert wurden; 2. Ratten, die bei Verabreichung von Azoverbindungen die Hepatombildung begünstigende bzw. gestattende Karotten-Reis-Lebertran-Diät erhielten; 3. Ratten, die solche Karotten-Reis-Lebertran-Diät mit Zusatz von Dimethylaminoazobenzol erhielten; 4. Ratten bei normaler Coward-Diät mit Zusatz von Dimethylaminoazobenzol. Die Ergebnisse können so zusammengefaßt werden: Die besondere die Hepatombildung begünstigende mangelhafte Diät bringt im Lebergewebe schon frühzeitig eine Zunahme des H_2O_2 -Gehaltes hervor; der Zusatz von DAB übt keine weitere Wirkung aus. Die Katalaseaktivität nimmt ebenfalls zu, wahrscheinlich als Reaktion auf Anhäufung des Peroxyds die ganze präcanceröse Periode hindurch. Erst mit der Krebsbildung fällt der Katalasegehalt. Man darf sagen, daß in diesem Fall ebenso wie bei den infrarot-spektrographischen Untersuchungen die präcancerösen Veränderungen den Veränderungen des ausgebildeten Tumors teilweise entgegengesetzt sind.

Der Krebs entspricht einem Fehltritt in der Proteinsynthese, wobei ein den differenzierenden und regulatorischen Reizen mehr oder weniger unempfindliches Protoplasma aufgebaut wird. Ich möchte den viel diskutierten Glycolysegvorgängen keine große Bedeutung beimessen, d. h. einem Stoffwechseltypus, der einfach eine Schädigung der Zelle ausdrückt. Beim Krebswachstum sind nicht die energieliefernden Vorgänge, sondern die Art der Verwendung der Energie im Auge zu behalten. Der

von vielen Forschern gewürdigte anaerobe Stoffwechsel darf als eine sekundäre Erscheinung betrachtet werden, die aber keine pathogene Bedeutung besitzen dürfte. Vor mehreren Jahren hat *Deotto* die Krebsbildung durch Teerpinselungen am Kaninchenohr mit genauen Messungen des O₂-Verbrauchs und der CO₂-Bildung verfolgt (Analyse der Blutgase im arteriellen Blut und im vom Ohr zurückfließenden venösen Blut, bei Messung des Blutvolumens pro Zeiteinheit). *Deotto* hat stets eine kolossale Zunahme der Oxydationsvorgänge festgestellt, und zwar bis zum histologisch erkennbaren Ausbruch des Krebswachstums (siehe Tab. 3).

Tabelle 3
O₂-Verbrauch und CO₂-Bildung in der mit Teer bepinselten und in der unbehandelten Ohrmuschel des Kaninchens

Kaninchen	Tage nach der letzten Teerung	O ₂ -Verbrauch und CO ₂ -Bildung pro 100 mg Organ in 1 Minute				CO ₂ /O ₂	
		Normales Organ		Geteertes Organ		Normales Organ	Geteertes Organ
		O ₂	CO ₂	O ₂	CO ₂		
4	1	49,24	43,45	418,7	304,8	0,88	0,73
5	6	232,1	166,6	333,0	164,3	0,72	0,49
6	1	—	—	353,5	263,2	—	0,74
7	7	31,21	—	394,6	282,2	—	0,715
9	3	159,7	241,2	638,6	529,1	1,51	0,82
10	2	41,02	—	307,1	100,7	—	—
12	10	79,66	68,27	281,8	251,5	0,86	0,89
13	10	32,55	32,52	266,8	257,8	0,999	0,966

Es wäre sehr schwierig, eine Anaerobiose als maßgebend für das autonome Wachstum zu betrachten. Höchstens könnten die kleinen Metabolite, die aus der Glykolyse stammen, als Bausteine – natürlich erst nach genügender Stickstoffbindung (Aminierung usw.) – für die Proteinsynthese dienen und sie erleichtern; aber eine Erklärung für die falsche Bahn der synthetischen Vorgänge ist damit nicht gegeben.

