Über die Spezifität der Hemmwirkung von Rattenserum auf den Stoffwechsel von Tumorzellen nach Teilhepatektomie

H. HINDERER, H. WRBA und M. VOLM

Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg,
Institut für experimentelle Pathologie
(Direktor Prof. Dr. Dr. HEINRICH WRBA)

(Z. Naturforsch. 23 b, 286 [1968]; eingegangen am 8. August 1967)

Die tumorhemmende Wirkung des Serums teilhepatektomierter Ratten ist ein von uns gründlich durchuntersuchter Befund¹⁻³. Es ergab sich die Frage, ob diese konstant nachweisbare Hemmwirkung möglicherweise als unspezifische Folge der Operation und des dabei auftretenden Blutverlustes erklärbar wäre. Gleichzeitig wurde die für weitere Arbeiten wichtige Frage der Stabilität der Hemmwirkung des Serums teilhepatektomierter Tiere in Abhängigkeit von der Aufbewahrungsdauer und der Konservierungsart des Serums überprüft.

Die Untersuchungen wurden an Walker-Ascites-Tumorzellen der Ratte mit den an anderer Stelle beschriebenen Methoden^{2, 3} durchgeführt.

¹ H. WRBA and H. RABES, Cancer Res. 23, 1116 [1963].

² H. WRBA and M. VOLM, European J. Cancer 3, 143 [1967].

Zur Wirkung der Ionenzusammensetzung bei der Hemmwirkung des Blutserums teilhepatektomierter Tiere auf Tumorzellen in vitro

M. VOLM, H. WRBA und H. HINDERER

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Institut für experimentelle Pathologie

(Z. Naturforsch. 23 b, 286 [1968]; eingegangen am 8. August 1967)

Während durch Serum teilhepatektomierter Ratten an Leberexplantaten eine Stoffwechselsteigerung induziert werden konnte¹, bewirkte dasselbe Serum im Vergleich zu Kontrollserum in vitro auf Tumoren eine Stoffwechselhemmung^{2, 3}.

In den folgenden Untersuchungen bestimmten wir den Stoffwechsel durch Sauerstoffumsatz und Milchsäurebildung der Walker-Ascites-Tumorzellen der Ratte. Die Inkubationsansätze setzten sich folgendermaßen zusammen: Tumorzellen und Suspensionsmedium 30%, Serum 70 Prozent.

Auf Grund von früheren Versuchen müssen wir annehmen, daß mehrere Faktoren für diesen Hemmeffekt auf den Tumorstoffwechsel verantwortlich sind. Wir konnten nachweisen, daß die Katalase-Aktivität nach Teilhepatektomie erhöht ist⁴, und daß der Sauerstoffumsatz der Tumorzellen durch die entsprechende Ka-

Es ergab sich, daß eine einheitliche Hemmwirkung, wie sie durch Zusatz des Serums teilhepatektomierter Tiere auf Tumorzellen deutlich wird, nach Laparotomie nicht vorhanden ist, und daß die Hemmwirkung, die nach der Laparotomie eintreten kann, in der Größenordnung wesentlich unter der Hemmwirkung des Serums teilhepatektomierter Tiere liegt.

Eine Bedeutung des Blutverlustes, den ein Versuchstier bei der Durchführung der Teilhepatektomie zwangsläufig erleidet, ließ sich auf die Hemmwirkung des Tumorstoffwechsels ausschließen. Ratten wurde 3 bis 4 ml Blut aus der Arteria femoralis entnommen. Das anschließend 4 bis 48 Stdn. nach der Blutentnahme gewonnene Serum wurde zur Inkubation von Tumorzellen verwendet. Es ergab sich dabei, daß das 48 Stdn. nach dem Blutverlust gewonnene Serum keine Abweichung im Stoffwechsel der inkubierten Tumorzellen gegenüber Tumorzellen im Normalserum bewirkt. In den ersten 18 Stdn. nach Blutverlust führt der Serumszusatz zu größeren Streuungen in den bestimmten Stoffwechselgrößen.

Die Faktoren, die für die Hemmwirkung des Tumorstoffwechsels verantwortlich sind, sind sehr stabil. 9 Tage bei verschiedenen Temperaturen (-20° , $+4^{\circ}$, $+20^{\circ}$ C) aufbewahrte Seren behielten die Hemmwirkung auf Tumorzellen in vollem Umfange bei.

³ M. VOLM, H. HINDERER u. H. WRBA, Z. Naturforsch., im Druck.

talase-Aktivität geringfügig, jedoch signifikant gehemmt wird³. Dialyseversuche zeigen jedoch, daß der größere Teil der Hemmung des Tumorstoffwechsels durch dialysierbare Faktoren verursacht wird.

In der Zusammensetzung der Seren konnten außer einem deutlichen Abfall des anorganischen Phosphats (Minimum 48 Stdn. nach der Teilhepatektomie) und einer geringen Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert nach Teilhepatektomie um 0,15 bis 0,3 erhöht) keine Veränderungen festgestellt werden. Beide Abweichungen haben jedoch keinen Einfluß auf den beschriebenen Hemmeffekt.

Bei allen getesteten Suspensionsmedien (Physiolog. Kochsalzlösung, Sørensen-Phosphat-Puffer, isot. Saccharose-Lösung) war die Stoffwechselhemmung der Tumorzellen durch Serum teilhepatektomierter Ratten etwa gleich groß. Wurde jedoch statt dem 1/15-m. Monokalium/Dinatriumphosphat-Puffer (pH 7,4) ein 1/15-m. Monokalium/Dikaliumphosphat-Puffer (pH 7,4) verwendet, so verschwand die Stoffwechselhemmung bis auf einen geringen Restbetrag. In den beiden Phosphatpuffern fanden wir somit zwei Systeme, die einander sehr ähnlich sind, die aber sehr unterschiedliche Wirkungen auf den Hemmeffekt haben.

Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Verschiebung des Natrium/Kalium-Verhältnisses nicht die Aufhebung des Hemmeffektes erklärt. Es scheinen verschiedene oder sogar alle Eigenschaften des Monokalium/Dikaliumphosphat-Puffers notwendig zu sein, um die Hemmwirkung des Serums teilhepatektomierter Ratten auf den Stoffwechsel der Tumorzellen zum größten Teil aufheben zu können.

¹ H. WRBA, H. RABES, M. RIPOLL-GOMEZ, and H. RANZ, Exp. Cell. Res. 26, 70 [1962].

² H. WRBA and H. RABES, Cancer Res. 23, 1116 [1963].

³ H. WRBA and M. VOLM, European J. Cancer 3, 143 [1967].

⁴ M. VOLM u. H. WRBA, Naturwissenschaften 53, 288 [1966].