Eine große Aufmerksamkeit wird heutzutage den morphologischen und chemischen Eigenschaften der endoplasmatischen Gebilde der normalen und der Geschwulstzelle gewidmet. Die Resultate solcher Untersuchungen sind im allgemeinen so zusammenzufassen, daß die bösartige Geschwulstzelle meistens regressive Charaktere aufweist. So zeigt sie z. B. nach den neuesten elektronenmikroskopischen Untersuchungen von *Giesecking* und *Schümmelfeder* eine unvollständige Ausbildung der endoplasmatischen Strukturen (Mitochondrien, Doppelmembranen). Meine Mitarbeiter, *Cudkowicz* und *Clerici*, haben die Leberzellen von normalen und mit DAB gefütterten Ratten auf ihre Mitochondrien-

morphologie elektronenmikroskopisch untersucht und insbesondere das Verhalten dieser Organellen hypotonischen Lösungen gegenüber studiert. Die Mitochondrien wurden wie üblich durch fraktionierte Zentrifugierung erhalten; die technischen Einzelheiten sollen später in einer ausführlichen Arbeit bekannt gemacht werden. Außerdem wurde die Bereitschaft der Mitochondrien, einige Enzyme unter der Einwirkung der Hypotonie freizumachen, untersucht. Die Versuche sind noch im Gange. Es sei hier vorläufig berichtet, daß die Mitochondrien der Geschwulstzelle viel kleiner und wie geschrumpft erscheinen. Sie stellen im Vergleich mit den normalen Organellen wahrscheinlich starre Gebilde dar. Während die normalen Mitochondrien in hypotonischer Lösung schwellen und teilweise desorganisiert werden, bleiben die aus Hepatomen stammenden Mitochondrien in hypotonischer Lösung beinahe unverändert. Die enzymatischen Versuche sind noch nicht abgeschlossen und erlauben vorläufig noch keine sicheren Schlüsse.

Die Mitochondrien sind der Sitz von oxydoreduktiven Vorgängen; wahrscheinlich findet der Grundvorgang der Krebsentstehung nicht in ihnen, sondern im übrigen Cytoplasma (Mikrosomen?) oder im Kern statt. Wir sind von einer vollständigen Aufklärung der biologischen Bösartigkeit noch weit entfernt; wir besitzen aber einige partielle Kenntnisse und einige Arbeitshypothesen, welche durch mühsame Forschung geprüft werden sollten.

Zusammenfassung

Die zahlreichen Krebsagentien können durch verschiedene Wirkungsmechanismen eine bösartige Umwandlung der Zelle hervorrufen. Wir müssen uns mit dem Studium einiger paradigmatischer Fälle begnügen. Die bekannten aromatischen Kohlenwasserstoffe und andere lipidlösliche Stoffe dürften auf dem Wege der Zellenlipide in die Zelle eintreten und einen Umbau dieser Struktur lipide (Lipoidolyse) zustande bringen. Aber für alle Agentien ist eine Einwirkung auf gewisse Proteine oder Nucleoproteine anzunehmen. Viele Tatsachen sprechen für eine Interaktion der krebserregenden aromatischen Kohlenwasserstoffe mit SH-Gruppen der Protoplasmaproteine (In-vitro- und In-vivo-Versuche). Einwirkungen physikalischer Natur können auch angenommen werden (Elektronentheorie und magnetische Empfänglichkeit einiger Krebsagentien). Eine abnorme Verteilung der beweglichen π -Elektronen im Molekül der aromatischen Krebsagentien scheint zu bestehen.

Die thermische Fällbarkeit einer wasserlöslichen Proteinfraction von Normal- und Tumorgeweben (Leber von mit Azoverbindungen gefütterten Ratten) ist untersucht worden. Kein Unterschied im Amino-

säuregehalt des krebsigen und des normalen Muttergewebes (Rattenleber) kann festgestellt werden.

Bei Infrarotspektrographie zeigt sich im präcancerösen Stadium eine Abschwächung und bei der darauffolgenden Hepatombildung eine Zunahme der auf Nucleinsäure zurückführenden Banden.

Die krebsige Umwandlung betrifft nicht die rein chemische Zusammensetzung, sondern eher die «Faltungsspezifität» und die innere Architektur der Proteinmoleküle sowie intermolekulare Verhältnisse, also eher die Ultrastruktur des Protoplasmas (Entstehung eines tridimensionalen Vorbildes für die weiteren Synthesen).

Vergleich mit einem Protein, Denaturierungsvorgang.

Eine Zunahme des H_2O_2 im Tumorgewebe ist manchmal zu beobachten, und die Arbeitshypothese wird aufgestellt, daß der bekannte Befund einer Abnahme der Katalaseaktivität im Tumorgewebe eine Anhäufung von H_2O_2 bedinge, welche dann eine Störung im physikalischen Zustand gewisser Proteine zur Folge haben könnte (Aggregierungseffekt von H_2O_2 auf gewisse Proteinsysteme). Die Krebsbildung entspricht einem Fehltritt in der Proteinsynthese. Keine entscheidende Bedeutung darf dem viel studierten Glykolysestoffwechsel beigemessen werden.

Eine Reihe von Untersuchungen wurde auf die Morphologie der Mitochondrien sowie auf ihren Widerstand in hypotonischen Lösungen gegenüber normalen Leberzellen und bei Zellen der mit Dimethylaminoazobenzol behandelten Ratten angestellt; die vorläufigen Ergebnisse deuten auf gewisse Unterschiede hin.

Résumé

Les divers agents cancérigènes peuvent provoquer la transformation maligne d'une cellule selon des mécanismes multiples. Nous devons nous contenter de l'étude de quelques cas paradigmatiques. Les hydrocarbures aromatiques connues et d'autres substances dissolvantes des graisses peuvent pénétrer dans la cellule par l'intermédiaire des lipides cellulaires et provoquer une modification structurelle de ces lipides (lipoïdolyse). Il faut toutefois admettre pour tous ces agents cancérigènes une action sur certaines protéines ou nucléoprotéines. Plusieurs observations semblent confirmer une interaction des hydrocarbures aromatiques cancérigènes avec le groupe SH des protéines plasmatiques (essais in vitro et in vivo). Des actions de nature physique doivent aussi être prises en considération (théorie électronique et susceptibilité magnétique de certains agents cancérigènes). Il semble qu'il y ait une répartition anormale des π -électrons mobiles dans la molécule des agents cancérigènes aromatiques.

Lorsque l'on étudie la précipitation par la chaleur d'une fraction protéinique hydrosoluble de tissus normaux et de tissus tumoraux (foie de rats nourris avec des composés azoïques), on ne peut déceler aucune différence dans la teneur des acides aminés entre les tissus mère normaux et les tissus cancéreux (foie de rat).

La spectrographie à l'infra-rouge permet de voir un affaiblissement des lignes caractéristiques de l'acide nucléique dans le stade précancéreux, puis une augmentation de celles-ci lorsqu'il s'est formé une tumeur hépatique.

La modification cancéreuse ne touche pas leur composition purement chimique, mais plutôt le « plissement spécifique » et la structure interne de la molécule protéinique ainsi que des relations intermoléculaires, donc avant tout l'ultrastructure du protoplasme (Création d'un modèle à trois dimensions pour les synthèses ultérieures).

Comparaison avec le processus de dénaturation d'une protéine. Une augmentation de H_2O_2 dans le tissu tumoral peut être observée, et l'on peut prendre comme hypothèse de travail que c'est la diminution de l'activité de la catalase dans le tissu tumoral, fait déjà connu, qui provoque cette augmentation de la teneur en H_2O_2 , ce qui pourrait aboutir à une perturbation de l'état physique de certaines protéines (effet d'aggrégation de H_2O_2 sur certains systèmes protéiniques).

La transformation cancéreuse correspond à un faux-pas dans la synthèse protéinique. On ne devrait pas attacher une importance trop grande au métabolisme glucidique si souvent étudié.

Toute une série d'expériences se rapportent à l'étude de la morphologie des mitochondries ainsi qu'à leur résistance en solution hypotonique des cellules du foie normales et des cellules prélevées chez des rats traités préalablement avec du diméthylaminoazobenzène; les résultats préliminaires semblent montrer qu'il existe certaines différences reconnaissables.

Summary

The numerous cancer agents can cause malignant changes of the cells in different ways. Only a few paradigmatic cases will be studied here. The well-known aromatic hydrocarbons and other lipid-soluble substances may enter the cell by way of the cell lipid and result in an alteration of the structure lipoids (lipoidolysis). But for all the agents, an influence upon certain proteins and nucleo-proteins can be assumed. Many facts suggest an inter-action of cancer-producing aromatic hydrocarbons with the SH group of the protein of the protoplasm (in vivo and in vitro experiments). Influences of a physical nature can also be assumed (electron theory and magnetic receptivity of some cancer agents). An

abnormal distribution of mobile π -electrons seems to occur in the molecules of aromatic cancer agents.

The thermic precipitation capacity was tested of an aqueous protein fraction of normal and of tumor tissue (livers of rats poisoned with azo compounds). No difference could be found in amino acid content of cancerous and normal tissue (rat liver). Infrared-spectrography shows in the pre-cancerous stage a diminution, and in hepatoma formation an increase of the bands corresponding to nucleic acids.

The cancerous change is not in the pure chemical composition but rather in the «folding specificity» and the inner architectural structure of the protein molecule as in the inter-molecular relationships, i. e. in the ultra-structure of the protoplasm (appearance of a tri-dimensional template for future synthesis).

Comparison with a protein-denaturing process. An increase of H_2O_2 in tumour tissue is sometimes seen, and a working hypothesis is set up that the well-known finding of a decrease in catalase activity in tumor tissue causes an accumulation of H_2O_2 which could then have a disturbing effect on the physical condition of certain proteins (aggregation effect of H_2O_2 on certain protein systems).

The cancer formation represents a failure in the protein synthesis. No decisive importance can be given to the much-studied glycolytic metabolism.

A series of investigations were made on the morphology of the mitochondria and on their resistance in hypotonic solutions in contrast to normal liver cells and cells from rats treated with di-methyl-amino-azobenzol. The results so far obtained suggest certain differences.

Riassunto

I numerosi agenti cancerogeni possono provocare trasformazioni maligne della cellula attraverso meccanismi diversi. Dobbiamo accontentarci dello studio di alcuni casi tipici. I noti idrocarburi aromatici e altre sostanze liposolubili penetrano nella cellula probabilmente attraverso i lipidi cellulari, modificandone la struttura (lipoidolisi). Per tutti gli agenti però si deve ammettere un effetto su certe proteine o meglio nucleoproteine. Molti fatti parlano per una reazione degli idrocarburi aromatici cancerogeni con gruppi SH delle proteine plasmatiche (esperimenti in vitro e in vivo). Si possono supporre anche azioni di natura fisica (teoria elettronica e suscettività magnetica di alcuni agenti cancerogeni). Sembra che nella molecola degli agenti cancerogeni aromatici esista una ripartizione anormale dei π -elettroni mobili.

Si è studiata la precipitabilità termica di una frazione proteica idro-

solubile di tessuto normale e tumorale (fegato di ratti ai quali erano stati somministrati azo composti). Non si trova differenza alcuna nel contenuto in acidi aminici del tessuto neoplastico e di quello normale (fegato di ratto).

La infrarosso-spettrografia mostra nello stadio precanceroso una diminuzione della banda degli acidi nucleici, e quando si forma un epatoma un aumento.

La trasformazione neoplastica concerne non la composizione puramente chimica, ma piuttosto la «specificità della ripiegatura» delle catene peptidiche, l'architettura interna delle molecole proteiche e relazioni intermolecolari, dunque l'ultrastruttura del protoplasma (formazione di un modello tridimensionale per le ulteriori sintesi).

Confronto col processo di denaturazione delle proteine. Talvolta si riscontra un aumento del H_2O_2 nel tessuto neoplastico; si può perciò emettere l'ipotesi che il noto reperto della diminuzione dell'attività della catalasi nel tessuto tumorale determini un ammassamento di H_2O_2 , che a sua volta potrebbe avere per effetto un'alterazione dello stato fisico di certe proteine (potere di aggregazione del H_2O_2 su certi sistemi proteici).

La formazione del cancro corrisponde a un passo falso nella sintesi delle proteine. Al metabolismo della glicolisi, pure molto studiato, non si deve attribuire importanza capitale.

Si eseguì una serie di ricerche sulla morfologia dei mitocondri e la loro resistenza a soluzioni ipotoniche in cellule epatiche normali e in cellule di ratti trattati con dimetilaminoazobenzolo; i risultati provvisori indicano certe differenze.

Asbury, W. T., Dickinson, S., and Bailey, K.: Biochem. J. 29, 2351 (1935). – *Bassi, M., and Bernelli-Zazzera, A.: Tumori 40, 21 (1954).* – *Blout, E. R., and Mellors, R. C.: Science 110, 137 (1949).* – *Boyland, E.: Cancer res. 12, 177 (1952).* – *Ceselli, C. A., and Guzzi, M. L.: Tumori 40, 118 (1954).* – *Coulson, C. A.: Adv. Cancer Res. 1, 2 (1953).* – *Cudkowicz, G.: Tumori 41, 63 (1955).* – *Evans, M. G., and Gergely, J.: Biochim. biophys. Acta 3, 188 (1949).* – *Frey-Wyssling, A.: Submicroscopic Morphology of Protoplasm and its Derivatives, Elsevier Publ. Co., London 1948.* – *Giesecking, R., and Schümmelfeder, N.: Z. Krebsforsch. 60, 379 (1955).* – *Haurowitz, F.: Chemistry and Biology of Proteins, Acad. Press, New York 1950.* – *Hoyle, L.: Amer. J. Cancer 39, 224 (1940).* – *Jordan, P.: Z. Immunitätsforsch. 97, 330 (1940).* – *Lenormant, H.: J. Physiol. (Paris) 42, 639 (1950); J. chim. phys. 49, 635 (1952); Compt. rend. 234, 1959 (1952), 235, 104 (1952); Bull. Soc. chim. Fr. 1953, S. 214.* – *Lenormant, H., and Chouteau, J.: J. Physiol. (Paris) 43, 778 (1951).* – *Mayr, G.: Rend. Ist. Lomb. Sci. Lett., Parte I, Classe Sci. mat. e nat. 78, 459 (1944–45).* – *Mider, G. B.: Cancer Res. 11, 821 (1951).* – *Miller, E. C.: Cancer Res. 11, 100 (1951).* – *Miller, E. C., and Miller, J. A.: Cancer Res. 12, 547 (1952).* – *Mills, G. C., and Wood, J. L.: Cancer Res. 13, 69 (1953).* – *Pacault, A.: Acad. Sci. (Paris) 219, 158 (1941).* – *Powell, A. K.: Nature 153, 345 (1944); J. roy. micr. Soc. 66, 35 (1946), 67, 14 (1947).* – *Rondoni, P.: Z. Krebsforsch. 34, 245 (1931); Z. Immunforsch. 99, 110 (1941), Experientia (Basel) 2, 127 (1946), Semaine d'étude sur le problème biologique du cancer, Seite 251, Pontificia Academia Scientiarum, Città del Vaticano, 1949;*

Oncologia (Roma) **26**, 245 (1952). – *Rondoni, P.*, und *Barbieri, P.*: Enzymologia (Amst.) **14**, 10 (1950). – *Rondoni, P.*, und *Bassi, M.*: Ricerca sci. **18**, 1038 (1948); Enzymologia (Amst.) **15**, 70 (1951). – *Rondoni, P.*, und *Boretti, G.*: Tumori **33**, 274 (1947). – *Rondoni, P.*, und *Cudkowicz, G.*: Experientia (Basel) **9**, 348 (1953). – *Rondoni, P.*, *Mayr, G.*, und *Gallico, E.*: Experientia (Basel) **5**, 357 (1949a); Atti Accad. Naz. Lincei, Rend. Classe Sci. fis. mat. e nat. **7**, 196 (1949b). – *Rondoni, P.*, und *Pozzi, L.*: Z. physiol. Chem. **219**, 22 (1933), **235**, 81 (1935). – *Sachs, H.*: Z. Krebsforsch. **35**, 275 (1932); Tumori **23**, 323 (1937). – *Schmidt, O.*: Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 97 (1940); Tumori **27**, 475 (1941); Naturwissenschaften **29**, 146 (1941). – *Szent-Györgyi, A.*: Chemistry of muscular Contraction, Acad. Press, New York 1947. – *Toennies, G.*: Cancer Res. **7**, 193 (1947). – *Wiest, W. G.*, und *Heidelberger, C.*: Cancer Res. **13**, 246, 250, 255 (1953). – *Woernley, D. L.*: Cancer Res. **12**, 516 (1952). – *Wood, J. L.*, und *Kraynak, M. E.*: Cancer Res. **13**, 358 (1953).

Diskussion:

H. Aebi (Bern): Konnte eine Funktionseinbuße an den aus Buttergelbtumoren isolierten Mitochondrien nachgewiesen werden?

Die vom Autor beobachtete vermehrte Schwellung der isolierten Mitochondrien spricht jedenfalls für eine Schädigung der oxydativen Phosphorylierung und findet möglicherweise eine Parallele in den von *Ryser* u. Mitarb. erhobenen Befunden, wonach Pyruvatoxydation, Schwellung und P:O-Quotient von isolierten Leberzellmitochondrien ganzbestrahlter Ratten (1000 r) alle gleichermaßen eine signifikante Verminderung erfahren.

H. R. Schinz (Zürich): Votum nicht eingegangen.

Hedi Fritz-Niggli (Zürich): Zu den angeführten Stoffwechseluntersuchungen der Tumorzelle möchte ich bemerken, daß wir die Enzymaktivität der Leberzelle (Ratte) während der Cancerogenese verfolgten. Nach Verfütterung von Buttergelb und Acetylaminofluoren stellten wir einen Aktivitätsverlust der Enzyme des Zitronensäurezyklus fest, wenn die Zelle als Ganzes, d. h. wenn Homogenate untersucht wurden. Isolierte Mitochondrien (die Träger der Enzyme des Zitronensäurezyklus) hingegen zeigen keine ausgeprägte Schädigung, so daß man annehmen muß, daß der Aktivitätsverlust der Zelle zum größten Teil durch verminderte Mitochondrienzahl bedingt ist.